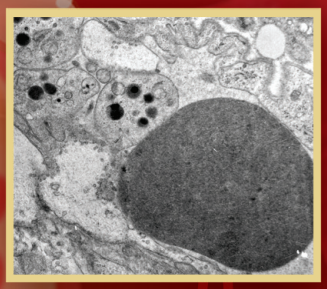
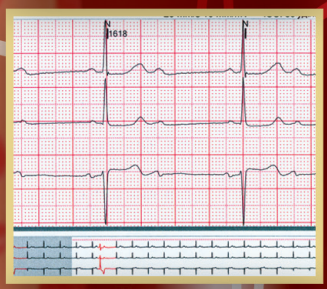
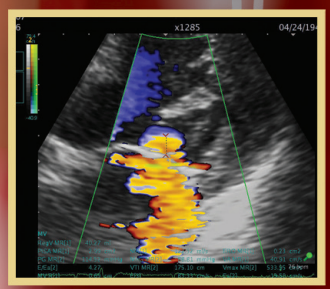
Настанова з кардіології

За редакцією В.М. Коваленка







МОРИОН

НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
«ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ імені академіка М.Д. СТРАЖЕСКА»
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

Присвячується 100-річчю опису
В. Образцовим і М. Стражеском
прижиттєвої діагностики
інфаркту міокарда

НАСТАНОВА З КАРДІОЛОГІЇ

За редакцією члена-кореспондента АМН України,
професора В.М. Коваленка

При співпраці

AstraZeneca UK Limited	Les Laboratoires Servier
Boehringer Ingelheim	MSD (Merck Sharp & Dohme)
Gedeon Richter	Novartis Pharma Services AG
KRKA	Sanofi-Aventis
Solvay Pharmaceuticals	

Київ
МОРІОН
2009

ББК 54.10
Н32

Редакційна рада: В.М. Коваленко (голова),
М.І. Лутай (заступник голови),
В.В. Братусь, О.П. Вікторов,
Л.Г. Воронков, О.С. Гавриш,
І.М. Горбась, В.М. Корнацький,
О.І. Мітченко, О.М. Пархоменко,
Є.П. Свіщенко, Ю.М. Сіренко,
Ю.М. Соколов, О.С. Сичов, В.О. Шумаков

Рецензенти: академік АМН України, доктор медичних наук, професор Г.В. Дзяк,
академік АМН України та РАМН, доктор медичних наук, професор О.В. Коркушко

Настанова рекомендована Асоціацією кардіологів України та вченою радою ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» для широкого кола фахівців: кардіологів, ревматологів, кардіохірургів, реаніматологів, терапевтів, сімейних лікарів, наукових співробітників, студентів вищих медичних навчальних закладів
Протокол № 6 від 26.06.2009 р.

Н32 Настанова з кардіології/ За ред. В.М. Коваленка. — К.: МОРІОН, 2009. — 1368 с.

ISBN 978-966-2066-23-4

Перша фундаментальна клінічна настанова з кардіології, підготовлена провідними фахівцями головної профільної установи України — ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска». З величезного обсягу сучасної науково-медичної інформації автори вибрали найбільш важливі для практичного лікаря відомості, які в настанові зручно згруповані в логічні блоки-секції за відповідними клінічними розділами. При викладенні матеріалу використано прийняті в усьому світі принципи доказової медицини. Видання містить інформацію про епідеміологію серцево-судинних захворювань, сучасні погляди на їх етіологію та патогенез, новітні дані про сучасні методи діагностики та лікування, що базуються на результатах останніх багатоцентрових клінічних досліджень і актуальних рекомендаціях міжнародних експертних організацій, а також на широкому власному досвіді авторів настанови. Велику увагу приділено профілактичним аспектам кардіології. Окремі розділи видання присвячені інтервенційним методам лікування в кардіології, спеціальним аспектам клінічної фармакології, стандартам діагностики та лікування захворювань серцево-судинної системи.

Книга призначена для широкого кола фахівців: кардіологів, ревматологів, кардіохірургів, реаніматологів, терапевтів, сімейних лікарів, наукових працівників, студентів вищих медичних навчальних закладів.

ББК 54.10

© ННЦ «Інститут кардіології імені академіка
М.Д. Стражеска» АМН України, 2009
©МОРІОН, 2009

ISBN 978-966-2066-23-4

ВІД РЕДАКТОРА

До питання про історію опису клінічної картини інфаркту міокарда

У числі десяти видатних відкриттів кардіології минулого сторіччя — опис В. Образцовим і М. Стражеском прижиттєвої діагностики інфаркту міокарда.
Є. Браунвальд

Виступ В.П. Образцова й М.Д. Стражеска на Першому російському з'їзді терапевтів у 1909 р. «До симптоматології й діагностики тромбозу вінцевих артерій серця» ознаменував відкриття світового значення й став поворотним пунктом у вченні про інфаркт міокарда. Доповідь грунтувалася на прижиттєвій діагностиці випадків інфаркту міокарда, згодом підтверджених паталогоанатомічно.

Къ симптоматологіи и діагностикѣ тромбоза вѣнечныхъ артерій сердца.

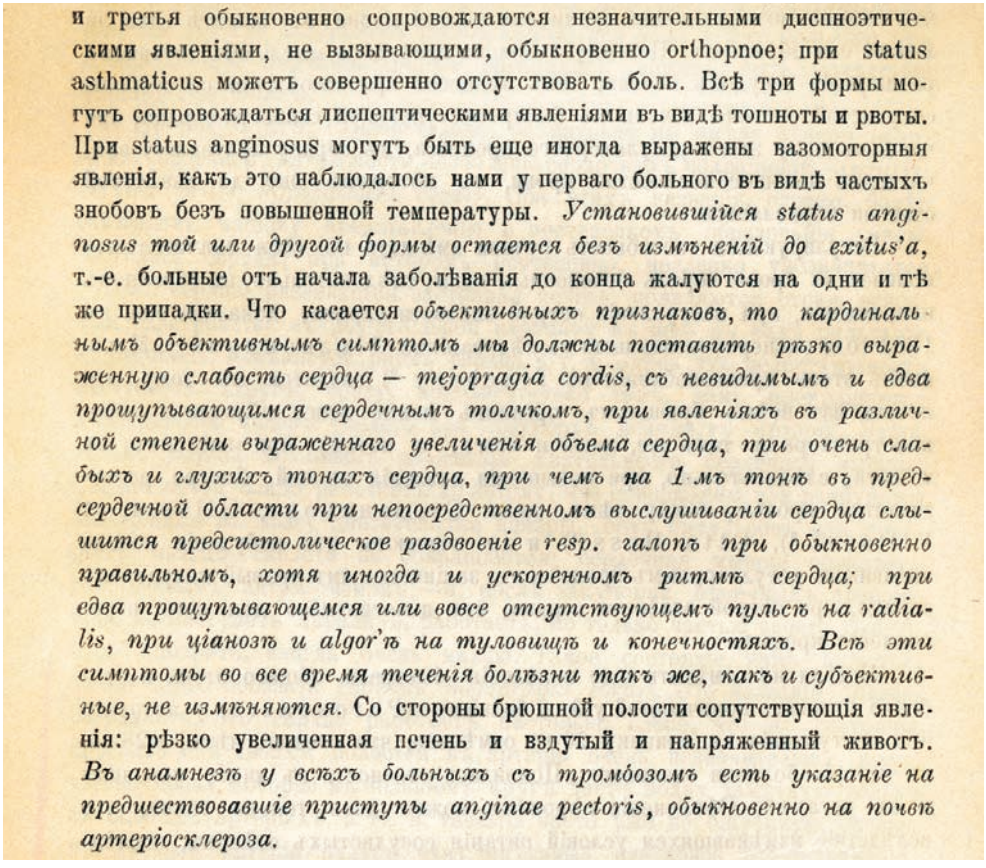
Проф. В. П. Образцовъ и прив.-доц. Н. Д. Стражеско. (Кіевъ). (Доложено проф. Образцовымъ).

Закрытіе вѣнечныхъ сосудовъ сердца вслѣдствіе загражденія пути посредствомъ выполненія всего ихъ просвѣта тромбомъ, образовавшимся на мѣстѣ, обыкновенно при существованіи склероза вѣнечныхъ артерій...

...Закупорка этихъ главныхъ стволовъ анатомически сопровождается обыкновенно образованіемъ *инфаркта* съ некрозомъ мышечной ткани сердца на большемъ или меньшемъ протяженіи;

В.П. Образцов і М.Д. Стражеско описали 3 форми інфаркту міокарда — status anginosus, status gastralgicus, status asthmaticus.

Итакъ, на основаніи наблюдавшихся нами случаевъ, какіе клиническіе симптомы мы должны положить въ основу при постановкѣ *діагноза-тромбоза вѣнечныхъ сосудовъ сердца?* Кардинальнымъ субъективнымъ симптомомъ мы должны поставить status anginosus или въ видѣ типической формы грудной жабы съ загрудинными болями, отдающими въ шею, голову и лѣвую руку, или въ видѣ эквивалента этихъ болей status asthmaticus или наконецъ status gastralgicus; формы первая



и третья обыкновенно сопровождаются незначительными диспноэтическими явленіями, не вызывающими, обыкновенно orthopnoe; при status asthmaticus можетъ совершенно отсутствовать боль. Всѣ три формы могутъ сопровождаться диспептическими явленіями въ видѣ тошноты и рвоты. При status anginosus могутъ быть еще иногда выражены вазомоторныя явленія, какъ это наблюдалось нами у перваго больного въ видѣ частыхъ знобовъ безъ повышенной температуры. *Установившійся status anginosus той или другой формы остается безъ измѣненій до exitus'a*, т.-е. больные отъ начала заболѣванія до конца жалуются на одни и тѣ же припадки. Что касается *объективныхъ признаковъ, то кардинальнымъ объективнымъ симптомъ мы должны поставить рѣзко выраженную слабость сердца — tejoragia cordis, съ невидимымъ и едва прощупывающимся сердечнымъ толчкомъ, при явленіяхъ въ различной степени выраженнаго увеличенія объема сердца, при очень слабыхъ и глухихъ тонахъ сердца, при чемъ на 1 мъ тонъ въ предсердечной области при непосредственномъ выслушиваніи сердца слышится предсистолическое раздвоеніе resp. галопъ при обыкновенно правильномъ, хотя иногда и ускоренномъ ритмѣ сердца; при едва прощупывающемся или вовсе отсутствующемъ пульсѣ на radialis, при ціанозѣ и algor'ѣ на туловищѣ и конечностяхъ. Всѣ эти симптомы во все время теченія болѣзни такъ же, какъ и субъективные, не измѣняются.* Со стороны брюшной полости сопутствующія явленія: рѣзко увеличенная печень и вздутый и напряженный животъ. *Въ анамнезѣ у всѣхъ больныхъ съ тромбозомъ есть указаніе на предшествовавшіе приступы anginae pectoris, обыкновенно на почвѣ артеріосклероза.*

Настанова, яку ви тримаєте в руках, підготовлена колективом співробітників Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» АМН України. Це перший україномовний проект подібного масштабу, що охоплює широке коло найактуальніших питань кардіології. Настанова базується на сучасній медичній інформації, отриманій на основі принципів доказової медицини, і охоплює весь спектр проблем сучасної кардіології, починаючи з профілактики хвороб органів кровообігу й закінчуючи валідизованими підходами до терапії серцево-судинних захворювань.

У цій настанові виклад фундаментальних поглядів медичної науки поєднується з докладним висвітленням прикладних питань клінічної кардіології. Враховуючи значне поширення серцево-судинних захворювань у розвинених країнах та їх суттєвий внесок у структуру смертності й інвалідності соціально активних груп населення, велику увагу в настанові приділено профілактичним аспектам кардіології. Оскільки успіх лікування будь-якого захворювання прямо залежить від своєчасної й точної його діагностики, особливий акцент у виданні зроблено на застосуванні сучасних клініко-інструментальних методів дослідження, у тому числі високоефективних візуалізуючих методик.

Безсумнівний інтерес для практичних лікарів становить інформація про безпеку клінічного застосування ліків, що міститься в спеціальному розділі настанови. Враховуючи зростаючу роль інтервенційних процедур у загальній структурі надання допомоги хворим кардіологічного профілю, дані про нові малоінвазивні хірургічні втручання також виділено в самостійний розділ.

Обґрунтованість рекомендованих діагностичних або лікувальних втручань спирається на результати останніх багатоцентрових міжнародних досліджень і рекомендації авторитетних міжнародних експертних груп. Настанова також містить вітчизняні методичні рекомендації щодо профілактики, діагностики й лікування хвороб органів кровообігу, впроваджені в практику охорони здоров'я відповідним наказом МОЗ України.

Висловлюю щиру подяку всім колегам, які взяли участь у підготовці цього видання.

В.М. Коваленко

Директор ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» АМН України,
член-кореспондент АМН України, доктор медичних наук, професор

ЗМІСТ

СЕКЦІЯ 1 СТРУКТУРА ТА ФУНКЦІЇ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ
В.В. Братусь, О.С. Гавриш

ГЛАВА 1. БУДОВА СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ТА ЛІМФАТИЧНОЇ СИСТЕМИ 10
О.С. Гавриш

ГЛАВА 2. ПОРУШЕННЯ КРОВООБІГУ 67
О.С. Гавриш

ГЛАВА 3. СИСТЕМА КРОВООБІГУ: ПРИНЦИПИ ОРГАНІЗАЦІЇ ТА РЕГУЛЯЦІЇ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ 95
В.В. Братусь, Т.В. Талаєва

СЕКЦІЯ 2 ПРОБЛЕМИ КАРДІОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ НАСЕЛЕННЮ УКРАЇНИ ТА НАПРЯМКИ ЇЇ ПОКРАЩАННЯ
В.М. Корнацький

ПРОБЛЕМИ КАРДІОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ НАСЕЛЕННЮ УКРАЇНИ ТА НАПРЯМКИ ЇЇ ПОКРАЩАННЯ 120
В.М. Корнацький

СЕКЦІЯ 3 ПОПУЛЯЦІЙНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
І.М. Горбась

ГЛАВА 1. ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ 134
І.М. Горбась, І.П. Смирнова

ГЛАВА 2. ПРОФІЛАКТИЧНІ ОСНОВИ ВИРІШЕННЯ СУЧАСНИХ ПРОБЛЕМ КАРДІОЛОГІЇ 141
І.М. Горбась, І.П. Смирнова

СЕКЦІЯ 4 ФАКТОРИ РИЗИКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТА ЇХ РОЛЬ У РОЗВИТКУ АТЕРОСКЛЕРОЗУ
І.М. Горбась, О.І. Мітченко

ГЛАВА 1. ФАКТОРИ РИЗИКУ ТА ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ІЗ СЕРЦЕВО-СУДИННИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ 154
І.М. Горбась, І.П. Смирнова

ГЛАВА 2. ДИСЛІПІДЕМІЇ: ДІАГНОСТИКА, ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ 179
О.І. Мітченко

ГЛАВА 3. АТЕРОСКЛЕРОЗ: ПОЄДНАННЯ ЗАПАЛЕННЯ ТА МОДИФІКАЦІЇ ЛІПОПРОТЕЇНІВ КРОВІ ЯК ОСНОВА ЙОГО ПАТОГЕНЕЗУ 215
Т.В. Талаєва, В.В. Братусь

ГЛАВА 4. МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ, ДІАБЕТ І СЕРЦЕВО-СУДИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ 221
О.І. Мітченко

СЕКЦІЯ 5 МЕТОДИ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ В КАРДІОЛОГІЇ

В.М. Коваленко, М.К. Фуркало, М.І. Лутай , О.С. Сичов, О.Й. Жарінов

ГЛАВА 1. ОСНОВИ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАФІЇ 236
О.С. Сичов, М.К. Фуркало, Т.В. Гетьман, С.І. Деяк

ГЛАВА 2. ПРОБИ З ДОЗОВАНИМ ФІЗИЧНИМ НАВАНТАЖЕННЯМ 252
О.Й. Жарінов, М.К. Фуркало, Т.В. Гетьман

ГЛАВА 3. АМБУЛАТОРНЕ МОНІТОРУВАННЯ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАМИ ЗА ХОЛТЕРОМ 266
О.С. Сичов, М.І. Лутай, О.М. Романова

ГЛАВА 4. ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ: ФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ, МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ, КЛІНІЧНЕ І ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ 287
О.С. Сичов, О.Й. Жарінов

ГЛАВА 5. РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПРОВЕДЕННЯ ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ 296
О.С. Сичов, О.І. Фролов

ГЛАВА 6. ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАФІЯ ВИСОКОГО РОЗРІЗНЕННЯ В ДІАГНОСТИЦІ АРИТМІЙ І ПРОГНОЗУВАННІ РАПТОВОЇ СЕРЦЕВОЇ СМЕРТІ 306
О.М. Пархоменко, О.С. Сичов

ГЛАВА 7. ЕХОКАРДІОГРАФІЯ В КАРДІОЛОГІЇ 316
В.М. Коваленко, С.І. Деяк, Т.В. Гетьман

СЕКЦІЯ 6 КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

О.П. Вікторов

ГЛАВА 1. ОСНОВНІ ПОНЯТТЯ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ 350
О.П. Вікторов

ГЛАВА 2. ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОКІНЕТИКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ В КАРДІОЛОГІЇ 372
О.П. Вікторов

ГЛАВА 3. ВПЛИВ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА СИСТЕМУ МАТИ — ПЛАЦЕНТА — ПЛІД, ОРГАНІЗМ НОВОНАРОДЖЕНОГО ТА ПРИ ГОДУВАННІ ГРУДЬМИ 378
О.П. Вікторов

ГЛАВА 4. ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ПОХИЛОМУ І СТАРЕЧОМУ ВІЦІ 408
О.П. Вікторов

ГЛАВА 5. ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ 415
О.П. Вікторов

ГЛАВА 6. КОНТРОЛЬ БЕЗПЕКИ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПРИ ЇХ ЗАСТОСУВАННІ 429
О.П. Вікторов

СЕКЦІЯ 7 АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ

Є.П. Свіщенко, Ю.М. Сіренко

ГЛАВА 1. ЕСЕНЦІАЛЬНА АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ 434
Є.П. Свіщенко, Л.В. Безродна

ГЛАВА 2. СИМПТОМАТИЧНІ ФОРМИ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ 469
Ю.М. Сіренко

СЕКЦІЯ 8 ІШЕМІЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ

М.І. Лутай, О.М. Пархоменко , В.О. Шумаков, І.К. Следзевська

ГЛАВА 1. ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА 508
О.М. Пархоменко, О.І. Іркін, О.В. Шумаков

ГЛАВА 2. ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ БЕЗ СТІЙКОЇ ЕЛЕВАЦІЇ СЕГМЕНТА *ST* 571
В.О. Шумаков, І.К. Следзевська
ГЛАВА 3. ХРОНІЧНІ ФОРМИ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ 615
М.І. Лутай, Г.Ф. Лисенко

СЕКЦІЯ 9 ІНТЕРВЕНЦІЙНЕ ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ
Ю.М. Соколов

ІНТЕРВЕНЦІЙНЕ ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ 684
Ю.М. Соколов, М.Ю. Соколов, В.І. Терентьєв

СЕКЦІЯ 10 ТРОМБОЕМБОЛІЯ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ
О.М. Пархоменко

ТРОМБОЕМБОЛІЯ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ 818
О.М. Пархоменко, Я.М. Лутай

СЕКЦІЯ 11 ЛЕГЕНЕВА ГІПЕРТЕНЗІЯ
Ю.М. Сіренко

ЛЕГЕНЕВА ГІПЕРТЕНЗІЯ 858
Ю.М. Сіренко

СЕКЦІЯ 12 ХВОРОБИ ПЕРИКАРДА, МІОКАРДА, ЕНДОКАРДА І КЛАПАНІВ СЕРЦЯ
В.М. Коваленко, О.Г. Несукай

ГЛАВА 1. НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНА ДИСТОНІЯ 874
О.Г. Несукай
ГЛАВА 2. ПРОЛАПС МІТРАЛЬНОГО КЛАПАНА 880
В.М. Коваленко, О.Г. Несукай
ГЛАВА 3. ВРОДЖЕНІ ВАДИ СЕРЦЯ 886
В.М. Коваленко
ГЛАВА 4. НАБУТІ ВАДИ СЕРЦЯ 907
О.Г. Несукай, М.Г. Ілляш
ГЛАВА 5. ПЕРИКАРДИТ 928
В.М. Коваленко, О.Г. Несукай
ГЛАВА 6. МІОКАРДИТ 936
В.М. Коваленко, О.Г. Несукай
ГЛАВА 7. ЕНДОКАРДИТ 946
В.М. Коваленко, О.Г. Несукай
ГЛАВА 8. МЕТАБОЛІЧНА КАРДІОМІОПАТІЯ 958
О.Г. Несукай
ГЛАВА 9. ДИЛАТАЦІЙНА КАРДІОМІОПАТІЯ 975
В.М. Коваленко, О.Г. Несукай
ГЛАВА 10. ГІПЕРТРОФІЧНА КАРДІОМІОПАТІЯ 982
В.М. Коваленко, О.Г. Несукай
ГЛАВА 11. РЕСТРИКТИВНА КАРДІОМІОПАТІЯ 989
В.М. Коваленко, О.Г. Несукай
ГЛАВА 12. АРИТМОГЕННА КАРДІОМІОПАТІЯ ПРАВОГО ШЛУНОЧКА 996
О.Г. Несукай
ГЛАВА 13. НЕКЛАСИФІКОВАНІ КАРДІОМІОПАТІЇ 1000
В.М. Коваленко, О.Г. Несукай

ГЛАВА 14. ПУХЛИНИ СЕРЦЯ 1005
О.Г. Несукай
ГЛАВА 15. ТРАВМИ СЕРЦЯ 1014
В.М. Коваленко, О.Г. Несукай

СЕКЦІЯ 13 ПОРУШЕННЯ РИТМУ СЕРЦЯ
О.С. Сичов

ГЛАВА 1. ДІАГНОСТИКА І ЛІКУВАННЯ ЕКСТРАСИСТОЛІЇ ТА ПАРАСИСТОЛІЇ 1022
О.С. Сичов, О.Й. Жарінов
ГЛАВА 2. ПОРУШЕННЯ РЕПОЛЯРИЗАЦІЇ ШЛУНОЧКІВ СЕРЦЯ: МЕХАНІЗМИ ВИНИКНЕННЯ, МЕТОДИ ВИЯВЛЕННЯ ТА КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ 1040
О.С. Сичов
ГЛАВА 3. ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ СИНКОПАЛЬНИХ СТАНІВ 1057
О.С. Сичов, О.І. Фролов
ГЛАВА 4. ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ 1073
О.С. Сичов, О.М. Романова
ГЛАВА 5. ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНИХ ТАХІКАРДІЙ 1099
О.С. Сичов, Г.М. Солов'ян
ГЛАВА 6. ШЛУНОЧКОВІ ПОРУШЕННЯ РИТМУ СЕРЦЯ ТА РАПТОВА СЕРЦЕВА СМЕРТЬ 1126
О.С. Сичов, Т.В. Гетьман
ГЛАВА 7. РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПРОВЕДЕННЯ КАТЕТЕРНИХ АБЛЯЦІЙ ПРИ АРИТМІЯХ СЕРЦЯ 1168
О.С. Сичов, О.І. Фролов
ГЛАВА 8. ЕЛЕКТРОКАРДІОСТИМУЛЯТОРИ ТА КАРДІОВЕРТЕРИ-ДЕФІБРИЛЯТОРИ ПРИ ПОРУШЕННЯХ РИТМУ І ПРОВІДНОСТІ СЕРЦЯ 1172
О.С. Сичов, О.І. Фролов
ДОДАТОК
АНТИАРИТМІЧНІ ПРЕПАРАТИ ТА НОРМАЛЬНІ ЗНАЧЕННЯ ІНТЕРВАЛУ *Q–T* 1194

СЕКЦІЯ 14 СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ
О.М. Пархоменко, С.М. Кожухов, О.І. Іркін, Л.Г. Воронков

ГЛАВА 1. ГОСТРА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ 1202
О.М. Пархоменко, С.М. Кожухов, О.І. Іркін
ГЛАВА 2. ХРОНІЧНА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ 1232
Л.Г. Воронков

СЕКЦІЯ 15 КЛАСИФІКАЦІЯ, СТАНДАРТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ
Л.Г. Воронков, В.М. Коваленко, М.І. Лутай, О.І. Мітченко, О.М. Пархоменко, Є.П. Свіщенко, Ю.М. Сіренко, Ю.М. Соколов, О.С. Сичов, В.О. Шумаков

ГЛАВА 1 КЛАСИФІКАЦІЯ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ 1298
ГЛАВА 2 СТАНДАРТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ 1312

СЕКЦІЯ 1

СТРУКТУРА ТА ФУНКЦІЇ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

В.В. Братусь
О.С. Гавриш

Глава 1. БУДОВА СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ТА ЛІМФАТИЧНОЇ СИСТЕМИ 10
Глава 2. ПОРУШЕННЯ КРОВООБІГУ 67
Глава 3. СИСТЕМА КРОВООБІГУ: ПРИНЦИПИ ОРГАНІЗАЦІЇ ТА РЕГУЛЯЦІЇ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ 95

ГЛАВА 1 ■ БУДОВА СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ТА ЛІМФАТИЧНОЇ СИСТЕМИ

О.С. Гавриш

КРОВООБІГ 10
КОЛА КРОВООБІГУ 12
АРТЕРІАЛЬНИЙ ВІДДІЛ КРОВОНОСНОЇ СИСТЕМИ 13
Артерії еластичного типу
Артерії м'язово-еластичного типу
Артерії м'язового типу
Мікрогемоциркуляторне русло
Артеріоли
Прекапіляри
Кровоносні капіляри
Посткапіляри
ВЕНОЗНИЙ ВІДДІЛ КРОВОНОСНОЇ СИСТЕМИ 18
Венули і дрібні вени
Вени безм'язового типу
Вени із слаборозвиненими м'язовими елементами
Вени із сильнорозвиненими м'язовими елементами
Артеріовенозні анастомози
Інтермедіарний обмін
ЛІМФАТИЧНА СИСТЕМА 21
Лімфатичні капіляри і посткапіляри
Лімфатичні судини
Лімфоутворення та лімфотечія
Лімфатичні вузли
Серце і перикард
Перикард
Топографія серця
АНАТОМІЯ СЕРЦЯ 25
Камери серця
ГІСТО- ТА УЛЬТРАСТРУКТУРА ЕПІКАРДА, МІОКАРДА, ЕНДОКАРДА 32
Епікард
Міокард
Інтерстицій міокарда
Структура робочих кардіоміоцитів
Структурні особливості різних типів кардіоміоцитів
Ендокард
СУДИННА СИСТЕМА СЕРЦЯ 42
Анатомія артерій серця
Типи кровопостачання серця
Будова стінки коронарних артерій та їх гілок
Середній шар
Зовнішня оболонка
Внутрішньоорганне артеріальне русло серця
Мікрогемоциркуляторне русло
Ангіоархітектоніка мікрогемоциркуляторного русла
Будова стінки елементів мікрогемоциркуляторного русла міокарда
Анатомія вен серця
Судини В'єссена — Тебезія
Будова стінки венозних судин серця
Лімфатичне русло серця
Топографія лімфатичного русла серця
Будова елементів лімфатичного русла серця
Іннервація серця та його судин
Топографія екстракардіального відділу
Гістоархітектоніка інтракардіального відділу
Будова різних елементів
Провідна система серця
Синусно-передсердний вузол
Міжвузлові шляхи проведення імпульсів
Передсердно-шлуночковий вузол
Пучок Гіса
Структура клітинних елементів
Кровопостачання
Іннервація
ЛІТЕРАТУРА 66

КРОВООБІГ

Кровообіг — безперервний рух крові по замкнутій системі, утвореній судинами різної будови і функціонального призначення, що забезпечується роботою серця. Кров — тканина внутрішнього середовища організму, її головними функціями є транспортна, дихальна, трофічна, екскреторна,

захисна і регуляторна. Кров бере участь також у підтримці водного балансу тканин і сталості температури тіла.

З гемодинамічної точки зору систему кровообігу в цілому можна уявити як два резервуари — артеріальний і венозний, які сполучаються через розгалужену мережу мікросудин. З першого резервуару всі органи і тканинні структури одержують необхідну їм кількість крові, а в іншому, венозному, ця кров збирається і транспортується до серця.

В організмі дорослої людини у стані спокою центральні розподільні судини — артерії еластичного типу — приймають у момент систоли близько 70 мл крові. Дистальною межею цієї ланки судинної системи прийнято вважати артеріальні гілки, що належать до більше ніж одного органа. Стінки аорти та її великих гілок складаються в основному з колагену та еластину з відносно малою кількістю гладких м'язів, завдяки чому енергія, що витрачається в систолу на розтягання пружних стінок магістральних артерій, використовується для підтримки кровотоку в діастолу.

По мірі розгалуження артеріального русла кількість паралельно і послідовно з'єднаних судин збільшується в геометричній прогресії. Малі гілки артеріальної мережі (інтраорганні артерії невеликого калібру, артеріоли) становляють резистивну частину судинного русла, в якому відбувається найбільше у кровоносній системі падіння тиску, а потік крові втрачає пульсуючий характер. У стінках цих судин багато гладком'язових клітин, які забезпечують активну зміну судинного просвіту, що істотно впливає на периферичний опір кровотоку. Гладкі м'язи резистивних судин регулюють тканинний кровотік, реагуючи як на сигнали, що виникають у тканинах і циркулюють у крові, так і на сигнали, що передаються нервовими волокнами.

Більшість функцій крові реалізується в мікрогемоциркуляторному руслі, що включає артеріоли, прекапіляри, капіляри, венули і артеріовенозні анастомози. Основною функціональною ланкою мікрогемоциркуляторного русла є капіляри, хоча процеси обміну в тому чи іншому ступені здійснюються і у приносних кров, і у відвідних її мікросудинах. Стінка капілярів складається з одного шару ендотеліальних клітин і оточуючої їх базальної мембрани, що забезпечує тісний контакт крові, яка протікає по них, і тканинних структур, які вона живить. Геометрія та щільність мікросудинної мережі, діаметр, довжина і деталі будови капілярів, що утворюють цю мережу, в різних органах значно варіює. Кількість одночасно функціонуючих капілярів у кожній ділянці тканини залежить від виконуваної нею роботи та метаболічної активності і може змінюватися в значних межах. При надлишковому надходженні крові в артеріальне коліно мікрогемоциркуляторного русла гладком'язові сфінктери артеріоловенулярних шунтів-анастомозів розкриваються, частина крові скидається в її відвідні мікросудини.

Адекватність транскапілярного обміну потребам тканини і тим самим гомеостатична функція мікрогемоциркуляторного русла визначається не лише об'ємом крові, що надходить до нього, але й величиною посткапілярного опору, що залежить від умов кровотоку у венозній системі. Повернення венозної крові до серця забезпечується декількома факторами: енергією скорочення серцевого м'яза, що збереглася в потоці крові після проходження через мікросудини, скороченням діафрагми, скелетних м'язів, присмоктуючою дією негативного тиску в грудній порожнині, що створюється в момент вдиху.

Венозні (ємнісні) судини вміщують 70–80% всієї крові в організмі. Їх стінка значно тонша і бідніша на гладком'язові клітини, ніж стінка артерій. Вони мають велику розтягненість при відносно низькій еластичності. Місцеві метаболічні фактори фактично не впливають на венозне русло, і регуляція тонусу ємнісних судин здійснюється, як правило, нервовою системою. Тому при порушенні іннервації органа об'єм крові в ньому може збільшуватися на 20%, а при стимуляції нервів вени можуть виганяти до 30% об'єму крові, що в нормі утримується в них.

Кровоносна система координує і поєднує функціонально різні органи та системи цілісного організму. Цю функцію вона виконує в комплексі з лімфатичною системою, що повертає тканинну рідину в кров'яне русло. Будь-які впливи, що посилюють кровотік і гемотканинний обмін, підвищують колоїдно-осмотичний і гідростатичний тиск у тканинах, стимулюють лімфоутворення. Тканинна рідина, що містить електроліти і продукти метаболізму, які мають бути евакуйовані з тканини, надходить у лімфатичні капіляри, що сліпо закінчуються; міжендотеліальні стики цих капілярів розширюються при підвищенні внутрішньотканинного тиску. Завдяки цьому коріння лімфатичної системи працює як «інтерстиціальні» насоси. Трансформація первинної лім-

фи у вторинну відбувається в посткапілярах, стінки яких зберігають проникність для води, але затримують більші за розміром молекули. Наявність клапанів у лімфатичній системі, що з'являються вже на рівні посткапілярів, забезпечує ортоградну орієнтацію лімфотечії. Стінки лімфатичних судин, що транспортують лімфу за межі органів до регіональних лімфовузлів і далі, містять колагенові, еластичні волокна та гладком'язові елементи, що сприяють активному просуванню лімфи.

КОЛА КРОВООБІГУ

Судинна система організму — складно організований комплекс функціонально та структурно спеціалізованих судин різного калібру, що транспортують кров і лімфу, яка рухається завдяки роботі серця у всіх органах і тканинах, забезпечуючи їх метаболізм, передачу гуморальної інформації та елімінацію продуктів обміну (рис. 1.1).

Рис. 1.1. *Кола кровообігу людини*

Центральною ланкою системи кровообігу організму ссавців є серце, яке інтегрує велике і мале кола кровообігу (рис. 1.2). Венозна кров із усього організму надходить у праве передсердя, потім через правий передсердно-шлуночковий отвір у ПШ. З нього кров нагнітається в легеневий стовбур, що розділяється на ЛА, які йдуть до правої та лівої легені. Тут ЛА послідовно діляться на дольові, сегментарні, лобулярні гілки і капіляри. Останні безпосередньо беруть участь у формуванні аерогематичного бар'єра, що опосередковує газообмін зі звільненням крові від надлишку CO_2 і збагаченням її киснем, необхідним для нормального перебігу метаболічних процесів в організмі.

Оксигенована артеріальна кров повертається до серця чотирма легеневими венами, які впадають у ліве передсердя. Потім через лівий передсердно-шлуночковий отвір кров потрапляє в ЛШ серця, звідки в систолу виштовхується в аорту і розноситься її гілками по всьому організму.

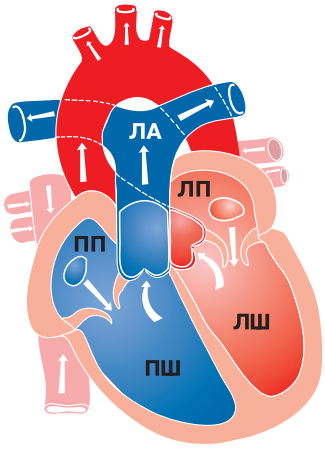


Рис. 1.2. *Схема притоку, відтоку крові до серця та внутрішньосерцевого кровотоку. ПП — праве передсердя; ЛП — ліве передсердя*

Калібр і відповідно пропускна здатність магістральних артерій, що відходять від аорти, неоднакові й визначаються обсягом регіону, що постачається кров'ю та інтенсивністю метаболічних процесів у відповідних тканинах та органах.

Внутрішньоорганний, переважно дихотомічний розподіл магістральних артерій на гілки другого, третього і т.д. порядку, визначається анатомічними особливостями органа, що постачається кров'ю і завершується формуванням тканиноспецифічної капілярної мережі, що забезпечує трофічні процеси на мікрорегіональному рівні. По ходу капілярної мережі артеріальна кров віддає кисень, насичується CO_2 і продуктами тканинного метаболізму, перетворюючись у венозну, і направляється до серця.

Капіляри формують внутрішньоорганні шляхи відтоку крові зростаючого калібру. Послідовно поєднуючись, вони впадають у великі венозні судини, що йдуть від відповідних органів. Нарешті, всі екстраорганні вени збираються у два магістральні стовбури: верхню порожнисту вену, що збирає кров із ділянок та органів голови, шиї, верхніх кінцівок і тканин верхніх ділянок грудної клітки, і нижню порожнисту вену, що приймає венозну кров з усіх розташованих нижче ділянок тіла. Впадаючи у праве передсердя, куди вливається і венозна кров судин самого серця, нижня

і верхня порожнисті вени замикають систему кровообігу.

Мале коло кровообігу, що починається в ПШ серця, закінчується легеневими венами, що впадають у ліве передсердя. При цьому загальний легеневий стовбур і ЛА несуть венозну кров, що трансформується в легенях в артеріальну і повертається в ліве передсердя. Звідси ЛШ нагнітає її у велике коло кровообігу, що починається аортою і закінчується верхньою та нижньою порожнистими венами, що впадають у праве передсердя.

АРТЕРІАЛЬНИЙ ВІДДІЛ КРОВОНОСНОЇ СИСТЕМИ

Кров, що надходить в аорту в систолу, розподіляється між всіма артеріями великого кола кровообігу, які, залежно від діаметра і будови стінки, умовно поділяються на великі еластичні, середні м'язово-еластичні та більш дрібні, або м'язові. До перших належить аорта, ЛА та їх найбільші великі гілки, в які кров надходить із великою швидкістю і під максимальним тиском, що розвивається в шлуночках серця.

АРТЕРІЇ ЕЛАСТИЧНОГО ТИПУ

Артерії, що забезпечують кров'ю стінки тіла, належать до парієтальних (пристінкових), а ті, що живлять внутрішні органи — до вісцеральних або нутрощевих. Артеріальні стовбури, розташовані між магістральними судинами еластичного чи м'язово-еластичного типу і органом,що постачається кров'ю, позначають як зовнішньоорганні, а ті, що вступають до того чи іншого органу і розгалужуються в ньому — як внутрішньоорганні.

Розгалуження внутрішньоорганних артерій на більш дрібні судини визначається будовою органа і здійснюється за магістральним або розсипним варіантом. У першому випадку діаметр основного артеріального стовбура зменшується поступово, в міру відходження бічних гілок, у другому — артерія відразу ділиться на ⩾2 гілок меншого діаметра. Артерії, що забезпечують обхідний кровотік, так звані колатеральні судини, можуть бути міжсистемними, які здійснюють зв'язок між судинами, що одержують кров із різних джерел, і внутрішньосистемними, з'єднуючи гілки однієї артерії.

У стінці артерій розрізняють три оболонки, що відрізняються за будовою в судинах різного калібру (рис. 1.3).

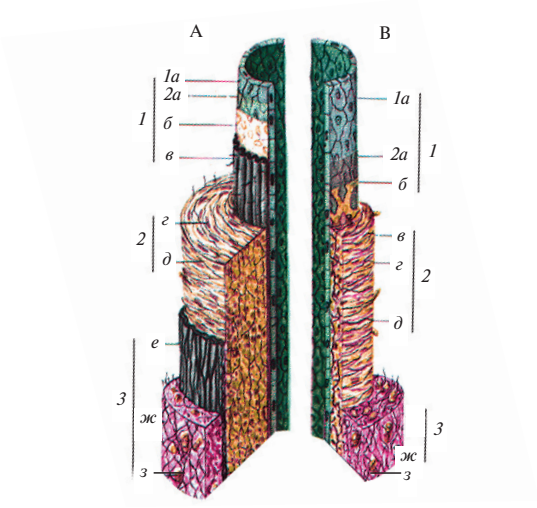


Рис. 1.3. *Схема будови стінки кровоносних судин: А — артерія: 1 — внутрішня оболонка: 1а — ендотелій; 2а — базальна мембрана; б — субендотеліальний шар; в — внутрішня еластична мембрана; 2 — середня оболонка: м — гладком'язові клітини; д — еластичні волокна; 3 — зовнішня оболонка: е — зовнішня еластична мембрана; ж — фіброзна тканина зовнішньої мембрани; з — кровоносна судина судини; В — вена: 1 — внутрішня оболонка: 1а — ендотелій; 2а — базальна мембрана; б — субендотеліальний шар; 2 — серединна мембрана: в — скупчення гладком'язових клітин; г — еластичні волокна; д — колагенові волокна; 3 — зовнішня оболонка; ж — фіброзна тканина зовнішньої мембрани; з — кровоносна судина судини*

Внутрішня поверхня судин покрита безперервним шаром сплощених клітин ендотелію з регіональними морфофункціональними особливостями. Ендотеліоцити артеріального типу мають неправильну подовжену форму, переважно орієнтовані за течією крові. Міжклітинні межі в моношарі ендотелію мають зубчасту форму, міжклітинні щілини заповнені білково-полісахаридними субстанціями, які внаслідок наявності глікозаміногліканів мають властивості макромолекулярних біологічних фільтрів (рис. 1.4).

Поверхня ендотеліоцитів вкрита тонким шаром глікокалікса, що також містить глікозаміноглікани і сіалові кислоти, аніонні властивості яких мають істотне значення для забезпечення антигемостатичної функції ендотелію. Різко сплощені ендотеліоцити досить широко варіюють за розмірами, досягаючи 500 мкм у довжину і 150 мкм у ширину.

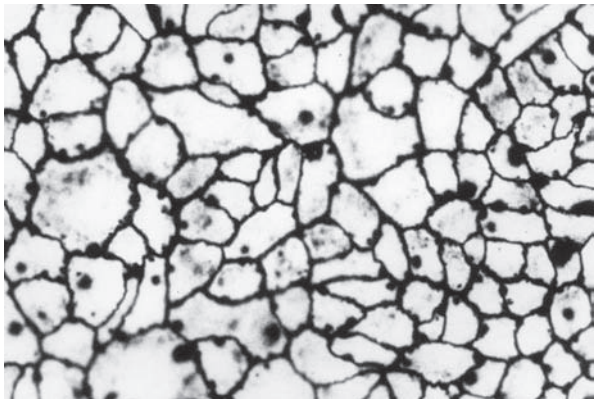


Рис. 1.4. *Ендотеліальний моношар аорти*

Природна структурна неоднорідність судинного ендотелію найбільше виражена у висхідному відділі, ділянці дуги та верхньої третини низхідного грудного відділу аорти, а також у місцях відгалуження від неї судин, тобто в ділянках, найменш резистентних до атеросклеротичного ураження.

Набір органел ендотеліоцитів стереотипний. Характерною особливістю є добре розвинутий цитоскелет, здатний змінювати ширину міжклітинної щілини і тим самим пасивну, за градієнтом тиску, проникність ендотеліального бар'єра. Активний енергозалежний транспорт речовин із судинного просвіту в субендотеліальний простір або назад здійснюється за допомогою мікропіноцитозних везикул, що формуються плазмолемою.

Відповідно до сучасних поглядів ендотелій — це сукупність високоспеціалізованих клітин епітеліального генеза, об'єднаних у функціональний синцитій, що в кровоносній системі утворює безперервний моношар, який покриває внутрішню поверхню судинної стінки. Розташовуючись між кров'ю і тканиною, судинний ендотелій є мішенню, доступною для будь-яких факторів внутрішнього середовища, а його багатофункціональність зумовлює широкий діапазон морфофункціональних реакцій ендотеліоцитів. Ендотелій поєднує властивості антигемостатичної поверхні та структурно-функціонального модулятора судинної стінки, ключового компонента гістогематичного бар'єра і масивної розгалуженої ланки системи підтримки гомеостазу.

Ендотелій забезпечує трофіку судинної стінки та її адекватне реагування при змінах гемодинаміки, якісного складу та реологічних властивостей крові, тобто адаптацію до будь-яких змін у навколишньому середовищі — плазмі крові та в інтерстиції судинної стінки. Крім цього, ендотелій забезпечує цілісність утвореного моношару і відповідає змінами своєї ауто- і паракринної функції на різноманітні нейрогуморальні сигнали.

Субендотеліальний шар (шар Лангханса) складається з пухкої сполучної тканини, багатої клітинами зірчастої форми, серед яких виявляють поодинокі гладком'язові клітини, орієнтовані за віссю судини. Міжклітинна речовина містить глікозаміноглікани і фосфоліпіди. Товщина субендотеліального шару обернено пропорційна діаметру судини.

Наступний шар стінки аорти та інших судин еластичного типу становить собою сплетення тонких еластичних волокон, які поблизу просвіту судини розташовані переважно циркулярно, набувають поздовжнього розташування у більш глибоких шарах і без чіткої межі переходять в середню оболонку судинної стінки. Цей шар складається з декількох десятків вікончатих еластичних мембран, зв'язаних між собою еластичними волокнами. Простори між ними заповнені проміжною речовиною, гладком'язовими клітинами, що лежать косо відносно мембран, і невеликою кількістю фібробластів.

Зовнішня оболонка стінки цих судин — адвентиція, складається з пухкої сполучної тканини із значною кількістю колагенових та еластичних волокон, орієнтованих в основному поздовжньо та занурених у міжклітинну речовину. Між ними часто виявляють сполучнотканинні клітини, проходять елементи нервової системи, судини, які постачають кров'ю тканини і які відводять лімфу. В цілому конструкція стінки артерії еластичного типу (рис. 1.5) забезпечує її високу еластичність і міцність, необхідну для пом'якшення пульсової хвилі та резервування частини переданої нею енергії серцевих скорочень за допомогою пружної деформації.

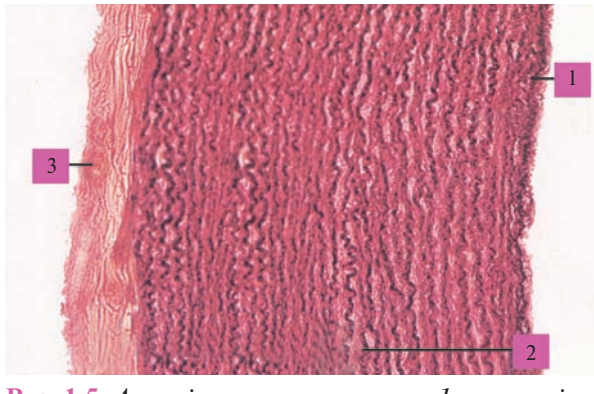


Рис. 1.5. *Артерія еластичного типу: 1 — внутрішня оболонка; 2 — середня оболонка; 3 — зовнішня оболонка (фото надано чл.-кор. АМН України, проф. Ю. Б. Чайковським)*

АРТЕРІЇ М'ЯЗОВО-ЕЛАСТИЧНОГО ТИПУ

Зі зменшенням діаметра артерії більш тонкими стають і оболонки її стінки. Проте внутрішній шар стінки сонної чи підключичної артерій, що належать до м'язово-еластичного типу, відносно мало змінюється порівняно із судинами більшого калібру. Внутрішня еластична мембрана у них краще структурована, більш виражена, товстіша і міцніша, ніж еластичні елементи, що розташовані глибше. Утворені ними густі сітки лежать між гладком'язовими клітинами, зібраними в пучки, що переплітаються, і орієнтовані в основному за пологою спіраллю відносно осі судини.

У зовнішній оболонці таких артерій помітні шари: внутрішній, який ще містить розрізнені пучки гладком'язових клітин, і зовнішній, утворений поздовжньо- і косорозташованими пучками колагенових та еластичних волокон. Така конструкція стінки дозволяє судинам м'язово-еластичного типу поєднувати високу еластичність і здатність скорочуватися, значно обмежуючи свій просвіт при коливаннях рівня АТ.

АРТЕРІЇ М'ЯЗОВОГО ТИПУ

Судини середнього і дрібного калібрів, такі як плечова, стегнова, променева чи пальцева, як і більшість артерій внутрішніх органів, є артеріями м'язового типу (рис. 1.6).

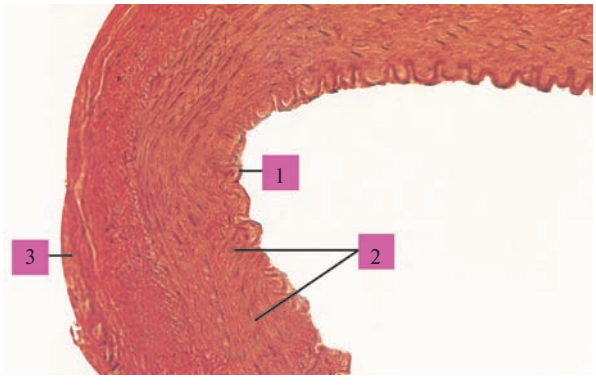


Рис. 1.6. *Артерія м'язового типу: 1 — внутрішня оболонка; 2 — середня оболонка; 3 — зовнішня оболонка (фото надано чл.-кор. АМН України, проф. Ю. Б. Чайковським)*

Стінка їх також має тришарову будову. Внутрішню оболонку становить ендотеліальний моношар і субендотеліальний шар, що стоншується зі зменшенням діаметра судини, складається з тонких, переважно поздовжньо спрямованих колагенових та еластичних волокон. У міжклітинній речовині, розташованій між ними і багатій глікозаміногліканами, виявляють малодиференційовані сполучнотканинні клітини неправильної зірчастої форми. Межею субендотеліального шару є фенестрована звивиста еластична мембрана, чітко виражена в артеріях м'язового типу значного діаметра.

Середня оболонка судин цього типу формується єдиним еластичним каркасом, структурно і функціонально інтегрованим із кількісно переважаючим гладком'язовим компонентом. Численні гладком'язові клітини медії, як і волокнисті елементи, орієнтовані у вигляді пологої спіралі, а еластичні волокна, розташовані біля поверхні клітин, є для них своєрідними сухожиллями. При цьому волокнисті елементи мають радіальне розташування, утворюючи дуги, вершини яких знаходяться в середині шару, а кінці спрямовані до зовнішньої або внутрішньої оболонки і зливаються з їх еластичними структурами. Побудований у такий спосіб волокнисто-м'язовий каркас судинної стінки надає їй еластичність при розтягненні, забезпечуючи пружність при компресії і тим самим безперервність потоку крові.

Середню і зовнішню оболонки судинної стінки розмежовує зовнішня еластична мембрана із щільними, позбавленими фенестр ділянками, утворена товстими, переплетеними між собою еластичними волокнами. Добре виражена в порівняно великих судинах, вона стоншується зі зменшенням їх діаметра, все більше поступаючись внутрішній мембрані за ступенем розвитку.

Зовнішня оболонка складається пухкою волокнистою неоформленою сполучною тканиною, нерівномірно та нещільно армованою волокнистими елементами. У проміжній речовині між поздовжньо орієнтованими волокнами перебуває невелика кількість адвентиціальних і жирових клітин, а також кровоносні судини, що живлять судинну стінку, елементи нервової системи.

МІКРОГЕМОЦИРКУЛЯТОРНЕ РУСЛО

Розгалуження артерій завершується мікрогемоциркуляторним руслом, де реалізуються основні функції крові щодо підтримки гомеостазу внутрішньотканинного середовища та забезпечення оптимальних умов функціонування тканинних компонентів. Відповідно до гістологічної номенклатури, прийнятої на IX Міжнародному конгресі анатомів (1970), серед внутрішньоорганних судин, що формують мікрогемоциркуляторне русло (рис. 1.7), розрізняють артеріоли, прекапілярні артеріоли (прекапіляри), капіляри, посткапілярні венули (посткапіляри) і венули.

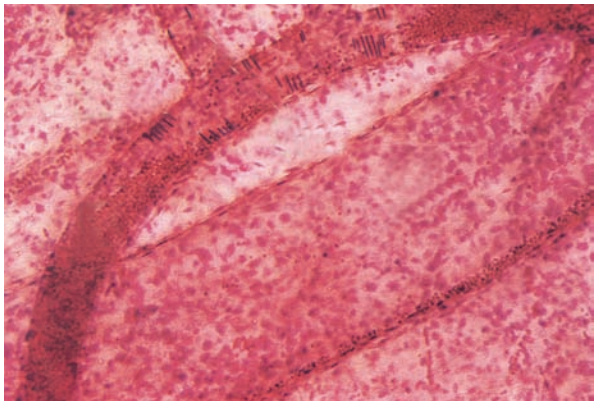


Рис. 1.7. *Фрагмент мікрогемоциркуляторного русла*

АРТЕРІОЛИ

Перший структурно-функціональний елемент мікрогемоциркуляторного русла — артеріоли (рис. 1.8) — становлять кінцеву ланку артеріального дерева, стінка яких ще зберігає принцип тришарової будови.

Внутрішній шар артеріол складається з ендотеліального моношару, що лежить на базальній мембрані. Краї подовжених ендотеліоцитів артеріол, як і судин більшого калібру, щільно з'єднані між собою спеціалізованими структурами. У субендотеліальній зоні ще наявні вогнищеві вкраплення еластичної мембрани, що пронизані тонкими фібрилами, кінці яких прикріплені до базальної поверхні ендотеліоцитів і до розташованих зовні міоцитів.

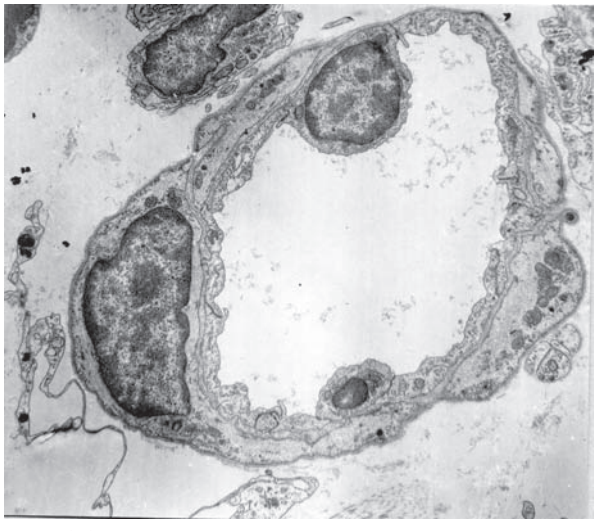


Рис. 1.8. *Артеріола на поперечному зрізі*

М'язова оболонка артеріол утворена одним суцільним шаром циркулярно розташованих гладком'язових клітин. Завдяки наявності гладком'язового шару, артеріоли здатні відповідати на вплив різних вазоактивних агентів активною зміною величини просвіту. Зовнішній, мало виражений сполучнотканинний шар стінки артеріол, без видимої межі інтегрується в інтерстицій відповідної тканини.

Термінальні розгалуження артеріального дерева, в яких вже відсутні поздовжньо орієнтовані гладком'язові клітинні елементи, а розпушена еластична мембрана втрачає безперервність, є основною ділянкою гасіння пульсової хвилі та зоною найбільшого опору кровотоку в судинному руслі. Ці судини, а також артеріоли і прекапіляри, адекватно реагуючи на системні сигнали та зміни інтенсивності тканинного метаболізму, здійснюють координацію регіональної гемоперфузії відповідно до потреб тканини, яку живлять.

ПРЕКАПІЛЯРИ

Наступною за артеріолами ланкою мікрогемоциркуляторного русла є прекапіляри, короткі й тонкостінні мікросудини, у стінці яких гладком'язовий шар втрачає свою безперервність, а вкраплення еластичної мембрани вже відсутні. Прекапіляри дихотомічно і трихотомічно діляться на капіляри, які іноді відходять і безпосередньо від артеріол. Характерною структурною ознакою прекапілярів є спіралеподібна орієнтація і розрізнене розташування гладком'язових клітин стінки, а також наявність прекапілярних сфінктерів, утворених декількома циркулярно розташованими гладком'язовими клітинами при відгалуженні від артеріол та іноді — у місцях розподілу на капіляри. Між гладком'язовими клітинами прекапілярних сфінктерів і ендотеліоцитами, що покривають просвіт прекапілярів, є множинні міоендотеліальні з'єднання за типом нексусів, що синхронізують функції контактуючих клітин. Прекапілярні сфінктери здійснюють тонке коригування капілярного кровотоку, істотно впливаючи на гемотканинний обмін.

Крім посткапілярів, артеріоли також можуть утворювати анастомози з іншими судинами аналогічного калібру. Проте частіше вони сполучаються через капілярну мережу, де з'єднуються мікросудини, що виходять із різних прекапілярів і відповідно артеріол. Наступні за посткапілярами обмінні мікросудини, або капіляри, які анатомічно з'єднують артеріальний та венозний відділи судинної системи, функціонують як основна ланка, що реалізує транспортно-трофічне забезпечення життєдіяльності тканин і органів. Із всіх компонентів мікросудинної системи капіляри найбільш інтимно зв'язані з тканиною, яку вони живлять, а загальна архітектоніка капілярної мережі відповідає функціональній спеціалізації цього органа.

КРОВОНОСНІ КАПІЛЯРИ

Капіляри — найбільш тонкостінні судини мікрогемоциркуляторного русла. Основним компонентом їх стінки є ендотеліоцити, розташовані на базальній мембрані, і окремі перицити (клітини Руже), що тісно прилягають до базальної поверхні ендотеліального моношару.

Реакції капілярів на зміни тканинного гомеостазу і зовнішні впливи залежать від всіх конструктивних елементів стінки: ендотеліоцитів, перицитів, базальної мембрани.

Діаметр капілярів у різних тканинах коливається в широких межах — від 4,5 до 7 мк у м'язах та нервах, 7–11 мк — у шкірі та слизових оболонках, до 20–30 мк — у залозах внутрішньої секреції. Більше того, залежно від потреб у кровопостачанні відкриті капіляри багатьох тканин здатні трансформуватися у так звані плазматичні — непрохідні для формених елементів крові, у закриті чи резервні, в яких циркуляція рідини на якийсь час практично припиняється. Кількість капілярів у різних органах також неоднакова і визначається інтенсивністю їх метаболізму. Так, на поперечному зрізі м'язової тканини їх кількість може досягати 1400, у шкірі — не більше 40 на 1 мм^2. Проте сумарна площа поперечного перерізу капілярів завжди у багато разів більша, ніж вихідної артерії, що знижує швидкість перфузії та сприяє гемотканинному обміну.

Перевага обмінно-транспортної функції над іншими зумовлює відповідні структурні особливості ендотелію капілярів, їх більш округлу та сплощену форму, менш розвинутий цитоскелет і відносну бідність органелами при досить високому ступені везикуляції. Внутрішня поверхня капілярного ендотелію, вкрита тонким шаром глікокалікса, часто утворює субмікроскопічні виступи і мікроворсини, а краї клітин — маргінальні складки, що вільно звисають у просвіт. І ті, й інші збільшують обмінну поверхню капілярної стінки (рис. 1.9).

Рис. 1.9. *Будова стінки кровоносного капіляра соматичного типу*

Основні шляхи і механізми трансендотеліального масоперенесення різних речовин — активний транспорт у мікропіноцитозних везикулах, утворених плазмолемою, дифузійні процеси і ультрафільтрація за міжендотеліальними щілинами, прохідність яких обмежують прості з'єднання і з'єднання за типом замка з ущільненнями у вигляді десмосом між контактуючими листками плазмолеми суміжних клітин. Базуючись на сучасних поглядах, мікропіноцитозні везикули — кавеоли — носії активності конститутивних NO-синтаз, найважливішого регуляторного механізму судинної стінки.

Інтенсивність гемотканинного обміну багато в чому залежить від градієнта тиску на вході й виході з мікросудини, а також осмотичних характеристик внутрішньотканинного середовища, що оточує капіляри. В ендотелії капілярів деяких органів і тканин (залози внутрішньої секреції, ниркові клубочки, ворсинки кишечнику тощо) спостерігається різке стоншення цитоплазми, аж до злиття внутрішнього і зовнішнього листків плазмолеми, з утворенням так званих фенестр, а в капілярах таких органів, як селезінка чи печінка між ендотеліоцитами є щілини, видимі під світловим мікроскопом.

За ендотеліальним моношаром розташовується базальна мембрана. Її внутрішня поверхня повторює рельєф ендотеліоцитів, а зовнішня має нечіткі контури, вплітаючись своїми фібрилами у міжклітинну речовину, що оточує мікросудини. Завдяки утвореній колагеном тонкофібрилярній структурі й наявності глікозаміногліканів у міжфібрилярному аморфному компоненті базальної мембрани, вона поєднує опорну функцію з властивостями макромолекулярного фільтра.

ПОСТКАПІЛЛЯРИ

Зливаючись, капіляри утворюють посткапіляри чи посткапілярні венули, які в різних органах варіюють за шириною просвіту та довжиною, але за будовою стінки подібні й практично не відрізняються від капілярів. Завдяки більшій ширині просвіту, посткапіляри поєднують участь в обмінно-трофічних процесах з функціями мікрокомунікації та передають кров, насичену продуктами тканинного метаболізму, з капілярного ложа у збірні венули. Для посткапілярів характерні більш округла форма і більші розміри ендотеліоцитів і, відповідно, більша площа стоншених периферичних відділів клітини, більші мікропіноцитозні везикули, які, зливаючись, частіше формують трансендотеліальні канальці, спрощену структуру міжендотеліальних стиків.

Вони утворені простим накладенням крайових зон контактуючих клітин, які перекриваються на значній площі, що зберігає рухливість цих мікросудин і забезпечує істотний резерв ємності.

Структура ендотеліоцитів посткапілярних венул різних тканин має деякі особливості, зумовлені їх приналежністю до різних анатомо-фізіологічних систем: різна товщина ендотеліоцитів, відсутність фенестр у мікросудинах соматичного типу, характерних для м'язової тканини, які наявні в мікросудинах секретуючих органів. До більш товстої, ніж у капілярів, базальної мембрани посткапілярних венул примикає сполучнотканинний футляр шириною 2–3 мкм, частіше виявляються перицити, які, проте, ще не утворюють суцільний шар. Посткапіляри і венули — остання ланка мікрогемоциркуляторного русла і водночас перший компонент венозної системи — утворюють найдрібніші вени за конвергентним принципом.

ВЕНОЗНИЙ ВІДДІЛ КРОВОНОСНОЇ СИСТЕМИ

Вени — спеціалізований відділ кровоносного русла, що збирає кров від органів і тканин і доставляє її до серця. Послідовне злиття судин, що відводять кров, у стовбури зростаючого калібру завершується у великому колі кровообігу утворенням верхньої та нижньої порожнистої вен, а в легеневому — чотирма легеневими венами. Серед вен різного калібру розрізняють дрібні, середні й великі зі структурними та функціональними особливостями.

Загальні закономірності будови стінки вен, як і артерій, пов'язані з умовами їх функціонування. Венозна стінка, більш тонка, ніж артеріальна, також має внутрішню, середню і зовнішню оболонки. Низький тиск і відносно мала швидкість кровотоку зумовлюють значно менший порівняно з артеріями розвиток еластичних елементів у всіх ланках венозного дерева.

Залежно від наявності та ступеня розвитку м'язових елементів вени прийнято відносити до судин безм'язового і м'язового типів, які, в свою чергу, поділяються на ті, що мають мало, середньо та дуже розвинутий м'язовий компонент стінки (рис. 1.10). Найважливішим фактором, що визначає наявність та кількість гладком'язових клітин, крім величини судини, є органоспецифічні особливості гемодинаміки і вплив сили тяжіння, що сприяє або перешкоджає просуванню крові до серця.

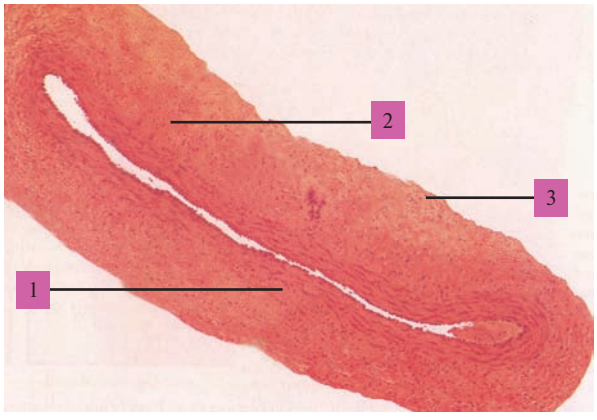


Рис. 1.10. *Вена з середнім розвитком м'язових елементів: 1 — внутрішня оболонка; 2 — середня оболонка; 3 — зовнішня оболонка (фото надане чл.-кор. АМН України, проф. Ю. Б. Чайковським)*

ВЕНУЛИ І ДРІБНІ ВЕНИ

Зливаючись, посткапіляри утворюють збірні венули, просвіт яких коливається в межах 30–50 мкм. Ендотелій, що їх покриває, набуває особливостей, характерних для ендотеліоцитів венозного типу: неправильну округлу форму, збільшену площу клітин за рахунок великої периферичної зони. В ендотеліоцитах венул менше органел, ніж в ендотеліоцитах артерій, значно слабше розвинений цитоскелет, спрощена конструкція міжендотеліальних стиків. У адвентиції збірних венул, яка ще мало розвинута, поряд з перицитами вже наявні клітини веретеноподібної форми, що утворюють невеликі скупчення навколо устя при впаданні посткапілярів. Ультраструктура цих клітин відповідає примітивним гладком'язовим клітинам, їх цитоплазма заповнена філаментозними структурами і електронощільними тільцями, які верифікують як елементи контрактильного апарату.

Зі збільшенням калібру відвідних судин до ⩾50 мкм, клітинний склад їх стінки набуває гетерогенності, зумовленої функціональною диференціацією. Справжні гладком'язові клітини, що з'явилися, розміщуються між базальною мембраною, що покриває ендотеліальний моношар, і глибше розташованими фібробластами, оточеними волокнистими елементами сполучної тканини. У судинах, діаметр яких не перевищує 100 мкм, середній шар стінки містить лише один ряд розрізнених безладно орієнтованих гладком'язових клітин із малорозвиненим контрактильним апаратом. Характерною рисою ендотеліоцитів цих мікросудин, які в цілому мало відрізняються від клітин посткапілярів і збірних венул, є наявність спеціалізованих

органел — «стрижнеподібних» гранул, або «тілець Вейбеля», з компактним своєрідно структурованим вмістом.

Венули і дрібні вени пов'язані між собою численними анастомозами, розташованими на різних рівнях, які поєднують венозні мікросудини в єдину систему відтоку крові з капілярного басейну. На відміну від артеріальних, венулярні анастомози, що не мають структур, які забезпечують активну регуляцію кровотоку, організовані за принципом дублювання його шляхів, що підвищує надійність гемотранспортуючої системи. Структура тонкої стінки, що легко дилатує, звивисті й дугоподібні форми венозних коренів, що часто анастомозують, адаптовані до виконання ними резервуарної функції й до вибору оптимальних на цей момент шляхів відтоку крові чи її перекидання по рівнозначних ланках венулярної сітки.

Посткапілярні та збірні венули поєднують транспортну і ємнісну функції з резистивною і зумовлюють близько 20% загального судинного опору. Особливості локалізації як пост-, так і прекапілярів судинного ланцюга зумовлюють можливість контролю капілярного кровотоку за допомогою, насамперед, реологічного і в деякій мірі вазомоторного механізмів. Зростання гідростатичного тиску в капілярах при підвищенні опору в посткапілярних венулах зумовлює вихід рідини з крові аж до розвитку набряку інтерстиція, а його зниження переорієнтовує рух рідини у протилежному напрямку, в судинне русло.

ВЕНИ БЕЗМ'ЯЗОВОГО ТИПУ

До судин безм'язового типу належать вени мозкових оболонок, сітківки ока, кісток, плаценти, селезінки. Загальна особливість вен цих органів — низький опір кровотоку внаслідок піддатливості судинної стінки при змінах кров'яного тиску, що полегшує евакуацію крові під дією її власної сили тяжіння. Частково це зумовлено пасивністю неспадних судин, зрощених із тканинами органів, які дренуються ними. Спрощена структура стінки цих судин складається з широких ендотеліоцитів венозного типу із звивистими границями, що покривають її внутрішню поверхню. До ендотеліоцитів примикає добре виражена базальна мембрана, під якою розташований тонкий шар пухкої сполучної тканини.

ВЕНИ ІЗ СЛАБОРОЗВИНЕНИМИ М'ЯЗОВИМИ ЕЛЕМЕНТАМИ

До цього типу судин належать вени як дрібного або середнього, так і великого калібрів, включаючи верхню порожнисту вену, в яких сила тяжіння самої крові відіграє важливу роль як рушійна сила кровотоку. Стінки вен діаметром 1–2 мм, що зазвичай супроводжують артерії м'язового типу у верхній частини тулуба, а також більших, таких як вени верхніх кінцівок, помітно поступаються товщиною перед відповідними за калібром артеріями, насамперед за рахунок меншого вмісту гладком'язових клітин. Невелика їх кількість розташовується в середній оболонці судинної стінки у вигляді циркулярних пучків під маловираженим субендотеліальним шаром і розмежовується волокнистими елементами та міжклітинною речовиною.

У великих венах цього типу, незважаючи на більший об'єм крові, що протікає, стінка залишається досить тонкою, а шари, що її утворюють, малорозвинені та нечітко розмежовані. Базальна мембрана, що примикає до ендотеліального моношару, розташована на субендотеліальному шарі, що складається з досить рідких розрізнених волокон і сполучнотканинних клітин. Медія містить незначну кількість гладком'язових клітин, зібраних у циркулярно розташовані пучки, які розділені пухкою сполучною тканиною. Її нерівномірні прошарки безпосередньо переходять у зовнішню оболонку, що за товщиною в 3–4 рази перевищує обидві інші. Завдяки великій кількості косо і циркулярно розташованих колагенових волокон, а також поздовжньо спрямованим еластичним структурам, адвентиція є основною опірною структурою венозної стінки.

Стінка вен із середнім розвитком м'язових елементів характеризується рядом структурних особливостей. Вона багата на волокнисті елементи, ендотеліоцити, що покривають її, мають більш подовжену форму, краще виражений субендотеліальний шар. На межі з медією розміщується сітка еластичних волокон, які зв'язані в єдиний каркас з такими ж структурами середньої та зовнішньої оболонок. У внутрішній оболонці, поряд із циркулярними пучками гладком'язових клітин, наявні і клітини, орієнтовані поздовжньо. Прошарки сполучної тканини, що розмежовують гладком'язові пучки, зливаються з добре розвинутою адвентицією. Серед волокнистих структур останньої, орієнтованих переважно поздовжньо, виявляють гладком'язові клітини, що лежать як окремо, так і утворюють пучки з такою самою орієнтацією.

ВЕНИ ІЗ СИЛЬНОРОЗВИНЕНИМИ М'ЯЗОВИМИ ЕЛЕМЕНТАМИ

Для стінки судин цього типу характерна наявність численних гладком'язових пучків у всіх оболонках. У внутрішній та зовнішній оболонках вони мають поздовжній напрямок, а в середній розміщуються циркулярно. Добре розвинений

гладком'язовий компонент необхідний для протидії силі тяжіння крові, що просувається в напрямку до серця під низьким тиском. Збільшення діаметра судин цього типу супроводжується «перерозподілом» гладком'язових клітин між шарами їх стінки: кількість м'язових пучків у медії зменшується, а в зовнішній оболонці збільшується.

Розподіл гладком'язових клітин у судинних оболонках функціонально детермінований. Ритмічні скорочення при їх циркулярному розташуванні допомагають ортоградному просуванню крові, в той час як поздовжня орієнтація пучків сприяє утворенню поперечних складок судинної стінки, які разом із клапанним апаратом дрібних, середніх (2–5 мм) і деяких великих (>5 мм в діаметрі) вен обмежують можливість ретроградного руху крові.

Клапаноподібні утворення з'являються вже в дистальних відділах венозної системи, в судинах калібром від 0,05 мм, де залежно від розміру судини вони становлять примітивні потовщення внутрішньої оболонки стінки чи складки інтими, що утворюють парні кишені. У периферичних відділах мікроклапани поділяють на пристінкові і розташовані біля устя, які локалізуються в місцях впадання менших за калібром судин у більші і блокують регургітацію крові.

Зі збільшенням калібру вен будова їх клапанів ускладнюється. У судинах середнього калібру це тонкі складки внутрішньої оболонки, основу яких становить волокниста сполучна тканина. На стороні, зверненій у просвіт судини, переважають еластичні структури, а на протилежній — колагенові волокна. Ендотеліальні клітини на поверхні стулки, зверненої в просвіт судини, мають подовжену форму і орієнтовані за течією крові, тоді як на протилежній стороні вони полігональні, розташовані хаотично і мають переважно полярну орієнтацію.

Товщина стінки судин, що завершують цей відділ венозної системи, у великому ступені визначається зовнішньою оболонкою, що досягає максимального розвитку в нижній порожнистій вені. Нечітко відмежовані внутрішній і середній шари стінки цього колектора за товщиною в 5–7 разів поступаються зовнішній оболонці, утвореній численними пучками гладком'язових клітин, що лежать поздовжньо і оточені волокнистими елементами. Сполучна тканина, що розділяє їх, містить шляхи лімфовідтоку і численні нервові волокна, які закономірно наявні у всіх судинах із досить добре диференційованою адвентицією.

За топографічною ознакою вени поділяються на поверхневі, що, як правило, ідуть самостійно, і глибокі, які йдуть або попарно з одноіменними артеріями, часто у складі судинно-нервового пучка, або є непарними, як, наприклад внутрішня яремна, підключична, пахвова, стегнова, клубова та деякі інші вени. Нерідко поверхневі й глибокі венозні стовбури з'єднані анастомозами — прободаючими венами. Численні зв'язки між сусідніми венами на поверхні чи в стінці деяких органів (сечовий міхур, пряма кишка) формують венозні сплетення.

АРТЕРІОВЕНОЗНІ АНАСТОМОЗИ

Між артеріальним і венозним відділами судинної системи існують анастомози різних типів (рис. 1.11), які функціонують як на рівні мікросудин, так і у проксимально розташованих ділянках судинного русла.

Артеріовенозні анастомози забезпечують перерозподіл потоків крові, минаючи капілярну мережу, між судинами, які належать переважно до термінального кровоносного русла та істотно відрізняються за перфузійним тиском. У фізіологічних умовах вони беруть участь у регуляції кровонаповнення відповідних органів при змінах функціонального навантаження, при патології, наприклад при ангіоспазмі травматичного чи запального характеру, впливі термічних, хімічних або механічних факторів, при онкологічній патології чи АГ.

Залежно від будови артеріовенозні анастомози поділяють на ті, що включають епітеліоподібні м'язові елементи і ті, що побудовані за типом замикаючих артерій. В останньому випадку ширина просвіту контролюється орієнтованими поздовжньо гладком'язовими клітинами, що утворюють у субендотеліальній зоні на межі з внутрішньою еластичною мембраною скупчення з потужним еластичним каркасом. Скорочення цих гладком'язових клітин може призводити до повного перекриття просвіту судини. Анастомози такого типу відзначають у шкірі пальців, діафрагмі, брижі, плеврі, легенях та інших органах.

За будовою анастомози з епітеліоподібними елементами поділяють на прості, які відходять від артерії майже під прямим кутом і впадають у відповідну вену, і клубочкові, що розпадаються на кілька вторинних гілок й іноді закінчуються в різних венозних судинах. Артеріальні й венозні сегменти анастомозів неоднакові за структурою. Ці особливості краще простежуються у простих анастомозах цього типу, в артеріальному сегменті яких під тонкою внутрішньою оболонкою, що складається з ендотеліоцитів, тонкого субендотеліального шару і внутрішньої еластичної мембрани розташовуються пучки гладком'язових клітин медії, поздовжні — внутрішні та циркулярні — зовнішні. Завдяки добре розвинутому поздовжньому м'язовому шару медії, при її скороченні на внутрішній поверхні судини

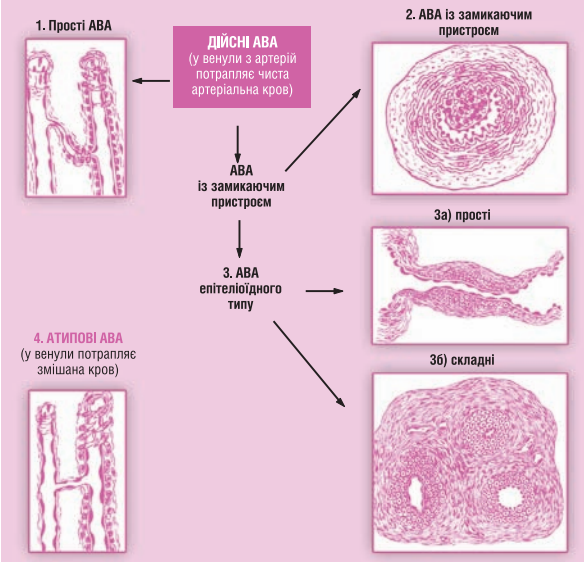


Рис. 1.11. *Артеріоловенулярні анастомози (АВА): 1) прості АВА: у стінці анастомозу будова артеріоли безпосередньо змінюється будовою венули; 2) АВА типу замикаючих артеріол: у субендотеліальному шарі — валики, утворені розташованими поздовжньо міоцитами. При скороченні останніх анастомоз закривається; 3а) АВА епітеліоїдного типу (прості): у середній оболонці анастомозу — овальні світлі клітини, схожі на епітеліальні; 3б) АВА епітеліоїдного типу (складні): артеріола й венула пов'язані відразу декількома анастомозами епітеліоїдного типу, які містяться у спільній сполучнотканинній капсулі; 4) атипові АВА (напівшунти): між артеріолою та венулою — коротка судина капілярного типу, тому у венулу потрапляє не артеріальна, а змішана кров*

утворюються складки, здатні закривати просвіт судини. Клітини цього шару мають ряд особливостей: вони коротші від звичайних міоцитів, мають світлу цитоплазму, овоїдної форми ядра, а не, як зазвичай, — паличкоподібні.

У міру наближення до вени просвіт анастомозу стає ширшим, стінка тоншою, а гладком'язові клітини — більш округлі; у їх світлій гомогенній цитоплазмі з'являється дрібна базофільна зернистість. Стінки артеріовенозних анастомозів мають здатність спонтанно скорочуватися, проте ритм цих скорочень може коригуватися нейрогуморальними факторами регіонального та системного походження.

ІНТЕРМЕДІАРНИЙ ОБМІН

Обов'язковою умовою підтримки гомеостазу внутрішньотканинного середовища є, поряд із доставкою кисню і субстратів, що утилізуються тканиною, звільнення інтерстиція від надлишку рідини і шлакових продуктів тканинного метаболізму. Ця і ряд інших життєво важливих функцій реалізуються в системі мікроциркуляції, що, незважаючи на виражену органоспецифічність, організована за єдиним принципом. Основу цієї системи становить мікрогемоциркуляторне русло — комплекс структурно і функціонально диференційованих елементів, тих, що приймають і відводять кров, регулюють інтенсивність гемоперфузії, забезпечують гемотканинний обмін, а також беруть участь у гуморальній регуляції клітинних та міжклітинних процесів.

Спеціалізовані клітинні елементи, інтегровані сполучною тканиною, разом із фрагментом мікрогемоциркуляторного русла формують мікроділянку тканини, що має основні структурні та функціональні властивості відповідного органа.

Кров, що протікає по артеріолах і прекапілярах, надходить в обмінний відділ мікрогемоциркуляторного русла, основу якого становлять капіляри і посткапіляри. Їх трофічна функція складається не лише з доставки кисню та різних речовин клітинам тканини, що живиться, але й у реабсорбції води та дрібнодисперсних, розчинних продуктів тканинного обміну. Втрата інтерстицієм води викликає зростання концентрації грубодисперсних метаболітів та підвищення осмотичного тиску, що може порушувати нормальне співвідношення між фільтрацією рідини з капілярів у тканину та її реабсорбцією в дистальні відділи мікрогемоциркуляторного русла. Ця ситуація коригується внутрішньоорганною лімфатичною системою, що спеціалізується на виведенні з тканини метаболітів та інших субстанцій, які можуть порушувати її осмотичний баланс та нормальне співвідношення між колоїдною і неколоїдною фазами міжклітинної речовини.

ЛІМФАТИЧНА СИСТЕМА

Лімфатична система анатомічно складається з капілярів, посткапілярів, які часто анастомозують, інтраорганних судин різного калібру і екстраорганних шляхів відтоку лімфи, що доставляють її до лімфатичних вузлів і далі, у правий та лівий лімфатичні протоки. Будова внутрішньоорганного лімфатичного русла в кожному випадку визначається структурою та функцією конкретного органа чи тканини, тоді як будова лімфатичних мікросудин досить стереотипна.

Периферичні відділи лімфатичного русла представлені сліпими мішкоподібними виросто-

ми і замкнутими сітками. Вони оточують протоки залоз і кровоносні судини у м'язах і паренхіматозних органах і характеризуються безліччю анастомозів.

ЛІМФАТИЧНІ КАПІЛЯРИ І ПОСТКАПІЛЯРИ

Для лімфатичних капілярів характерні звивистість, нерівномірність ширини просвіту, злиття в полігональні осередки з утворенням розширень — лакун — у місцях злиття петель лімфатичної сітки. Тонка стінка сплощених лімфатичних мікросудин складається з «розпластаних» ендотеліоцитів, які переважають за площею клітини кровоносних капілярів майже в 4 рази, чергуються з більш округлими клітинами ендотелію, навколоядерні зони яких помітно виступають у просвіт. Стінки лімфатичних капілярів, які за величиною просвіту значно переважають кровоносні, утворюють 3–4 ендотеліоцити; їх тіла нерівномірні за товщиною, а цитоплазма — за електронною щільністю. Відмінна риса лімфатичних капілярів — відсутність базальної мембрани — макромолекулярного фільтра, що зміцнює стінку кровоносних мікросудин. Міжендотеліальні контакти утворюються або простим накладенням крайових зон суміжних клітин, або ускладнені інтердигітаціями; закриті стики легко трансформуються у відкриті.

За капілярами ідуть посткапіляри, які відрізняються від капілярів більшим діаметром, наявністю переривчастої базальної мембрани, зон оклюзії, наявністю, поряд із розширеними міжендотеліальними щілинами, стиків, щільно закритих і укріплених спеціалізованими структурами, так званими плямами облітерації. Характерна також поява клапаноподібних структур, які спочатку представлені складками, утвореними інвагінацією дистального відрізка посткапіляра у просвіт проксимального, і примітивними двостулковими клапанами, що складаються з двох шарів ендотеліоцитів.

ЛІМФАТИЧНІ СУДИНИ

Перехід від посткапілярів до судин, що відводять лімфу, супроводжується зануренням у міжендотеліальний простір стулок волокнистих елементів, стромальних клітин та посиленням цитоскелета ендотеліоцитів, що покривають їх. Стінка сформованих судин складається з ендотеліального моношару і вже чітко диференційованої адвентиції, утвореної волокнистими та клітинними компонентами сполучної тканини, тоді як стулки їх клапанів формуються розвиненою інтимою без участі адвентиціальної оболонки.

У місці переходу капілярів у лімфатичну судину його калібр досить мінливий, а злиття посткапілярів не завжди супроводжується збільшенням діаметра судини. Лімфатичні судини розподіляються на інтра- й екстраорганні, а залежно від діаметра — на дрібні, середні та великі з відповідними особливостями будови стінки. Внутрішньоорганні судини, як і лімфатичні капіляри, часто анастомозують, формуючи більш-менш густу сітку. Вже на цьому рівні вони набувають характерної чіткоподібної форми, що зумовлена звуженнями просвіту в місцях розташування численних клапанів, які забезпечують ортоградний рух лімфи.

В екстраорганних лімфатичних судинах діаметром >0,2 мм вже помітні внутрішня, середня та зовнішня оболонки. У міжклапанних сегментах з'являються розрізнені групи поздовжньо орієнтованих гладком'язових клітин, які зі збільшенням калібру і переходом тонкостінних ініціальних судин у збірні формують суцільний шар. Внутрішня оболонка таких судин вкрита ендотеліальним моношаром, що опирається на суцільну базальну мембрану, під якою перебувають поздовжньо і косо орієнтовані колагенові та еластичні волокна. Проте еластична мембрана на межі з медією судини незначно виражена. Стулки клапанів цих судин, утворені медією, мають сполучнотканинну основу, в якій з'являються гладком'язові клітини.

При однаковій ширині просвіту, стінки позаорганних судин мають більш складну будову, ніж інтраорганні. Середня оболонка стінки складається з пучків поздовжньо і спірально орієнтованих гладком'язових клітин, колагенових та еластичних волокон, кількість, товщина і напрямок яких непостійні. Як і у венах, гладком'язовий шар у лімфатичних судинах голови, верхньої частини тулуба і верхніх кінцівок розвинений значно менше, ніж у нижній частини тіла, де транспорт лімфи поєднується з подоланням сили тяжіння.

Зовнішня оболонка лімфатичних судин складається з пухкої волокнистої неоформленої сполучної тканини. Судини нижніх кінцівок, як і колектори клубового лімфатичного сплетення, включають гладком'язові клітини, кількість пучків яких пропорційна калібру судини. У судин правого і лівого грудних протоків зовнішня оболонка в 3–4 рази товстіша двох інших оболонок за рахунок наявності потужних поздовжньо-орієнтованих гладком'язових пучків, розділених сполучнотканинними прошарками. Стінку лімфатичних судин значного калібру живлять vasa vasorum, які разом з елементами вегетативної нервової системи розміщуються в пухкій сполучній тканині їх зовнішньої оболонки.

Архітектоніка та гістотопографія сплетень лімфатичних судин визначаються будовою органа та інтенсивністю гемотканинного обміну. Початкові лімфатичні судини включаються безпосередньо в капілярну мережу, розміщуючись незалежно від кровоносних судин. Наступні за ними судини вже не з'єднуються ні з лімфатичними капілярами, ні з посткапілярами і входять до складу судинно-нервового пучка. Вони використовують пульсацію крові для просування лімфи, евакуація якої, як і резорбція інтерстиціальної рідини, є досить складним і не до кінця вивченим процесом.

ЛІМФОУТВОРЕННЯ ТА ЛІМФОТЕЧІЯ

Лімфоутворення і лімфотечія визначаються існуванням невеликого градієнта гідростатичного і колоїдно-осмотичного тиску між інтерстиціальною рідиною і лімфою. Ортоградна спрямованість потоку лімфи забезпечується на рівні посткапілярів і судинної ланки клапанним апаратом, що блокує ретроградне переміщення лімфи.

Регіональна лімфатична мережа структурно адаптована до тканин і органів, що дренуються, проте її функціонування здійснюється за стереотипним принципом і включає процеси резорбування інтерстиціальної рідини, формування лімфи та її евакуацію із тканини.

У людини з масою тіла 70 кг добовий об'єм рідини, що надходить в інтерстицій, приблизно 20 л, з яких до 75% повертається назад у кров через венозні шляхи, а близько 25% дренується лімфатичним руслом. Лімфа не ідентична інтерстиціальній рідині, становить майже прозору, білувату чи злегка жовтувату рідину, pH якої коливається залежно від місця утворення, прийому їжі чи функціональної активності тканини в межах 7,4–9, а щільність — 1,012–1,023. Підвищення активності тканини, проникності гістогематичного бар'єра чи посилення фільтраційних процесів у напрямку тканина – інтерстицій в умовах гіперемії є стимулами для лімфоутворення і прискорення лімфотечії, неадекватність якої призводить до розвитку набряку.

Цикл роботи початкових відділів лімфатичного русла складається із трьох послідовних фаз: наповнення, проміжної фази та фази вигнання резорбованої рідини у проксимальні відділи. Надлишкова гідратація інтерстиція, що оточує лімфатичні капіляри, супроводжується відкриттям стиків між ендотеліоцитами капілярної стінки і підвищенням її проникності. Процес заповнення початкових відділів лімфатичного русла полегшується відсутністю в них базальної мембрани.

Заповнення просвітів лімфатичних мікросудин рідиною, що містить білки, змінює градієнт тиску на стінці, зумовлюючи закриття міжендотеліальних стиків у проміжну фазу процесу і попереджаючи зворотний витік макромолекул в інтерстицій. Вміст білка в лімфі мікросудин приблизно в 3 рази вищий, ніж в інтерстиції, причому у фазу вигнання цей показник в 5 разів більший, ніж при заповненні капілярів.

Фаза вигнання, що завершує цикл, визначається декількома факторами. При компресії елементів лімфатичного русла деяка частина рідини та дрібнодисперсних молекул фільтрується у тканину. Проте частинки і макромолекулярні білки резорбовані капілярами, залишаються в лімфі, що відтікає, завдяки фіксованим міжендотеліальним стикам, що підвищують щільність судинної стінки.

Евакуація лімфи, що утворюється в органі, здійснюється екстраорганними судинами, які виходять з його воріт до однієї (яєчник, яєчки, нирки, легені, серце) чи декількох (щитовидна і підшлункова залози, шлунок, тонкий і товстий кишечник) груп ліматичних вузлів.

ЛІМФАТИЧНІ ВУЗЛИ

Понад 600 лімфатичних вузлів,наявних в організмі людини, є плюрипотентними органами, які беруть участь у лімфотранспортних процесах, кровотворенні, системі імунітету. Розміри та форма лімфатичних вузлів досить варіабельні, їх довжина коливається в межах 1–20 мм. На увігнутій стороні в лімфовузол через ворота проникають артерії, нервові елементи і виходять вени (рис. 1.12). Артерії проходять у сполучній тканині трабекул, сполучнотканинних відгалуженнях капсули і розгалужуються в корковій речовині, яка розміщена субкапсулярно, і мозковій речовині паренхіми, що займає середню зону вузла і складається з ретикулярної тканини та клітинних елементів.

Лімфатичні судини, що приносять лімфу, розподіляються по поверхні лімфатичного вузла і вступають у його крайовий синус. Просуваючись вздовж трабекул, лімфа потрапляє в проміжні синуси, збирається у воротному синусі й надходить у виносні лімфатичні судини, які залишають лімфатичний вузол в ділянці його воріт. Лімфа, що переміщується по синусах, контактує з ретикулоендотеліальними клітинами з високою фагоцитарною активністю; при цьому збагачується лімфоцитами, які надходять із фолікулів і мозкових тяжів паренхіми вузла.

Лімфатичні вузли — механічний та біологічний фільтр, що затримує надходження у кров

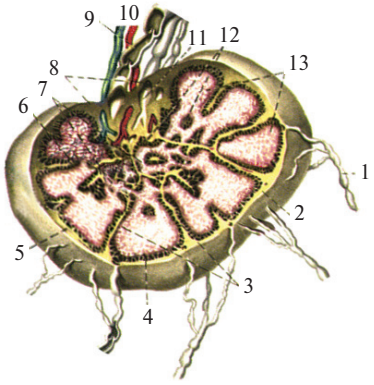


Рис. 1.12. *Схема будови лімфатичного вузла: 1 — приносна лімфатична судина; 2 — капсула; 3 — трабекула; 4 — підкапсулярний лімфатичний синус; 5 — лімфоїдний вузлик; 6 — інтерстиціальний синус; 7 — м'якотні тяжі; 8 — виносна лімфатична судина; 9 — вена; 10 — артерія; 11 — воротний синус; 12 — мозкова речовина; 13 — коркова речовина*

сторонніх часток, мікроорганізмів, клітин злоякісних пухлин, токсинів, чужорідних білків. Вони можуть неодноразово опинятися на шляху лімфи, наприклад 5–6 разів у верхній і 8–10 разів у нижній кінцівках. По шляху до лімфовузлів лімфатичні судини часто анастомозують і зливаються з утворенням головних та другорядних стовбурів. Множинність шляхів відтоку лімфи підвищує ефективність лімфотранспортної системи. Екстраорганні лімфосудини, що прямують до регіональних і віддалених лімфовузлів, нерідко звиваються навколо кровоносних судин, які вони супроводжують.

Калібр судин, які відводять лімфу від різних органів, неоднаковий і коливається в межах 0,025–1,8 мм відповідно до маси органа, що дренується. При цьому збільшення діаметра судини в міру наближення до лімфатичних колекторів не є настільки закономірним, як у кровоносному руслі.

Коливання тиску в правому і лівому венозних кутах, куди впадають відповідні грудні протоки, передаються лімфі, що транспортується ними, сприяючи її надходженню в венозну кров або утруднюючи лімфовідтік.

СЕРЦЕ І ПЕРИКАРД

Перикард

Перикард (серцева сорочка) – замкнутий серозний мішок, що з усіх боків оточує серце. Порожнина перикарда включає також легеневий стовбур аж до його біфуркації і висхідну частину аорти до переходу її в дугу. Крім того, в порожнину перикарда включені термінальні сегменти легеневих, верхньої та нижньої порожнистих вен, які прикриті перикардом лише по своїй передній поверхні.

Передня стінка перикарда прилягає до медіастенальної та внутрішньогрудної плеври, вгорі стикається з відкладеннями жирової клітковини, вилочковою залозою, нижче — з передньою грудною стінкою. Задня поверхня серцевої сорочки прилягає до правої ЛА, стравоходу, трахеї і головних бронхів, аорти, стикається з розміщеними між нею і плеврою стовбурами блукаючих нервів. Основа перикарда міцно зрощена із сухожильним центром діафрагми. Звичайний вміст порожнини серцевої сорочки — близько 50 мл прозорої рідини солом'яно-жовтого кольору.

У перикарді розрізняють зовнішній фіброзний і внутрішній серозний шари з гладкою, блискучою, блідою поверхнею, покритою мезотелієм. Серозний шар перикарда складається з парієтальної та вісцеральної пластинок, які покривають поверхню серця, за винятком зони впадання легеневих вен і невеликої ділянки задньої поверхні правого передсердя між устями верхньої та нижньої порожнистих вен. Між парієтальним листком перикарда і епікардом існує кілька пазух, найбільшими з яких є поперечна, біля початкових відділів аорти і легеневого стовбура, коса, розміщена в нижній частині заднього відділу перикарда, в ділянці термінального сегмента нижньої порожнистої вени, і передньонижня в зоні кута між передньою грудною стінкою та діафрагмою.

Кровопостачання перикарда здійснюється численними артеріальними гілками, що виходять в основному з внутрішньої грудної артерії, відгалуженнями грудної аорти й артерій, що живлять навколишні органи і тканини (тимус, стравохід, бронхіальне дерево та ін.). Венозна кров відтікає через сплетення, які утворюються венами перикарда, і по венозних судинах сусідніх органів.

Іннервація перикарда здійснюється відгалуженнями блукаючих і симпатичних нервів з поверхневого і глибокого екстракардіального, артеріального, переднього, заднього легеневого і стравохідного сплетень. В іннервації перикарда беруть участь також гілки лівого зворотного гортанного і міжреберних нервів.

Численні *шляхи лімфовідтоку* проходять через верхні та нижні лімфатичні вузли переднього середостіння, навколостравохідні, біфуркаційні та прикореневі вузли легень.

ТОПОГРАФІЯ СЕРЦЯ

Серце — м'язовий порожнинний чотирикамерний орган, розміщений у грудній порожнині у складі органів середнього середостіння. За формою нагадує неправильний конус, основа якого повернена вгору і дещо назад, а верхівка — косо зверху вниз, справо наліво і ззаду наперед. Розрізняють три основні форми серця: конусоподібну, при якій горизонтальна вісь більше вертикальної, що характерно для астенічного типу статури; кулясту, що відзначають при гіперстенічному типі, коли горизонтальна вісь довша вертикальної; перехідну, або змішану, при середньотиповій конституції.

В орієнтації вертикальної осі серця розрізняють три основні варіанти: поперечна, або горизонтальна, коли її кут з поздовжньою віссю тіла становить 55–65°, діагональна, або коса (45–55°), і поздовжня (вертикальна), якщо цей кут дорівнює 35–45°. Варіабельність форми серця поєднується з варіабельністю його розмірів. Середня довжина вертикальної вісі серця від верхівки до основи коливається в межах 10–16 см, ширина біля основи — 8–12 см, а передньозадній розмір (товщина) на цьому ж рівні — 6–8,5 см. Середня маса серця також має індивідуальні коливання, становить 0,5–0,57% маси тіла і досягає у дорослої людини 300 г.

АНАТОМІЯ СЕРЦЯ

Серце має 3 поверхні: передню (грудинно-реберну), латеральну (реберну) і нижню (діафрагмальну). На грудинно-реберній поверхні розташована коронарна борозна, вище якої знаходиться праве передсердя і його вушко, що прикривають висхідний відділ аорти та загальний легеневий стовбур, вушко лівого передсердя, що лежить за легеневим стовбуром. На цій же поверхні зліва від передньої міжшлуночкової борозни розміщені ділянка ЛШ і верхівка лівого передсердя. Легенева, чи латеральна, поверхня серця прикрита легенями, її можна побачити лише при їх відведенні. Вона представлена задньою стінкою лівого передсердя і ЛШ. Нижня, чи діафрагмальна, поверхня серця трохи сплощена порівняно з передньою. Її утворюють стінка ЛШ разом із розміщеними справа та дещо позаду від нього ділянками правого передсердя і ПШ. Лівий заокруглений, більш масивний, так званий тупий край серця сформований його ЛШ, а загострений правий — переважно тонкостінним ПШ.

На поверхні серця, крім коронарної борозни, що розмежовує передсердя та шлуночки, розрізняють передню і задню (нижню) міжшлуночкові борозни, що відповідають границі шлуночків. Коронарна борозна (sulcus coronarius cordis) на передній поверхні серця має ширину 5–7 мм, на задній — 5–10 мм. Попереду вона проходить по основі ПШ, далі — під аортою та загальним легеневим стовбуром і по основі лівого вушка.

Передня міжшлуночкова борозна (sulcus interventricularis anterior), що починається біля легеневого стовбура від зовнішньої чверті коронарної борозни, є орієнтиром переднього краю міжшлуночкової перегородки. Вона ділить грудинно-реберну поверхню серця на дві нерівні частини — праву, більш велику, утворену ПШ, і меншу, що належить ЛШ. Продовжуючись, ліва міжшлуночкова борозна (sulcus interventricularis posterior) в ділянці вирізки верхівки з'єднується із задньою міжшлуночковою борозною, що є проекцією заднього краю міжшлуночкової перегородки на діафрагмальній поверхні серця. Початок задньої міжшлуночкової борозни відповідає місцю впадання коронарного синуса у праве передсердя.

Передня і задня міжпередсердні борозни (sulcus interventricularis anterior et posterior) також добре помітні. Перша розташована за аортою у вигляді вузької смужки м'язового втягнення від кореня аорти до медіального краю устя порожнистої вени, а задня — між устями верхньої та нижньої порожнистої вен біля кореня правої легені. Борозни заповнені шаром жирової клітковини, вираженість якого залежить від маси тіла людини.

З правого і лівого передсердь кров переміщається в ПШ і ЛШ, звідки викидається відповідно в легеневий стовбур, який починає мале коло кровообігу, і в аорту, від якої відходять численні артерії великого кола до органів, стінок тіла і кінцівок. Передсердя сполучаються з ПШ і ЛШ передсердно-шлуночковими (AV) отворами, які закриваються три- і двостулковим клапанами (рис. 1.13). На початку аорти і легеневого стовбура є клапани із напівмісячних заслонок.

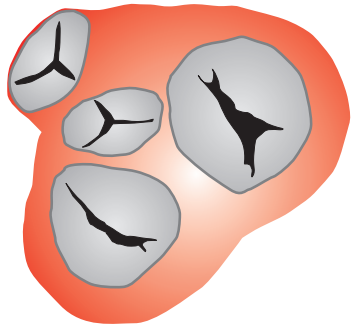


Рис. 1.13. *Клапани серця*

КАМЕРИ СЕРЦЯ

Праве передсердя (atrium dextrum) має форму неправильного циліндра чи куба зі згладженими кутами (рис. 1.14).

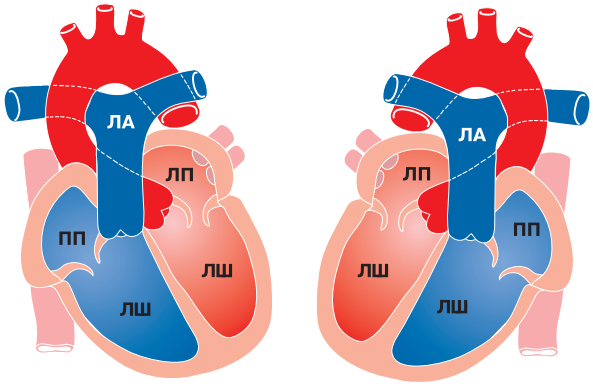


Рис. 1.14. *Порожнини серця*

Об'єм правого передсердя у людини віком 18–25 років становить 100–105 см^3, залишаючись стабільним до 60 років, після чого збільшується ще на 5–10 см^3. У дорослих жінок він на 3–6 см^3 більший, ніж у чоловіків. При подовженій формі серця передсердя також витягнуте зверху вниз, при кулястій — у передньо-задньому напрямку. Тиск крові у правому передсерді становить 6–15 мм рт. ст. Лінійні розміри правого передсердя серця, що повністю сформувалося, становлять: передньозадній — 1,1–4,2 см, сагітальний — 1,2–3,5 см, вертикальний — 1,3–3,7 см, які визначаються в кожному конкретному випадку індивідуальними особливостями форми серця. Товщина стінки правого передсердя досягає 2–3 мм, а його середня маса у дорослих — 17–27 г, що становить 7,2–9,6% загальної маси серця.

У правому передсерді виокремлюють 3 відділи — власне передсердя, праве вушко і синус порожнистих вен, а також верхню, передню, задню, латеральну і медіальну стінки. На перегородці (septum interatriale), що розділяє передсердя, є поглиблення овоїдної форми, овальна ямка (fossa ovalis), дно якої стоншене і складається з листків ендокарда. Зверху і спереду краї овальної ямки потовщені (перешийок В'єссена). Відкритий овальний отвір, що зазвичай заростає на 5–7-му місяці внутрішньоутробного розвитку плода, відзначають майже в половині випадків вроджених пороків серця.

Порожнину правого передсердя обмежують разом із медіальною стінкою ще чотири стінки. Верхня, розташована між устями порожнистих вен, має гладку внутрішню поверхню. Передня, гладка з середини, що знаходиться нижче усть порожнистих вен, прилягає до задньої поверхні висхідної аорти. На задній стінці правого передсердя, що стикається з правим бронхом і правою ЛА, є численні трабекули. Зовнішня, на якій розташоване праве вушко, також має характерну трабекулярну структуру.

Праве вушко об'ємом 10–35 мл має трикутну форму. М'язові трабекули, що формують його стінку, мають різну спрямованість. У задньому сегменті вушка розміщений м'язовий валик (пограничний гребінь), що відокремлює венозний синус від порожнини правого передсердя. Порожнина вушка переходить у праве передсердя, не утворюючи шийки, а його діаметр, як і розміри самого вушка, широко варіюють і можуть становити 0,5–4,5 см.

Праве передсердя приймає кров із верхньої і нижньої порожнистих вен, а також із коронарного синуса серця і його численних малих вен. У місцях впадання порожнистих вен міокард передсердя потовщений за рахунок кільцеподібних м'язових валиків. Устя верхньої порожнистої вени перебуває на межі верхньої та передньої стінок передсердя. Його діаметр становить 1,6–2,3 см. Місце впадання нижньої порожнистої вени, розташоване між верхньою, задньою та внутрішньою стінками передсердя, обмежене напівмісячною складкою епікарда — євстахієвою заслінкою шириною близько 1 см. Діаметр устя нижньої порожнистої вени досягає 2,1–3,3 см; в опуклій ділянці стінки між устями порожнистих вен, що позначується як синус порожніх вен, є міжвенозний горбок.

Коронарний синус відкривається попереду від заслінки нижньої порожнистої вени отвором, діаметр якого може досягати 1,3 см. Спереду і ззовні воно прикрите заслінкою коронарного синуса — перфорованою складкою ендокарда шириною до 1 см, задній кінець якої іноді з'єднаний із заслінкою нижньої порожнистої вени. Коронарний синус — колектор вен серця і важлива рефлексогенна зона. Навколо його устя розташовані численні отвори вен серця, що самостійно впадають у порожнину правого передсердя.

ПШ (ventriculus dexter) за формою нагадує неправильну тригранну піраміду. В основі його порожнини, що звернена вгору до правого передсердя, розміщені два отвори. Попереду і дещо зліва направо — артеріальне, що відкривається в легеневий стовбур, справа та ззаду — передсердно-шлуночкове. До18–25 років у систолу ПШ має об'єм біля 45 см^3, в діастолу — 150–240 см^3 і збільшується після 45–60 років ще на 10–15 см^3. Лінійні розміри порожнини ПШ становлять: довжина 5,3–10,2 см, передньозад-

ній розмір — 4,5–6,9 см, ширина — 2,7–5,6 см, у осіб віком старше 55 років збільшуючись ще на кілька міліметрів. Середні показники маси ПШ у чоловіків становлять 73–75 г, у жінок — 63–65 г (біля 27% загальної маси серця) і дещо зменшуються з віком. Тиск у порожнині ПШ, під яким кров виштовхується в легеневий стовбур, досягає 45–65 мм рт. ст.

Порожнина ПШ обмежена трьома стінками: передньою, задньою (діафрагмальною) і внутрішньою, медіальною (перегородковою). Їх товщина в різних зонах стінки неоднакова і становить в ділянці верхівки та середньої третини 0,4–0,8 см, дещо зменшуючись до основи шлуночка. Товщина медіальної стінки, утвореної міжшлуночковою перегородкою, значно більша і наближається до товщини стінки ЛШ. Вона має нижню м'язову частину і меншу верхню мембранозну, розміщену між септальною стулкою правого AV-клапана і надшлуночковим гребенем. Останній є межею між безпосередньо порожниною шлуночка і артеріальним конусом.

Довжина медіальної стінки, що за формою, як і дві інші, наближається до прямокутного трикутника, відповідає довжині шлуночка. Її ширина становить залежно від форми серця 4,5–6,4 см. Поверхня нижнього м'язового і верхнього перетинчастого сегментів медіальної стінки неоднакова. Майже гладка, з дрібними трабекулами біля заднього та передньонижнього країв у верхній частині, вона переходить у складнорельєфну сітку на м'язовому сегменті, а також на передній та задній стінках шлуночка.

У верхньому відділі медіальної стінки знаходиться міжшлуночковий гребінь, в якому виділяють стовбур, що переходить на передню стінку шлуночка і закінчується двома-трьома і більше ніжками, що зливаються з трабекулами. Трохи нижче гребеня розміщені сосочкові м'язи, кількість яких може досягати п'яти. При короткій та широкій кулястій формі серця сосочкових м'язів більше, ніж при подовженій. Вони мають, як правило, конусоподібну чи рідше циліндроподібну форму, а їх верхівки з'єднані зі стулкою AV-клапана сухожильними нитками — хордами товщиною 0,2–1,5 мм. Довжина сосочкових м'язів збільшується з віком і залежно від анатомічних особливостей серця становить 0,8–2,3 см. Хорди, кількість яких варіює від 1 до 13, можуть фіксуватися до стулки клапана як по вільному краю, так і вздовж всієї її нижньої поверхні, аж до фіброзного кільця.

Найбільш протяжна передня стінка ПШ також має форму прямокутного трикутника, прямий кут якого утворений основою шлуночка і латеральним краєм стінки, а гострі кути знаходяться біля артеріального конуса і верхівки. Передня стінка становить значну частину передньої та легеневої поверхонь серця і має більшу площу, ніж інші стінки шлуночка, займаючи ділянку від передньої міжшлуночкової борозни до гострого краю серця. Її межа із задньою стінкою проходить по гострому краю правої легеневої поверхні шлуночка і становить 3,7–8,8 см, а з медіальної — позначена добре вираженою борозною.

Складний рельєф внутрішньої поверхні стінки визначається м'ясистими трабекулами, які діляться, створюючи багатошарові сітки, краще виражені біля верхівки серця. Трабекулярна сітка повністю формується до 20 років, згладжуючись з віком. По відношенню до стінки трабекули можуть бути пристінковими або мостоподібними, а за ступенем вираженості розрізняють дрібно-, середньо- і великопетлисту трабекулярність.

Орієнтація трабекул у верхній третині стінки переважно перпендикулярна до правого передсердно-шлуночкового отвору, а потім коса, направлена зліва направо до правого артеріального конусу, який відмежовується від іншої порожнини ПШ спереду м'язовим надшлуночковим гребінцем, ззаду — надкрайовою трабекулою. На передній стінці ПШ розташована еластична напівпрозора передня стулка правого передсердно-шлуночкового клапана (cuspis anterior valvula tricuspidalis), верхній зовнішній край якої на всьому протязі міцно фіксований до фіброзного кільця, а вільний внутрішній край, що опускається вниз, є місцем прикріплення 5–16 сухожильних хорд, що відходять від верхівок передніх сосочкових м'язів.

Задня стінка ПШ, найменша за площею із всіх трьох, бере участь в утворенні нижньої, діафрагмальної поверхні серця. Її межа з медіальною стінкою шлуночка відповідає правому краю задньої міжшлуночкової борозни; з передньою стінкою — лінії гострого краю серця, що проходить між верхівкою шлуночка та латеральним сегментом отвору верхньої порожнистої вени. Довжина задньої стінки ПШ біля міжшлуночкової перегородки становить 3,7–9 см, ширина — 4,3–4,8 см. Трабекули, менші за обсягом, ніж на передній стінці, в цілому формують подібний рельєф. На рівні середньої третини довжини стінки розташовуються 1–3 сосочкових м'язи неправильної конусоподібної чи циліндричної форми і дещо меншого розміру, ніж на передній стінці шлуночка. У верхній частині стінки до фіброзного кільця прикріплена задня стулка AV-клапана (cuspis posterior valvula

tricuspidalis), вільний край якої з'єднаний з верхівками сосочкових м'язів 4–16 тонкими сухожильними хордами. Іноді частина з них бере початок безпосередньо від м'ясистих трабекул.

Порожнина ПШ серця функціонально розмежована на власне порожнину і розташоване вище її воронкоподібне продовження — правий артеріальний конус (conus arteriosus dexter). Нижній відділ шлуночка функціонує як приймач крові, що заповнюється через розміщений в його основі правий передсердно-шлуночковий отвір, а верхній забезпечує відтік крові через устя легеневого стовбура. М'язове кільце, утворене надшлуночковим гребенем, надкрайовою трабекулою і гребінцем, захищає порожнину від перерозтягнення надлишком крові, що поступає, з'єднує найбільш великі у правому шлуночку передній і задній сосочкові м'язи.

Правий передсердно-шлуночковий отвір (ostium atrioventricularie dextrum) перекриває одноіменний клапан (valvula tricuspidalis), що складається з трьох стулок. Вони фіксовані на сполучнотканинному фіброзному кільці, щільна тканина якого продовжується в еластичні напівпрозорі стулки, що за зовнішнім виглядом наближаються до трикутних пластинок. Передня стулка клапана закріплена на передньому півколі кільця, задня — на його задньолатеральному сегменті, медіальна (найменша за площею) — на ділянці, що відповідає міжшлуночковій перегородці.

Рухливість вільного краю стулок, звернених у просвіт шлуночка, обмежується фіброзними хордами, закріпленими на сосочкових м'язах, які в систолу утримують клапани від вивертання в порожнину передсердя. При скороченні передсердя стулки клапана, що притискаються до стінок шлуночка течією крові, не перешкоджають швидкому заповненню його порожнини. Інший клапан, що визначає напрямок потоку крові, знаходиться безпосередньо на початку легеневого стовбура, який утворює тут розширення (bulbus trunci pulmonale). Він також складається з трьох напівмісячних заслінок — лівої, правої та передньої, розташованих по колу.

Нижня опукла поверхня стулок клапана легеневого стовбура (valvulae semilunares a. pulmonalis) звернена в порожнину ПШ, а ввігнута — у просвіт судини, яка перекривається. Більш щільному змиканню стулок в діастолу сприяють щільні фіброзні вузлики напівмісячних заслінок, розміщених на середині вільного краю кожної з них. Невеликі кишені між заслінками і стінкою легеневого стовбура забезпечують досить щільне прилягання до неї стулок, що притискаються течією крові. Завдяки цьому в систолу кров вільно переміщується в легеневий стовбур, а легка рухливість клапана забезпечує надійне блокування її ретроградного повернення в порожнину шлуночка за допомогою змикання стулок.

Ліве передсердя (atrium sinistrum) за формою нагадує неправильний циліндр, розміщений поперечно між устями легеневих вен; його стінки не мають чітких границь. Ліве передсердя перебуває в кутку між артеріальними стовбурами і правим передсердям, обмежуючись передньою коронарною і задньою міжпередсердною борознами. Об'єм лівого передсердя у дорослої людини в діастолу становить 90–135 см^3 з тенденцією до збільшення у осіб старших вікових груп. При скороченні серця він зменшується до 45–80 см^3. Тиск, що дорівнює в діастолу 2–4 мм рт. ст., у систолу підвищується до 9–12 мм рт. ст. Лінійні розміри, як й інших камер серця, залежать від його форми. Передньозадній розмір варіює в межах 1,3–3,7 см, ширина камери становить 1,4–2,2 см, висота — 1,3–3,9 см. При цьому більші значення горизонтальних параметрів коротких і широких сердець відповідають меншим значенням вертикальних; зворотні відносини відзначають у серцях подовженої форми.

У лівому передсерді розрізняють верхню, латеральну, медіальну, передню і задню стінки і три відділи: синус легеневих вен (sinus vv. pulmonales), власне передсердя і ліве вушко (auricula sinistra). Межа верхньої стінки з передньою проходить по лінії, що з'єднує краї верхніх легеневих вен, із задньою — по лінії між задніми краями усть нижніх легеневих вен, з латеральною — по лінії між медіальними та латеральними краями усть лівих легеневих вен, з медіальною — по міжпередсердній борозні. Верхня стінка, розміщена між устями легеневих вен (vv. pulmonales), має гладку поверхню, як і у інших стінок лівого передсердя. Розмір цієї стінки у дорослих становить 2–3 см при ширині 1,8–3 см. Вона злегка ввігнута з боку порожнини передсердя, що зумовлено синусом легеневих вен, що перебуває тут. Місця їх впадання не мають різкого відмежування від міокарда передсердя, що переходить на стінки цих судин.

Устя легеневих вен позбавлені клапанного апарату і містять кільцеподібні потовщення міокарда, скорочення яких попереджує зворотну течію крові. Відстань між їх устями не перевищує 1 см, між фіброзним кільцем і устями нижніх легеневих вен справа вона коливається у межах 2–6 см, а зліва — 1,5–5 см. Окрім розміщених

по кутках порожнини отворів легеневих вен, на поверхні верхньої стінки лівого передсердя виявляються дрібні (до 1 мм діаметром) отвори найменших вен серця, що впадають у нього.

Латеральна стінка лівого передсердя за формою нагадує неправильний, витягнутий зверху вниз чотирикутник. Він відмежований від передньої стінки умовною вертикальною лінією, що йде від зовнішнього краю основи лівого вушка до коронарної борозди, а від задньої — лінією, що з'єднує зовнішній край нижньої лівої легеневої вени також із коронарною борозною, що позначає нижню межу стінки. Розміри стінки корелюють з його формою і коливаються за висотою в межах 1,5–3,9, за шириною — 1,3–3,7 см. У її передньоверхній частини знаходиться щілиноподібний чи овальний отвір основи лівого вушка діаметром від 0,5 до 4 см.

Форма, розміри й об'єм порожнини лівого вушка, яке часто використовується як доступ у порожнину серця при хірургічних втручаннях, надзвичайно варіабельні. Його довжина по зовнішній поверхні варіює в межах 1–5 см, поперечний розмір у середній частині тіла становить 0,8–4 см, товщина — 0,5–2 см, а внутрішній об'єм — 1–12 см^3. Згідно з цим виокремлюють дві крайні форми будови вушка: вузьке і коротке або широке і подовжене. Рельєф внутрішньої поверхні ускладнений численними трабекулами з переважно круговим розташуванням. Порожнини передсердя і вушка в ділянці його шийки відмежовані потовщенням, утвореним м'язовими пучками.

ЛШ (ventriculus sinister) має близьку до конусу форму зі зверненою вгору основою і вершиною, що орієнтована вниз, вліво і вперед. Об'єм ЛШ у діастолу дорівнює 140–210 см^3, у систолу — 30–65 см^3, довжина в ділянці медіальної стінки становить 5,5–10,4 см, передньозадній розмір — 3,6–6 см, ширина біля основи — 2,1–4,7 см. Об'єм ЛШ із віком збільшується, як і ПШ. Товщина стінки ЛШ біля верхівки становить 0,7–1,3 см: у середній її третині — 1,1–1,7 см, поблизу фіброзного кільця — 1–1,7 см. Середні показники маси ЛШ у дорослих чоловіків коливаються в межах 148–151 г, у жінок — 130–133 г. Тиск в його порожнині в систолу становить 120 мм рт. ст., в діастолу — 4 мм рт. ст.

Порожнину ЛШ обмежують передня, медіальна і задня стінки. Передня і задня стінки внаслідок заокругленості лівого краю серця плавно переходять одна в іншу. За формою передня стінка наближається до прямокутного трикутника, коротка сторона якого звернена до основи шлуночка, один гострий кут до верхівки, другий — до місця переходу аортального конуса (conus aortae) в аорту. Залежно від конфігурації серця довжина передньої стінки може становити 5,5–10,4 см, ширина — 2,4–3,8 см. З віком морфометричні параметри передньої стінки і порожнини ЛШ трохи збільшуються. Внутрішній рельєф порожнини визначається розвинутою трабекулярною сіткою, проте менш вираженою порівняно з правим шлуночком. Біля основи лівого передсердно-шлуночкового отвору трабекули і міжтрабекулярні щілини розташовуються вертикально, нижче вони орієнтовані косо, справа наліво.

У нижній половині передньої стінки розміщені 1–3 досить масивних сосочкових м'язи, довжина яких коливається в межах 1,3–4,7 см. У серці подовженої форми є, як правило, лише один передній сосочковий м'яз. Залежно від конституційних особливостей серця і відповідно розмірів сосочкових м'язів відстань між їх верхівкою та фіброзним кільцем може становити 1–5 см.

На передній стінці ЛШ розташована передня стулка лівого двостулкового передсердно-шлуночкового клапана (valvula bicuspidalis seu mitralis), міцно фіксована до переднього і частково медіального сегмента лівого фіброзного кільця, що перекриває доступ в аортальний конус в діастолу і відкриває його під напором крові в систолу. Форма стулки наближається до трикутної, ширина коливається в межах 1,8–3,9 см, а висота — 2,1–4,5 см, вільний край дещо потовщений. Стулка з'єднана з сосочковими м'язами сухожильними хордами, які на шляху проходження діляться на гілки від верхівки, а іноді — від верхньої третини м'яза до вільного краю стулки. В результаті за наявності одного переднього сосочкового м'яза 5–15 хорд, що відходять від нього, закінчуються 18–40 фіброзними нитками біля вільного краю стулки.

Задня стінка за формою відповідає прямокутнику, основа якого спрямована вгору і до фіброзного кільця, а нижній кут — до верхівки шлуночка. У неї немає чіткої межі з передньою стінкою шлуночка, верхня проектується на коронарну борозну, а медіальна (довжиною 4,2–9,8 см) відповідає задній міжшлуночковій борозні. Сагітальний розмір задньої стінки шлуночка біля його основи становить 2,1–4,7 см.

Рельєф поверхні формують трабекулярні м'язи, орієнтовані поблизу основи переважно вертикально, на рівні середньої третини шлуночка — косо. На верхівці вони утворюють сітку м'ясистих і фіброзних трабекул, що оточує осно-

ви розташованих тут задніх сосочкових м'язів, від однієї — у вузьких подовжених серцях і до 6 — в коротких та широких. Відповідно до форми шлуночка довжина сосочкових м'язів коливається від 4,5 до 1,2 см, а товщина — в межах 0,5–2,2 см. Їх верхня частина відстоїть від фіброзного кільця відповідно на 5–1 см, а основа від верхівки шлуночка — на 4,4–1,5 см.

На верхній половині стінки розміщена задня стулка передсердно-шлуночкового клапана шириною 2–7,5 см і висотою в межах 0,5–2,5 см залежно від форми і розмірів серця. Іноді замість однієї виявляють до чотирьох взаємодоповнюючих стулок, закріплених на фіброзному кільці з вільним краєм, з'єднаним із задніми сосочковими м'язами сухожильними хордами товщиною 1–2 мм. Кількість хорд варіює в межах 20–70 пропорційно числу сосочкових м'язів, а довжина перебуває у зворотній залежності від довжини м'язів, що їх утворюють.

Медіальна стінка, утворена міжшлуночковою перегородкою, з боку порожнини ЛШ за формою найчастіше наближається до рівностороннього трикутника. Верхня межа стінки має довжину 3,6–6 см, проходить по медіальному півколу фіброзного кільця. Дві інші межі визначаються проекцією передньої та задньої міжшлуночкових борозен, а їх довжина відповідає розмірам інших стінок ЛШ. Сосочкові м'язи на цій стінці шлуночка відсутні. Її внутрішня поверхня на рівні верхніх двох третин гладка, іноді на ній контуруються гілки лівої ніжки передсердно-шлуночкового пучка провідної системи серця. У нижній третині стінки і в ділянці верхівки з'являється сітка тонких м'язових трабекул, що ускладнює рельєф.

Основа конусоподібної порожнини ЛШ орієнтована вгору, вправо і дещо назад. У ньому є два отвори, що мають клапани: зліва і попереду розташоване ліве AV-, справа і назад від нього — отвір аорти. Розташований на межі лівого передсердя і шлуночка двостулковий (мітральний) клапан в нормальних умовах практично не чинить опору при заповненні його порожнини, ефективно блокуючи зворотний потік крові в систолу за допомогою змикання своїх передньої й задньої стулок, загальна кількість яких може коливатися від 2 до 6. У систолу ЛШ передня стулка випинається в бік венозного кільця, разом із ширшою задньою стулкою, закриваючи лівий AV-отвір.

Рухливість стулок у напрямку потоку крові обмежується довжиною прикріплених до їх потовщеного вільного краю сухожильних хорд та пружно-еластичними властивостями сосочкових м'язів. У діастолу стулки клапана прилягають до стінок шлуночка, перекриваючи при цьому аортальний отвір у міжшлуночковій перегородці. Відкритий вниз, вліво і вперед овальний отвір мітрального клапана має площу 11,8–13,12 см^2 (за деякими даними — 2,86–17,18 см^2), поздовжній діаметр — 1,7–4,7 см, поперечний — 1,7–3,3 см. Периметр окружності лівого передсердно-шлуночкового отвору в місці прикріплення стулок до фіброзного кільця в молодому віці становить 6–9 см, з віком може збільшуватися до 12–15 см. Середньостатистичні показники у чоловіків дещо більші, ніж у жінок.

Гладкостінний лівий артеріальний конус, що завершується виходом в аорту, має лійкоподібну форму. Три його сторони обмежені м'язовими стінками шлуночка, а четверта утворена напівмісячними стулками аортального клапана. Передня, права і ліва стулки клапана фіксуються фіброзним трикутником і фіброзним кільцем.

Як і загальний легеневий стовбур, початковий відділ аорти в місці розташування клапана утворює цибулину аорти (bulbus aortae). Стінка цибулини аорти за будовою відповідає артеріям еластичного типу, додатково посилена ригідним фіброзним кільцем, що забезпечує стійкість до навантаження АТ, що змінюється.

Її діаметр у дорослої людини становить 1,5–3 см, довжина периметра коливається в межах 4,7–9,4 см, а розрахункова площа поперечного перерізу, що перекривається клапаном, знаходиться в межах 4,56±1,12 см^2.

Висота цибулини аорти становить 1,7–2,5 см. На її внутрішній поверхні розташовуються синуси аорти з виїмками в судинній стінці глибиною 1,5–3 мм, до нижнього краю яких прикріплені три напівмісячні заслінки (valvula semilunaris sinistra, dextra at posterior aortae), що формують аортальний клапан.

Висота аортальних синусів (1,7–2 см) дещо більша, ніж у відповідних напівмісячних заслінок, які за шириною перевищують синуси. Простори між стінкою аортальних синусів і зверненою до їх поверхні напівмісячних заслінок клапана називаються синуси Вальсальви. У систолу синуси заповнюються прилягаючими до стінки аорти стулками клапана, які в діастолу повертаються у вихідне положення зворотною течією крові, що захлопує клапан і заповнює синуси. На середині потовщеного вільного краю стулок розташовано по одному сполучнотканинному вузлику Аранці, які забезпечують їх повне змикання. Між дугоподібними основами трикутних стулок аортального клапана є невеликі проміжки, які називаються просторами Генле.

Віповідно до маршруту переміщення крові від передсердно-шлуночкового отвору до аорти в ЛШ (рис. 1.15) розрізняють ділянки її припливу і відтоку, межею між якими служить переднє вітрило мітрального клапана. Ділянка припливу включає весь об'єм власне порожнини ЛШ, а ділянка відтоку продовжує власне порожнину ЛШ до аортального конуса, з якого кров надходить у велике коло кровообігу.

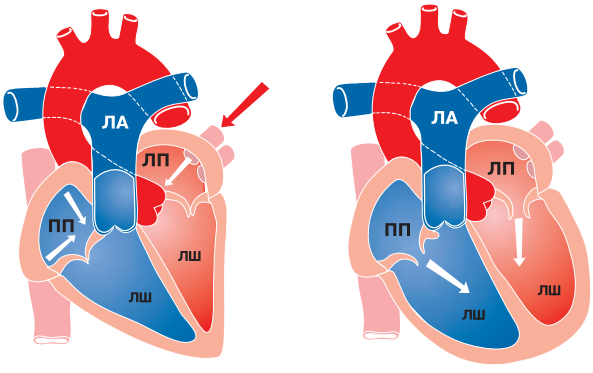


Рис. 1.15. *Схема надходження крові у передсердя і шлуночки серця*

Передсердно-шлуночкове з'єднання (junctura atrioventriculare) — основа фіброзного скелета серця, що виконує функцію його опорного апарату. В цьому місці ряд фіброзних утворень кільцеподібної форми об'єднані фіброзними трикутниками в єдине ціле. Анатомічно передсердно-шлуночкове з'єднання включає стабілізуючі його фіброзні пучки, праве і ліве фіброзні кільця, правий і лівий фіброзні трикутники, які разом із міокардом формують передсердно-шлуночкову перегородку, щільні сполучнотканинні кільця, що зміцнюють вхідні отвори легеневого стовбура і аорти (рис.1.16).

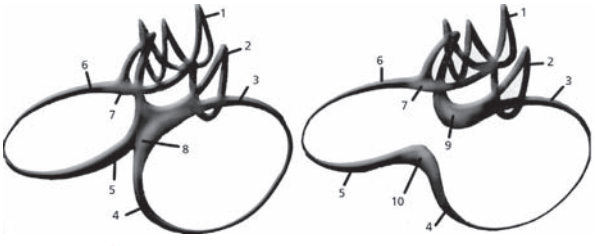


Рис. 1.16. *Сполучнотканинний каркас серця: 1 — фіброзна основа устя ЛА; 2 — фіброзна основа устя аорти; 3 — передсердна дуга правого фіброзного кільця; 4 — задня дуга правого фіброзного кільця; 5 — задня дуга лівого фіброзного кільця; 6 — передня дуга лівого фіброзного кільця; 7 — лівий фіброзний трикутник; 8 — правий фіброзний трикутник; 9 — передня частина правого фіброзного трикутника; 10 — задня частина правого фіброзного трикутника*

Зовнішній край фіброзних кілець, що обмежують передсердно-шлуночкові отвори, служить місцем прикріплення м'язових пучків стінок шлуночків і передсердь, а внутрішній є місцем фіксації стулок AV-клапанів. Фіброзні кільця становлять відгалуження фіброзних трикутників, у кожному з кілець можна виокремити передню і задню гілки.

Внаслідок з'єднання прилеглих ділянок фіброзних кілець і фіброзних трикутників за отвором аорти утворюється фіброзний центр серця, зверху зрощений із міжпередсердною перегородкою, ззаду — з перетинчастою частиною перегородки, що розділяє передсердя. Фіброзний центр є основою пластинки, що розмежовує передсердя і шлуночки. Від фіброзних кілець відходять пучки колагенових волокон, які латерально вплітаються в серцевий м'яз, медіально — у тканину стулок передсердно-шлуночкових клапанів, підвищуючи механічну міцність всієї конструкції.

Окружність лівого передсердно-шлуночкового отвору (ostium atrioventriculare sinistrum) визначається розмірами фіброзного кільця, пов'язаного з лівим фіброзним трикутником, і у віці 20–40 років становить 6–11 см, збільшуючись з віком на 2–3 см. Периметр правого фіброзного кільця і відповідного отвору на 2–3 см перевершує аналогічний параметр лівого кільця.

Фіброзне кільце, від якого починається стінка аорти, розташоване в місці переходу аортального конуса у висхідну аорту. Тут до нього прикріплені стулки аортального клапана, які складаються з колагенових пучків, що належать обом фіброзним трикутникам. Права сторона кільця закріплена сухожиллям артеріального конуса, що з'єднується з його нижнім краєм. Розташування і просторові взаємозв'язки фіброзного кільця легеневого стовбура з відповідними тканинними структурами подібні до тих, які відзначені у фіброзному кільці аорти.

Фіброзні трикутники з'єднані між собою потужним тяжем колагенових волокон, що переднім краєм охоплює заднє півколо аорти. Лівий фіброзний трикутник лежить між лівим передсердно-шлуночковим отвором і лівим переднім аортальним синусом, а пучки його колагенових волокон утворюють передню гілку лівого фіброзного кільця. Могутніший правий фіброзний трикутник розміщений між передсердно-шлуночковими отворами і заднім горизонтальним синусом аорти. Від нього ліворуч і праворуч відходять пучки колагенових волокон, які фор-

мують обидві гілки правого і задню гілку лівого фіброзного кільця.

Міокард стінки камер серця міцно пов'язаний із фіброзними кільцями, розміщеними на межі передсердь і шлуночків, які служать йому «точкою опори». У передсерді він складається з двох шарів: поверхневого, загального для обох камер, і глибокого, окремого для кожної з них. М'язові волокна та їх пучки в першому шарі орієнтовані поперечно. У другому одна частина, розташована петлеподібно, подібно до сфінктерів охоплює устя вен, що впадають у передсердя, інша, що бере початок від фіброзних кілець і орієнтована поздовжньо, утворює вертикальні тяжі — трабекули, що місцями виступають всередину порожнини вушок передсердь. Циркулярні волокна, що лежать в основі вушок, формують дугоподібні пучки, які обмежують їх сполучення з порожнинами передсердь.

На відміну від передсердь, міокард шлуночків складається з трьох шарів: поверхневого (зовнішнього, stratum superficiale), середнього (stratum circulare) і внутрішнього (stratum longitudinale). На передній поверхні серця волокна зовнішнього м'язового шару, прикріплені до передніх дуг фіброзних кілець і до сухожилля конуса легеневого стовбура, ідуть косо вниз до бічних країв серця. У ділянці його верхівки утворюють завиток (vortex cordis) і продовжуються у внутрішній, глибокий, розташований поздовжньо м'язовий шар серцевої стінки, що формує папілярні м'язи і міжшлуночкові трабекули. На задній поверхні серця волокна зовнішнього м'язового шару, що також відходять від задніх дуг фіброзних кілець, продовжуються косо вправо, в напрямку, протилежному орієнтації м'язових волокон передньої поверхні серця. Не досягаючи його верхівки, вони закінчуються в папілярних і трабекулярних м'язах ПШ. На відміну від загальних для обох шлуночків поверхневого та внутрішнього м'язових шарів, розташований між ними середній шар окремий для кожного шлуночка. Його циркулярно розміщені волокна проходять паралельно до фіброзних кілець, оточуючи кожен шлуночок безперервним м'язовим кільцем.

М'язові волокна, що беруть участь у формуванні міжшлуночкової перегородки, утворюють у ній S-подібний вигин і з кожної сторони переходять у глибокий м'язовий шар суміжного шлуночка, закінчуючись у його папілярних м'язах і трабекулах. Частина м'язових волокон, що відходять від передньої дуги лівого фіброзного кільця, двічі спіралеподібно охоплює ЛШ серця, утворюючи так звану бульбарну спіраль Маккаллума.

ГІСТО- ТА УЛЬТРАСТРУКТУРА ЕПІКАРДА, МІОКАРДА, ЕНДОКАРДА

Стінка серця складається з трьох оболонок: епікарда (вісцеральна пластинка перикарда), міокарда (м'язова оболонка) і ендокарда (внутрішня оболонка).

ЕПІКАРД

Ззовні міокард передсердь і шлуночків покритий тонким плівчастим утворенням, що за гістологічною будовою відноситься до серозних оболонок. В епікарді розрізняють п'ять шарів. Зовнішній, звернений у порожнину перикарда, утворений мезотелієм — великими полігональними клітинами одношарового плоского епітелію. У ділянці коренів великих судин мезотелій разом з епікардом переходить на перикард, покриваючи його суцільним шаром і забезпечуючи ковзання вісцеральної та париєтальної поверхонь при рухах серця. Відносна лабільність контактів між клітинами мезотелія допускає утворення стомат- і стигматів-каналів для інтерстиціальної рідини, що полегшують її резорбцію з порожнини перикарда.

Структурну основу епікарда утворюють три шари: поверхневий — колагеновий, середній — еластичний і глибокий — колагеново-еластичний, що безпосередньо переходить в ендомізій міокарда. Нервові елементи розподілені головним чином у пограничній мембрані та поверхневому колагеновому шарі, що є також зоною розподілу лімфатичної сітки.

Кровопостачання епікарда забезпечується дрібними судинними гілками субепікардіальних або інтраміокардіальних артерій. У місцях переходу вісцерального листка перикарда у парієтальний відзначають судинні клубочки, утворені артеріолами з багатою іннервацією, які беруть активну участь в утворенні та резорбції порожнинної рідини. Мікрогемоциркуляторне русло епікарда має сіткоподібну будову і складається із стереотипного набору елементів: артеріол, пре- і посткапілярів, що з'єднують анастомозуючі між собою капіляри, і збірних везикул, що відкриваються у дрібні вени.

Сітка, утворена мікросудинами, тришарова. Складається з поверхневого сплетення, розміщеного безпосередньо під базальною мембраною, і більш глибокого, розташованого у поверхневому

колагеновому шарі. Обидва сплетення широко анастомозують між собою. Архітектоніку судинного русла епікарда ускладнюють численні анастомози з судинами добре васкуляризованої жирової тканини, субепікардіальний шар якої може досягати 1,5 см. Щільність судинної сітки в різних зонах епікарда непостійна: вона більш густа над ЛШ, ніж над латеральною зоною ПШ або в ділянці передсердь.

МІОКАРД

Насосна функція серця забезпечується високоспеціалізованими м'язовими клітинами — кардіоміоцитами, які мають неправильну циліндричну форму. Довжина кардіоміоцитів з різних відділів серця коливається в межах 50–120 мкм, ширина — 10–20 мкм. За допомогою контактів «кінець у кінець» кардіоміоцити об'єднані в м'язові волокна з добре вираженою поздовжньою та поперечною смугастістю. Косі поперечні містки між їх бічними поверхнями інтегрують міокард у «функціональний синтицій».

На мікро- та макроскопічному рівні чітко простежується тенденція до групування м'язових волокон у пучки (фасцикули) різної потужності. Ніжні прошарки пухкої сполучної тканини, що обмежують їх, відповідають перимізію скелетних м'язів і є місцем розподілу інтрамуральних судин, елементів лімфатичної сітки та нервової системи. Проте пучкова структура міокарда досить умовна внаслідок широкого обміну фасцикул м'язовими волокнами і мікросудинами, що їх супроводжують (рис. 1.17).

Структурна консолідація м'язових волокон і прохідність просвітів капілярів, що забезпечують їх живлення в усі фази серцевого циклу, забезпечується колагеновим каркасом, що має три рівні організації. Колагенова сітка охоплює цілі групи м'язових волокон та інтрамуральні судини, оточує мікросудини, нервові елементи, утворює ендомізій м'язових волокон, міжміоцитарні та міоцитарно-капілярні з'єднання, формуючи складну тривимірну систему.

Ендомізій становить ніжний несуцільний футляр із пучків колагенових філаментів товщиною 120–150 нм, що міцно з'єднаний із кардіоміоцитами на рівні їх Z-ліній. Цей зв'язок здійснюється короткими тяжами, що утворюють навколо клітин манжетки, які контактують за допомогою спеціалізованих молекул адгезії з елементами цитоскелета. Сплетення перимізія об'єднані поперечними колагеновими волокнами і більш грубими поздовжньо орієнтованими звивистими волокнистими структурами. Крім цього, найближчі кардіоміоцити додатково зв'язані короткими «розпірками» товщиною 30–70 нм, а також гранулами і мікронитками з фібронектину, що попереджає їх ковзання відносно один одного. Еластичні волокна в міокарді поодинокі, їх кількість збільшується у людей старших вікових груп.

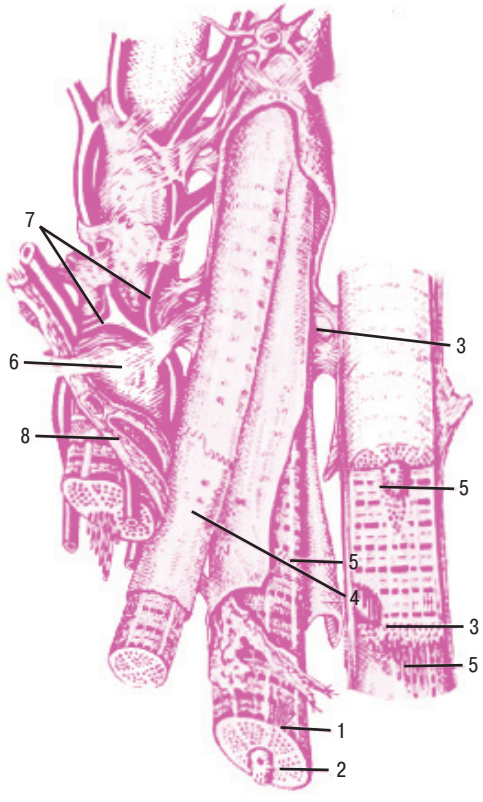


Рис. 1.17. *Тканинна структура міокарда (об'ємна схема): 1 — м'язові волокна; 2 — їх ядра; 3 — міофібрили; 4 — сарколема; 5 — вставний диск; 6 — ендомізій; 7 — капіляри; 8 — колаген*

Інтерстицій міокарда

Простір між кардіоміоцитами шлуночків, передсердь і клітинами провідної системи серця заповнений складноструктурованим середовищем, що інтегрує елементи скоротного міокарда, живить його і координує роботу м'язових волокон. Компоненти інтерстиція співвідносяться у такий спосіб: 55% становлять судинні структури, 5% — елементи нервової системи; на клітини сполучної тканини, її волокна і протеоглікани припадає 7; 4 і 23% обсягу відповідно, а 6%, що залишилися — на оптично порожні зони. Пухка сполучна тканина інтерстиція, що структурно інтегрує міокард, становить поліфункціональну систему взаємозалежних елементів.

Міжклітинна речовина забезпечує формування середовища для нормального функціонування робочих компонентів міокарда. Щодо біофізичних властивостей міжклітинна речовина — це армований композит, що включає сильно гідратований гель, транспортно-трофічні властивості якого визначаються протеогліканами та глікопротеїнами. Їх великі молекули складаються з білка, ковалентно зв'язаного з глікозаміногліканами. Найважливіші з них — гіалуронова кислота, гепарин, сульфатований і несульфатований хондроїтин.

Волокнисті елементи в інтерстиції здорового міокарда малочисленні. Їх основу становить колаген I і в меншій кількості — III типу. Молекули колагену здатні до самозбирання у шаруваті упорядковані структури з властивостями рідких кристалів. Волокна колагену, що армують міжклітинну речовину, орієнтовані, як правило, паралельно до сили, яка її розтягує, що забезпечує максимальну ефективність їх опорно-скелетної функції.

Зв'язані між собою колагенові фібрили, що спіралеподібно обвивають кардіоміоцити, попереджують перерозтягання м'язових волокон та обмежують їх взаємне зміщення під час серцевого циклу. Деформації колагенових структур, що виникають при цьому, генерують додаткове зусилля при поверненні серця до вихідного об'єму.

Субстанції, структуровані в колагенових волокнах, базальних мембранах і основній міжклітинній речовині, продукуються різними клітинами. Синтез глікозаміногліканів і склеропротеїдів здійснюється в ендоплазматному ретикулумі і комплексі Гольджі фібробластів, у судинній стінці — гладком'язовими клітками, гепарин синтезується в тучних клітинах.

У міокарді клітини фібробластичного ряду розрізняються за ступенем зрілості та спеціалізацією. Всі вони здатні до міграції у тривимірному колагеновому гелі, в основі їх енергетичного метаболізму лежить гліколіз. Синтезовані молекули колагену мають здатність до самозбірки, порядок якої визначається розміщенням амінокислот у кінцевих відділах. Процес самозбірки і моделювання волокон, що утворюються, здійснюються на поверхні фібробластів, що, проте, не виключає «дистанційне» фібрилоутворення.

У фізіологічних умовах катаболізм колагену, як і фібрилогенез, здійснюється на клітинній основі. Десмолітичні фактори — катепсини, колагеназа, гіалунідаза, ряд нелізосомних ферментів — продукуються не лише спеціалізованими фібробластами, але й макрофагами, тучними клітинами, лейкоцитами. Ензиматичну дезінтеграцію міжклітинної речовини регулюють зміни pH, концентрація Ca^{2+}, гематичні фактори. Клітинна резорбція фібробластами надлишкового чи дефектного колагену імунонезалежна і регулюється «колагенчутливими» рецепторами їх поверхні. Рівновага десмолітичних і десмопластичних процесів — важливий фактор тканинного гомеостазу.

Фібробласти, макрофаги та іноді наявні в інтерстиції формені елементи крові є джерелом численних цитокінів, які не тільки регулюють морфогенез «строми», але й впливають на ендотелій і кардіоміоцити. Проте найпотужніший вплив на морфофункціональний стан всіх тканинних компонентів, що підтримують нормальний баланс строми і скоротного міокарда, здійснюють самі кардіоміоцити. До спектра біологічно активних речовин, синтезованих кардіоміоцитами шлуночків, входять металопротеази, колагенази (стромелін, желатінази А і В) та ряд інших гуморальних факторів.

Структура робочих кардіоміоцитів

В основі функції високоспеціалізованих кардіоміоцитів — процес електромеханічного сполучення. Згідно з цим у кожному кардіоміоциті є такі структурно-функціональні комплекси: контрактильний апарат, система рецепції регуляторних сигналів та підтримки внутрішньоклітинного гомеостазу, включаючи обмін електролітів, система відтворення і транспорту макроергічних фосфатів, система забезпечення пластичної та секреторної функцій клітини, а також система внутрішньоклітинного катаболізму, основним елементом якої є лізосоми.

Розміщення структурних компонентів відображає функціональну спеціалізацію різних відділів клітини, в якій визначають три зони: перинуклеарну, міофібрилярну і підсарколемну (рис. 1.18). Перинуклеарна зона займає 2–5 мкм навколо ядра, в її гіалоплазмі містяться мітохондрії, лізосоми, відкладення ліпофусцина, мікротільця, цитогранули, елементи гладкого і шорсткуватого ретикулума, іноді — вакуолі, ліпідні краплі, що зосереджуються переважно біля полюсів ядра. Будова цієї зони може змінюватися залежно від функціонального стану клітини. Міофібрилярна зона займає більшу частину внутрішньоклітинного простору. Включає міофібрили, мітохондрії, елементи саркотубулярної системи, цитогранули, іноді — інші органели. Під сарколемою у прозорому матриксі розташовані цитогранули, початкові відділи Т-системи, а також мікропіноцитозні везикули,

мітохондрії, елементи саркоплазматичного ретикулума і цитоскелета, що зв'язує міофібрили і сарколему.

Контрактильний апарат вентрикулярних кардіоміоцитів займає 40–60% внутрішньоклітинного об'єму. Міофібрили, що утворюють його, пронизують клітину від однієї апікальної поверхні до іншої, міцно закріплюючись у плазмолемі, часто утворюючи анастомози. В одному кардіоміоциті міститься до 1000 міофібрил, що складаються з компактних, добре упакованих пучків скоротних ниток — міофіламентів. Кількість міофіламентів у міофібрилах неоднакова — від 200 до 1000, проте, незважаючи на різний обсяг, їх структура стереотипна. У світловому мікроскопі серцевий м'яз виглядає поперечно-смугастим. Вздовж м'язового волокна чергуються регулярно розміщені темні, анізотропні А-диски, що мають постійну довжину, та ізотропні, світлі І-диски, що вкорочуються в систолу.

Елементарною структурою міофібрили є саркомер (рис. 1.19), обмежений двома Z-лініями, кожна з яких ділить відповідний ізотропний І-диск на дві рівні частини. Саркомери клітин міокарда розташовані таким чином, що їх Z-лінії паралельні одна одній не лише в одному, але й у сусідніх кардіоміоцитах. Z-лінія, або телофрагма, має аморфно-фібрилярну структуру, утворену білками десміном, віментіном, філаміном, α-актиніном, які є основними компонентами цитоскелета. Z-лінії суміжних міофібрил з'єднані між собою, а по периферії клітини — із сарколемою та елементами колагенового каркаса міокарда за допомогою спеціалізованих молекул адгезії.

Скорочення саркомера визначається взаємним переміщенням двох різновидів міофіламентів — товстих, довжиною 1,65 мкм і товщиною 15 нм, утворених міозином, і тонких, основу яких становить актин. Довжина тонких філаментів навіть у межах одного саркомера коливається — від 0,65 до 1,4 мкм, тоді як їх товщина постійна і дорівнює 8 нм. Зовнішні кінці актинових ниток міцно вплетені в телофрагму, а внутрішні розміщуються між товстими філаментами, на периферії утвореного ними А-диска. Ділянка спільного розташування товстих і тонких філаментів релаксованного саркомера помітно світліша від А-диска. Він позначається Н-зоною, що має нечіткі границі внаслідок різної довжини актинових філаментів.

У центрі саркомера розміщений ще один поперечно орієнтований опорний диск — М-лінія, або мезофрагма, шириною 50–80 нм, утворений перемичками, що утримують разом товсті філаменти. Якщо взятий для дослідження матеріал зафіксований у кінці діастоли, по обидва боки мезофрагми можна бачити відносно світлі L-смужки внаслідок відсутності на міозинових філаментах поперечних містків, що забезпечують їх функціональний контакт з актиновими протофібрилами. Довжина максимально розслабленого саркомера — 3–3,5 мкм. У систолу вона зменшується до 1,5 мкм внаслідок ковзання товстих і тонких філаментів один щодо одного. У повністю скороченому саркомері І-диски і L-зони зникають. Таким чином, у зоні Н, границею якої служать кінчики тонких філаментів, що просуваються вперед, містяться лише товсті, а в зоні І — тільки тонкі філаменти. На поперечних зрізах саркомерів через А-диски виявляється гексогональне розташування протофібрил, причому кожна товста нитка оточена 6 тонкими.

Склад і структура протофібрил досить складні. Товста нитка складається із 180–360 поздовжньоорієнтованих, сплетених між собою молекул міозину. Вона має потовщення – подвійну голівку, рухливо з'єднану з подовженою хвостовою частиною, що складається з двох фрагментів. Початковий фрагмент довжиною 60 нм разом із голівкою утворює компонент протофібрили, що називається важким мероміозином, який також рухливо з'єднаний з легким мероміозином — іншим її фрагментом довжиною близько 90 нм. Голівки міозину з правильними інтервалами розміщуються вздовж товстого філамента, за винятком зони М-лінії саркомера. На електронних мікрофотографіях голівки молекул міозину мають вигляд поперечних містків між тонкими і товстими філаментами.

Тонкі нитки ізотропного диска складаються із глобулярних молекул актину. Обвиваючи один одного, вони утворюють скелет філамента — подвійну спіраль, з боків якої проходять два поздовжні жолобки. У цих жолобках, повторюючи форму актинової спіралі, знаходяться тонкі молекули тропоміозину, до яких із правильним інтервалом приєднані молекули тропоніну, кожна з яких складається із трьох субодиниць. Тропонін і тропоміозин відіграють ключову роль у регуляції взаємодії актину і міозину.

Комплекс тропоніну і тропоміозину діє як молекулярний замикаючий пристрій, що не дозволяє актину тонких фібрил взаємодіяти з голівками міозину. Приєднання Ca^{2+} до тропоніну змінює конформацію тропонін-тропоміозинового комплексу і відкриває актинові ділянки, здатні взаємодіяти з міозином, що ініціює скорочення.

Скорочення саркомера відбувається внаслідок утворення та роз'єднання поперечних містків між тонкими і товстими філаментами, що змушує останні ковзати вздовж міозинових протофібрил до центру А-диска. Сила скорочення пропорційна числу актоміозинових містків, вона зростає зі збільшенням площі перекриття філаментів до входу кінців тонких актинових ниток у Н-зону. Довжина саркомера в кінці діастоли дорівнює 2,2 мкм, що відповідає найбільш повному взаємному перекриттю філаментів із максимальною кількістю поперечних актоміозинових містків між ними. І скорочення, і розслаблення саркомера здійснюється з обов'язковою участю АТФ.

Скорочення міофібрил — складний процес, що здійснюється в результаті цілого комплексу умов: наявності відповідного енергетичного потенціалу та концентрації іонів кальцію, адекватної функції ряду ферментів, електрохімічного імпульсу, що запускає цей багатокомпонентний механізм. Координація всіх фаз скорочення і розслаблення кардіоміоцита забезпечується його іон-транспортною системою, функціонування якої можливе завдяки компартменталізації внутрішньоклітинного простору та специфічним властивостям мембран, що здійснюють це. Основними елементами цієї системи є сарколема, саркоплазматичний ретикулум і мітохондрії.

Будова сарколеми відповідає її основним функціям, в ній починається процес електромеханічного сполучення з подальшою мобілізацією всіх органел, що безпосередньо беруть у ньому участь. У сарколемі розрізняють внутрішній шар, плазматичну мембрану (плазмолема) і глікокалікс (базальна мембрана, перимембрана, гліколема).

Глікокалікс, що покриває поверхню кардіоміоцита, вступає у безпосередній контакт із міжклітинним простором, стінками капілярів, колагеновими волокнами, становить опорно-фібрилярний комплекс складних ліпідів, протеогліканів і колагену IV типу. У глікокаліксі розрізняють поверхневу і більш щільну внутрішню пластинки товщиною 20 і 30 нм. Наявність у глікокаліксі сіалових кислот і глікозаміногліканів надає йому поліаніонних властивостей. Глікокалікс стабілізує плазмолему, є основним позаклітинним депо Ca^{2+}, що бере участь у регуляції скорочення кардіоміоцита. Між ним і плазмолемою є досить постійна щілина шириною 10 нм. Плазмолема становить елементарну тришарову мембрану товщиною 8 нм. Щодо біофізичних характеристик — це мікрогетерогенно-динамічна система з рідкокристалічними властивостями. У плазмолемі виявляються білкові частки діаметром 7–10 нм, як лише занурені у ліпідний бішар мембрани, так і такі, що перетинають усю її товщу. Структура мембрани підтримується нековалентними, гідрофобними та гідрофільними взаємодіями білків, ліпідів і олігосахаридів. Один з основних компонентів мембрани — білки часто поєднують структурну функцію з рецепторною чи ферментною, прикладами чого є Na^+/K^+-АТФаза, комплекс β-адренорецептор-аденілатциклаза тощо. Найважливіша особли-

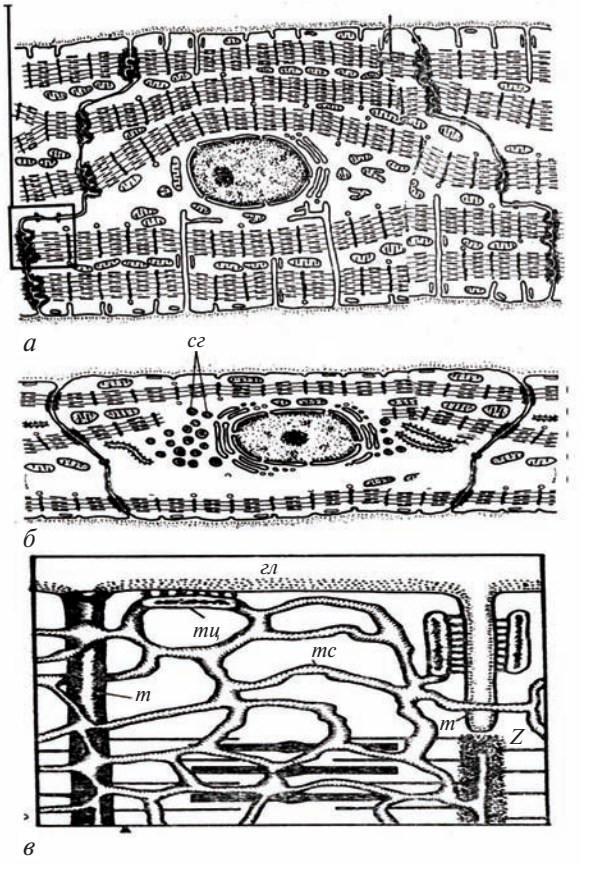


Рис. 1.18. *Схематичне зображення міоцитів: (а) шлуночка; (б, в) передсердя дорослого ссавця: сг — специфічні гранули, гл — гліколема, т — трубочка Т-системи, тц — термінальна цистерна, тс — трубочка саркоплазматичної сітки, Z — диски Z*

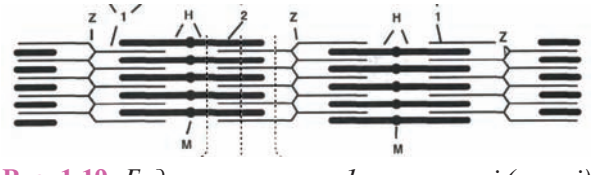


Рис. 1.19. *Будова саркомера: 1 — актинові (тонкі) міофіламенти; 2 — міозинові (товсті) міофіламенти; z — Z-лінія; н — Н-зона; м — М-лінія*

вість плазмолеми, зумовлена присутністю в ній білків, — наявність каналів, що забезпечують повільний електрогенний і швидкий електронейтральний транспорт Ca^{2+}. Фіксація сарколеми вільної поверхні робочих кардіоміоцитів до міофібрил на рівні Z-ліній зумовлює її фестончаті вибухання при скороченні клітини.

Сарколема кардіоміоцита має п'ять різних спеціалізованих зон: великі й малі інвагінації, що формують Т-систему і кавеоли, ділянки контактів із саркоплазматичним ретикулумом і вставні диски. Діаметр кавеол — 50–80 нм, вони є динамічними структурами, що нагадують везикули ендотеліоцитів. Їх вміст — гранулярний або дрібнодисперсний матрикс. Кількість кавеол збільшується при навантаженні кардіоміоцитів або при СН.

Т-систему утворюють глибокі розгалужені вдавлення бічної сарколеми, які покриті глікокаліксом. Устя Т-тубул перебувають на рівні Z-ліній. Їх початкові відділи, орієнтовані перпендикулярно міофібрилам, діаметром 150–200 нм. Т-система утворює поздовжні та поперечні відгалуження, поступово стоншується і проникає до границі навколоядерного простору, приблизно на третину збільшуючи сумарну площу сарколеми. Її тісний контакт із саркоплазматичним ретикулумом забезпечує проведення електрохімічного імпульсу в аксіальні відділи клітини.

Вставний диск при світловій мікроскопії помітний як темна лінія неоднакової ширини, що проходить через м'язове волокно. Він утворюється сарколемою двох кардіоміоцитів на рівні Z-ліній одного чи декількох саркомерів (див. рис. 1.19). У межах вставного диска є три види спеціалізованих структур: нексуси, десмосоми і проміжні з'єднання (рис. 1.20).

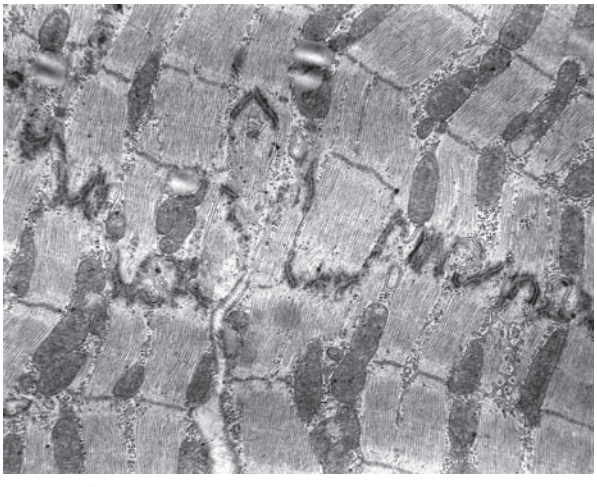


Рис. 1.20. *Контактні зони суміжних кардіоміоцитів (електронограма)*

Десмосоми і проміжні з'єднання служать для більш міцного механічного скріплення клітин. Десмосоми — електроннощільні округлі утворення діаметром від 30 до 200 нм. З боку цитоплазми до складу десмосом входять щільні пластинки прикріплення і пов'язані з ними пучки коротких, переплетених, щільно розміщених кератинових тонофіламентів товщиною близько 10 нм. Міжклітинна щілина в ділянці десмосом становить 20–30 нм. Посередині містить смужку багатого білком матеріалу, так званий центральний диск, тонкими перемичками пов'язаний із мембранами сусідніх клітин.

Проміжні з'єднання займають більшу частину горизонтального сегмента вставного диска, що в цій зоні має зигзагоподібний профіль, а щілина між клітинними мембранами шириною до 30 нм заповнена тонкофібрилярним матеріалом, що сприяє їх скріпленню. На внутрішній поверхні плазмолеми цих ділянок наявні компактні відкладення електроннощільного матеріалу, утвореного фосфоліпідами і цитоскелетними білками, характерними для телофрагми. Актинові протофібрили проникають у внутрішню поверхню цих ділянок плазмолеми, переплітаючись із щільною сіткою тонофібрил, що відходять від них. Таким чином, завдяки проміжним з'єднанням мембрана вставних дисків ніби відповідає першій або останній Z-лініям клітини.

Нексуси, або щілинні контакти, що розташовуються переважно вздовж міофібрил на вертикальних сегментах вставного диска, займають 7–10% його поверхні. В електронному мікроскопі високого розрізнення нексус на поперечному зрізі має вигляд семишарової конструкції, по три шари якої належать кожній із контактуючих мембран суміжних клітин, розділених світлою щілиною шириною 2 нм. У складі нексусів виявлені глобулярні структури діаметром близько 7 нм, які розміщуються на відстані 10 нм один від одного, формують гексагональні фігури, що утворюють орієнтовані поперек мембрани канали глибиною близько 9 нм. Можливість прямого міжклітинного обміну іонами через ці структури забезпечує швидку міжклітинну передачу імпульсів, що викликають скорочення. У межах вставного диска розміщуються і вільні від спеціалізованих структур ділянки такої ж будови, що і плазмолема бічних поверхонь клітини, але без глікокалікса і кавеол. У цих місцях мембрани сусідніх клітин м'язового волокна тісно прилягають одна до одної, проте, ніколи не зближаючись між собою до такого ступеня, як у нексусах.

Функція сарколеми щодо підтримки іонного гомеостазу клітини тісно пов'язана із саркоплаз-

матичним ретикулумом. Ці органели становлять складну систему трубочок, що обплітають міофібрили, їх стінка утворена агранулярною цитомембраною. Саркоплазматичний ретикулум включає вільну сітку і термінальні цистерни, структурно і функціонально диференційовані.

Вільна сітка складається з анастомозуючих канальців діаметром 20–60 нм, орієнтованих поперечно і поздовжньо. Вони утворюють два сплетення на рівні М-ліній і в зоні телофрагми, так званий пористий комір. Розміщення тубулярних елементів сітки відносно стабільно завдяки їх фіксації найтоншими щільними нитками цитоскелета. Поперечні трубочки численніші, ніж поздовжні, які через проміжні цистерни поступово переходять у термінальні цистерни у вигляді сліпих мішкоподібних утворень. Цистерни саркоплазматичного ретикулума контактують або із сарколемою, або із Т-тубулами. Залежно від площини зрізу ці контакти можуть утворювати тріади, муфти, складніші фігури із 4 трубочок.

Т-система і саркоплазматичний ретикулум між собою не сполучаються. У ділянці контактів між їх мембранами завжди зберігається зазор шириною близько 10 нм при довжині контакту від 0,1 до 1 мкм. У таких зонах визначають спеціалізовані структури, що складаються з розміщених по осі цистерни щільної смужки, утвореної щільно прилягаючими гранулами та періодичних ущільнень діаметром близько 15 нм, які поділені проміжками у 20 нм.

У діастолу Ca^{2+} із саркоплазми елімінується канальцями вільної сітки, переміщається ними до цистерн, із яких знову викидається при ініціації скорочення. Частина протеїнів мембрани саркоплазматичного ретикулума поєднує функції пластичного матеріалу та ензимів. Перш за все це стосується Ca^{2+}/Mg^{2+}-залежної АТФази — основного компонента кальцієвого насоса, що забезпечує розслаблення міокарда. Крім того, в саркоплазматичному ретикулумі наявні кислі гідролази і фосфоліпази, активування яких може мати критичне значення в патології.

Мітохондрії. Висока інтенсивність механічної роботи міокарда знаходить висвітлення в будові його енергозабезпечуючого апарату. Місцем, де відбуваються процеси тканинного дихання і окисного фосфорилування, є мітохондрії — органели овоїдної форми розміром 0,5–2,5 мкм, основне джерело макроергічних фосфатів. Вони розміщуються між міофібрилами, найчастіше по 1–2 мітохондрії на кожен саркомер, під сарколемою, навколо ядра, займаючи близько 35% об'єму клітини. Іноді суміжні мітохондрії утворюють тісні контакти, в зоні яких міститься дрібнозернистий електроннощільний матеріал. Кількість міжмітохондріальних контактів варіює залежно від функціонального навантаження на клітину.

Мітохондрії складаються із зовнішньої мембрани, що утворює оболонку органел, і внутрішньої, що формує численні, розташовані паралельно, щільно впаковані складки-кристи, звичайно орієнтовані в поперечному напрямку. Простір між кристами заповнений дрібнозернистим матриксом, що містить електроннощільні гранули, більш темним, ніж вузька щілина між зовнішньою та внутрішньою мембранами органели. Зовнішня і внутрішня мембрани мітохондрій мають товщину до 6 нм, але істотно відрізняються за своїм складом, фізико-хімічними властивостями і функціями. Перша більш насичена холестерином, легко проникна для дрібних молекул, наприклад креатинфосфата. Ензими мембран належать до різних метаболічних ланок. Для внутрішньої мембрани характерний більш високий вміст білка, до 25% якого становлять дихальні ферменти. Мітохондрії кардіоміоцитів містять власну ДНК, що синтезує РНК і до 15% мітохондріальних білків.

Функції мітохондрій не обмежуються відтворенням макроергічних фосфатів і відновленням власної структури, а включають ще й участь в обміні іонів кальцію. Поглинання ними іонізованого кальцію, завдяки найбільшій ємкості цього внутрішньоклітинного депо, ефективно підтримує електролітний баланс саркоплазми. Проте при певних обставинах можливе швидке звільнення цих іонів із мітохондрій із несприятливими наслідками для клітини. Крім окисного фосфорилування, що залежить від киснезалежного тканинного дихання, відтворення деякої частки АТФ забезпечується анаеробним гліколізом, у процесі якого утилізується глюкоза, що доставляється кров'ю чи утворена з депонованого у клітині глікогену.

У загальний енергетичний баланс здорового міокарда гліколіз робить помітно менший внесок, ніж аеробне окиснення. Разом з тим для багатьох процесів, що регулюють рівень іонів кальцію в цитозолі клітини, переважаючим джерелом АТФ є саме гліколіз. Гранули метаболічно лабільного β-глікогену у вигляді округлих частинок помірної електронної щільності діаметром 20–40 нм розсіяні в саркоплазмі, під сарколемою, між мітохондріями, в навколоядерній зоні. Деяку його частину виявляють у складі відносно інертних білково-полісахаридних комплексів — глікосом.

Регенераторний апарат кардіоміоцитів представлений нуклеарними і саркоплазматичними компонентами. Більшість кардіоміоцитів має одне і лише 10–13% — два ядра, що займають осьове положення. На частку ядра припадає 2,8–5,4% об'єму клітини. Довжина міокардіальних ядер коливається від 7 до12 мкм. Оболонка ядра, каріо- чи нуклеолонема, складається з двох елементарних мембран товщиною близько 7–8 нм, що формують окремі мішкоподібні утворення з вузьким (10–30 нм) перинуклеарним простором між ними, яке сполучається з просвітом саркоплазматичного ретикулума. На гладкій цитоплазматичній поверхні нуклеолонеми іноді виявляють рибосоми.

Сполучення нуклео- і саркоплазми здійснюється за допомогою пор круглої чи октагональної форми, периметр яких утворений стінками зовнішнього і внутрішнього листків нуклеолонеми. Ядерні пори закриті тонкою білковою діафрагмою, що обмежує їх проникність. Ядро заповнене електронно-прозорою нуклеоплазмою, основний вміст якої дезоксинуклеопротеїди — хроматин у неактивній, конденсованій формі (гетерохроматин) або в активному деконденсованому стані (еухроматин). Гетерохроматин має вигляд компактних електроннощільних брилок, розміщених в основному під нуклеолонемою і навколо ядерець. Еухроматин, що зазвичай переважає в ядрах кардіоміоцитів, у вигляді слабоконтрастної сітки заповнює весь інший внутрішньоядерний простір.

Кількість ядерець варіює від 1 до 5–6. Їх структурною основою є ДНК, тонкі нитки якої сплетені в нуклеолонему. Завдяки їй ядерця є місцем зосередження ядерцевих організаторів — місць синтезу рибосомальної РНК (рРНК), що здійснюється деконденсованим хроматином — ділянками хромосом, об'єднаних у петльоподібний шнур — нуклеолонему. На поперечному зрізі нуклеолонеми виявляють її світлу слабоструктуровану серцевину — фібрилярний центр, утворений ДНК ядерцевого організатора. Фібрилярний центр оточений щільним кільцем фібрилярного матеріалу, що структурується в рРНК, і гранулярним компонентом — численними гранулами «готових» рибосом. Це надає ядерцю вигляд петлистого клубочка з темного гранулярного і філаментозного матеріалів, що перемежовуються вузькими більш світлими включеннями — фібрилярними центрами.

Пул саркоплазматичних рибосом досить багаточисленний. Їх гранули мають округлу форму і діаметр близько 15 нм. Рибосоми розміщуються в навколоядерному просторі чи під сарколемою щільніше, ніж між міофібрилами. Іноді вони об'єднані в короткі ланки-полірибосоми, які розташовуються між актиновими нитками саркомера в зоні телофрагми, де синтез білків контрактильного апарату найбільш активний. У саркоплазмі, найчастіше перинуклеарно, виявляють тубули чи спіралеподібні елементи шорсткуватого ендоплазматичного ретикулума, що також має пряме відношення до пластичної функції кардіоміоцита.

Біля полюсів ядра визначають елементи відносно мало розвиненого пластинчастого комплексу Гольджі. Мембрана органели утворює 3–4 сплощені цистерни, оточені кількома десятками дрібних пухирців із вмістом різної електронної щільності. Основна функція пластинчастого комплексу полягає у відтворенні глікопротеїнів і ліпопротеїнів цитомембран.

Помилки при біосинтезі білків у здоровій клітині досягають 15% їх загальної продукції. Крім того, хімічні впливи і конформаційні зміни функціонуючих макромолекул неминуче призводять до їх поступової денатурації. Необхідність звільнення від таких продуктів зумовлює потребу клітини у спеціалізованому апараті їх руйнування та елімінування. Найбільш вивченою його ланкою є лізосоми, які, як і в інших клітинах, відтворюються пластинчастим комплексом і саркоплазматичною сіткою. Їх переважаюче розміщення — перинуклеарна зона.

Первинні лізосоми становлять округлі тільця діаметром 0,5 мкм з електроннощільним матриксом. Вони містять складний набір гідролітичних ферментів і оточені одноконтурною мембраною. Ці органели мають здатність асоціюватися із внутрішньоклітинними структурами, що підлягають розщепленню, з подальшою частковою утилізацією чи видаленням із клітини. Зливаючись з ними, вони утворюють великі вторинні лізосоми розміром до 2 мкм, з поліморфним вмістом, що трансформуються в резидуальні тільця. До останніх належать і гранули ліпофусцину — тільця неправильної форми розміром до 7 мкм, що складаються з аморфної речовини і скупчень осміофільних зерен діаметром 7–50 нм. Їх кількість збільшується з віком і в умовах патології.

Функція лізосом здійснюється в комплексі з різними протеазами. Система внутрішньоклітинного катаболізму кардіоміоцитів включає також рибонуклеази, структуровані безпосередньо в рибосомах, фосфоліпази, які також локалізуються на мембранах мітохондрій, саркоплазматичного ретикулума, плазмолеми

в безпосередній близькості від субстратів, які розщеплюють.

До органел, які рідко виявляють у кардіоміоцитах, відносять пероксисоми (мікротільця), що мають відношення до ліпідного та вуглеводного обміну. Це дрібні (0,15×0,25 мкм) тільця овоїдної форми зі щільним гранулярним матриксом, оточеним мембраною. Найчастіша локалізація пероксисом — на границі А–І дисків міофібрил, а також поблизу мітохондрій, термінальних цистерн саркоплазматичного ретикулума, жирових включень, «ліпідних крапель», що іноді виявляються поруч із мітохондріями.

У саркоплазмі у всіх ділянках кардіоміоцита наявні мікрофіламенти діаметром 7–10 нм, які разом із мікротрубочками утворюють цитоскелет клітини і, можливо, визначають внутрішньоклітинні переміщення рідини.

Структурні особливості різних типів кардіоміоцитів

У будові кардіоміоцитів різних відділів серця є деякі відмінності, мінімальні для клітин ЛШ і ПШ. Хоча структура контрактильного апарату і мітохондрій клітин обох шлуночків практично ідентична, у ПШ ядра кардіоміоцитів частіше мають складчасту поверхню, ланцюгоподібне розташування мітохондрій між міофібрилами чергується із гніздоподібним у вигляді скупчень. Т-тубули, що проникають у навколоядерну зону кардіоміоцитів ПШ, утворюють помітні розширення, частіше виявляють фрагменти шорсткуватої ендоплазматичної сітки, ліпідні включення, а елементи більш розвиненого пластинчастого комплексу, крім перинуклеарного простору, частіше визначають і у периферичних відділах клітини. Саркоплазма містить більше цитогранул, причому глікоген утворює розетки навколо мітохондрій і під сарколемою. Ці особливості відображають більш високу здатність ПШ серця до адаптації при ураженні чи перевантаженні порівняно з ЛШ.

Відмінності міокарда шлуночків і передсердь більш істотні. Хід м'язових волокон у передсердях більш звивистий, а проміжки між ними ширші, ніж у шлуночках. У зв'язку з цим їх з'єднання в окремі анастомозуючі пучки досить пухке. За розмірами передсердні кардіоміоцити значно поступаються перед клітинами шлуночків: їх середня довжина — 18–22 мкм, діаметр — 6–9 мкм, зовнішні обриси також помітно ускладнені. Кардіоміоцити передсердь, на відміну від шлуночків, досить неоднорідні за своєю структурою. При меншому ступені диференціації щодо контрактильної функції в їх структурі наявні виражені ознаки секреторної активності. Ультраструктура міофібрил передсердних і шлуночкових кардіоміоцитів однотипна, проте об'єм, який займає контрактильний апарат у клітинах передсердь, приблизно на 40% менший, а імунохімічні тести свідчать про його якісні відмінності від подібних структур робочих клітин шлуночків. Внаслідок меншої кількості міофібрил зона їх прикріплення у проміжних з'єднаннях вставного диска помітно коротша і містить менше електроннощільного матеріалу.

Вставні диски мають вигляд рівної лінії, перпендикулярної довгій осі клітини, без ступінчастості, характерної для м'язових волокон шлуночків. Десмосоми наявні не лише у вставному диску, але й на бічних поверхнях апікальних відділів контактуючих клітин, зливаючись із щільним матеріалом Z-ліній. Нексуси, навпаки, розміщуються між десмосомами і проміжними з'єднаннями вставного диска.

Меншому обсягу міофібрил відповідає і менша кількість мітохондрій, що структурно не відрізняються від вищеописаних, а також значно менш розвинутий саркоплазматичний ретикулум, в якому переважають поздовжні елементи, а діаметр канальців менший, ніж у клітинах шлуночків. Т-система в передсердних кардіоміоцитах також виражена слабко і наявна не у всіх клітинах. Її будова значно спрощена, а менш численні канальці орієнтовані вздовж міофібрил. Сарколема передсердних кардіоміоцитів, що не мають Т-системи, утворює численні кавеоли, що, можливо, компенсує відсутність Т-тубул. Водночас для кардіоміоцитів передсердь характерний більший розвиток елементів пластинчастого комплексу Гольджі, шорсткуватого ендоплазматичного ретикулума, більш висока щільність рибосом у саркоплазмі.

Специфічною особливістю передсердних кардіоміоцитів є наявність в них секреторних гранул, або «щільних тілець», які майже не визначаються у шлуночках (рис. 1.21).

Кількість щільних тілець корелює зі ступенем розвитку пластинчастого комплексу та гранулярної ендоплазматичної сітки. Секреторні гранули неоднорідні за будовою та складом вмісту. Розрізняють декілька різновидів цих округлих, вкритих мембраною тілець: розміщені біля ядра, темні, аргентофінні діаметром 100–450 нм; світлі, що переважають у лівому передсерді, розміром 200–450 нм, а також

аргентофінні гранули, що локалізуються поруч із міофібрилами.

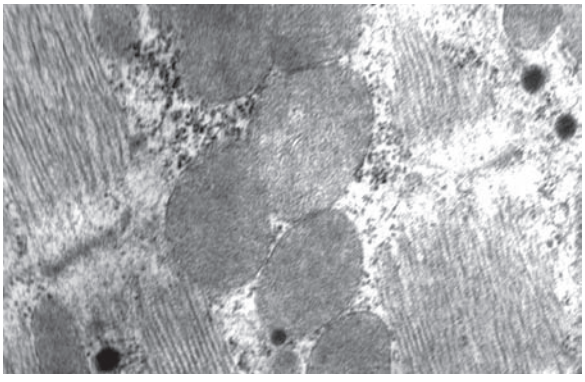


Рис. 1.21. *Секреторні гранули в кардіоміоциті передсердя*

Кількість специфічних гранул, як і клітин без Т-системи, у правому передсерді значно більша, ніж у лівому. Значна кількість і різноманітність секреторних гранул відповідають функції серця як ендокринного органа, в якому містяться катехоламіни, ренін, ангіотензин, передсердний НУП і цілий ряд інших речовин, що мають як внутрішньо-, так і екстраорганний вплив. Крім специфічних «атріальних» гранул, у навколоядерній зоні наявні лізосоми, більші за розмірами.

За потужністю контрактильного апарату, органел, що забезпечують його роботу, їх розподілу, наявності у клітині морфологічних еквівалентів секреторної активності передсердні кардіоміоцити можуть бути розподілені, принаймні, на два різновиди: робочі та м'язово-секреторні. Перші за своєю структурою нагадують кардіоміоцити шлуночків, тоді як у другого різновиду секреторна функція, очевидно, домінує над контрактильною. Про це свідчать слабше розвинені міофібрилярні структури, менша кількість і розміри мітохондрій і водночас добре розвинений комплекс органел, що здійснюють пластичні процеси та забезпечують секреторну функцію: комплекс Гольджі, гранулярна ендоплазматична сітка. Їх відрізняє також велика кількість специфічних гранул у світлій саркоплазмі та відсутність Т-системи. Кількість світлих м'язово-секреторних клітин у правому передсерді значно більша, ніж у лівому. Вони концентруються ближче до епікарда та у клітинах провідної системи серця (пучках Бахмана). Морфологічні та імунохімічні дані дозволяють припустити подібний онтогенез цих передсердних кардіоміоцитів і структурно-гомологічної популяції клітин провідної системи шлуночків.

ЕНДОКАРД

Порожнини серця і всі структури, що в них виступають — трабекули, сосочкові м'язи, сухожильні нитки і клапани — покриває ендокард (його внутрішня оболонка). Товщина ендокарда обернено пропорційна потужності міокарда — в передсердях, особливо в лівому, вона більша, ніж у шлуночках, особливо на трабекулах або сосочкових м'язах, проте скрізь зберігається тришарова будова. З боку порожнин серця ендокард вкритий ендотеліальним моношаром, що безпосередньо продовжується із судинних стовбурів.

Ендотеліальне покриття ендокарда зазнає більше функціональне навантаження внаслідок коливального за силою гемодинамічного впливу та активного обміну метаболітами між плазмою крові та субендотеліальною тканиною. Неоднакові умови функціонування відображуються на морфологічних характеристиках ендотеліоцитів, зумовлюючи їх помітні відмінності в різних відділах серця. У ЛШ це сплощені полігональні клітини з відносно рівними контурами, тоді як у ПШ і передсерді вони більші, місцями різко відрізняються розмірами та формою. Ендотеліоцити псевдосухожиль — це багатогранники, які не мають орієнтації чи витягнуті впоперек сухожилля. Міжклітинні щілини ендотелію фіброзних ниток і клапанів серця більш тонкі й складніші за конфігурацією, ніж трабекулярного ендокарда, і не мають певної орієнтації.

Поверхня ендотелію, що контактує з кров'ю, вкрита глікокаліксом з атромбогенними властивостями. Він повторює мікрорельєф ендотеліального моношару і контурує потовщені зони клітин, що містять ядро, короткі маргінальні складки в зоні міжклітинних стиків, мікровиступи, краще виражені там, де кровотік має турбулентний характер, наприклад на папілярних м'язах або на серцевих клапанах. Передсердя мають більш рівну ендотеліальну поверхню.

Ендотелій ендокарда лежить на тонкому субендотеліальному шарі, відмежовуючись базальною мембраною. Субендотеліальний шар утворений густим тонкофібрилярним сітчастим колагеновим компонентом, зануреним в основну міжклітинну речовину з невеликою кількістю клітин камбіального типу. Ендотелій і субендотеліальний шар порожнин серця переходять і покривають стінку судин В'єссена — Тебезія, які в них відкриваються.

Глибше розташований найтовстіший еластично-м'язовий середній шар ендокарда, утво-

рений щільною сполучною тканиною з великою кількістю еластичних волокон, між якими у найтовстіших ділянках простежуються шари колагенових елементів. У глибині цього шару серед еластичних волокон розміщені нечисленні гладком'язові клітини.

Найбільш глибокий шар ендокарда утворений пухкою сполучною тканиною, безпосередньо пов'язаною з ендомізієм міокарда. У цьому шарі розміщені нечисленні кровоносні судини, що утворюють широкі петлі, лімфатична сітка та елементи нервової системи, жирові клітини і розгалуження провідної системи серця, що складаються із клітин Пуркіньє.

Стулки *серцевих клапанів* утворені складками ендокарда. Стулки обох AV-клапанів мають подібну будову. Їх основу утворює середній опірний шар щільної сполучної тканини, що виходить із фіброзних кілець. За своєю структурою нагадує апоневроз, уворений пучками колагену, найбільш потужними в основі стулки. Тканина клапанів еластична, що багато в чому зумовлено наявністю численних переплетених еластичних волокон. Опірний шар поступово стоншується і досягає краю стулки, продовжуючись у сухожильні нитки. Кількість волокнистих структур біля вільного краю значно зменшується, а кількість сполучнотканинних клітин і основної проміжної речовини збільшується.

Ендокард, що покриває опірний шар стулки клапана, має подібну будову з ендокардом камери серця, з якої він виходить, різко стоншуючись у фіброзних нитках. Відповідно ендокард, що покриває клапани, з боку передсердь помітно товстіший і має краще виражену пошарову структуру, ніж на поверхні, зверненій до шлуночків, де еластичний шар, що знаходиться під ендотелієм, у 4–6 разів тонший і практично не містить гладком'язових клітин.

В основі клапанів кількість гладком'язових елементів збільшується. Тут наявні дрібні судини і капіляри, що поширюються на стулки, відзначаються жирові клітини. Трофіка основної функціональної частини клапанів відбувається за допомогою дифузії з крові, що їх омиває. Іноді в зоні прикріплення стулки відзначають волокна кардіоміоцитів, що ніби спускаються у субендотеліальний шар клапана з боку стінки передсердя.

Стулки «випускних» клапанів серця — аорти і легеневого стовбура — тонші, ніж антріовентрикулярних і, незважаючи на відсутність фіброзних ниток, зберігають в основному подібну структуру. Їх основа, як і у передсердно-шлуночкових клапанів, утворена тонким, але міцним та еластичним середнім шаром із більшою кількістю колагенових волокон, дещо потовщена з боку вільного краю. З боку шлуночків напівмісячні стулки також покриті ендокардом, товстішим в основі клапана, який стоншується аж до неможливості розрізнити шари на самих стулках. Він багатий еластичними волокнами і не містить м'язових клітин.

Шар на поверхні стулок, звернений до аорти чи до легеневого стовбура, складається з поперечно орієнтованих колагенових волокон із незначною домішкою еластичних елементів, які продовжуються з інтими та медії цих судин. Розширена основа клапанів має переріз трикутника, що прилягає до відповідних кілець фіброзного скелета серця. Тут наявна пухка сполучна тканина, в якій розміщені судинні та нервові елементи, що не проникають у стулки клапанів.

СУДИННА СИСТЕМА СЕРЦЯ

Транспортно-трофічне забезпечення функції серця здійснюється складною судинною системою, що включає артерії, мікроциркуляторне русло, систему відтоку венозної крові та лімфи.

АНАТОМІЯ АРТЕРІЙ СЕРЦЯ

Головне джерело кровопостачання серця — коронарні артерії (рис. 1.22).

Ліва і права коронарні артерії відгалуджуються від початкової частини висхідної аорти в лівому і правому синусах. Розміщення кожної коронарної артерії варіює як за висотою, так і за окружністю аорти. Устя лівої коронарної артерії може перебувати на рівні вільного краю напівмісячної заслінки (42,6% спостережень), вище або нижче її краю (28 і 29,4% відповідно). Для устя правої коронарної артерії найчастіше розташування вище вільного краю напівмісячної заслінки (51,3% спостережень), на рівні вільного краю (30%) або нижче нього (18,7%). Зміщення устів коронарних артерій вгору від вільного краю напівмісячної стулки становить до 10 мм для лівої і 13 мм — для правої коронарної артерії, вниз — до 10 мм для лівої та 7 мм — для правої коронарної артерії. У поодиноких спостереженнях відзначають і більш значні вертикальні зміщення устів коронарних артерій, аж до початку дуги аорти.

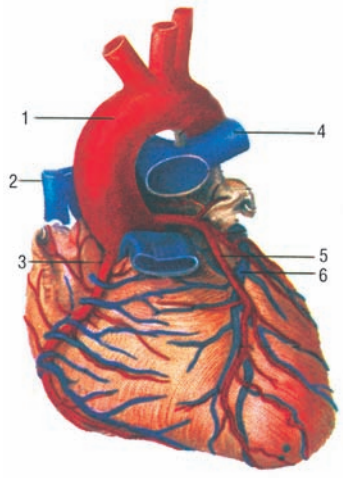


Рис. 1.22. *Система кровопостачання серця: 1 — висхідна аорта; 2 — верхня порожниста вена; 3 — права коронарна артерія; 4 — ЛА; 5 — ліва коронарна артерія; 6 — велика вена серця*

По відношенню до середньої лінії синуса устя лівої коронарної артерії у 36% спостережень виявляється зміщеним до переднього чи заднього краю. Значне зміщення початку коронарних артерій по окружності аорти призводить до відходження однієї чи обох коронарних артерій від невластивих їм синусів аорти, а зрідка обидві коронарні артерії виходять з одного синуса. Зміна розташування устів коронарних артерій за висотою і окружністю аорти не впливає на кровопостачання серця.

Ліва коронарна артерія розміщена між початком легеневого стовбура і лівим вушком серця, ділиться на огинаючу артерію та передню міжшлуночкову гілки. Остання направляється до верхівки серця, розміщуючись у передній міжшлуночковій борозні. Гілка огинаючої артерії направляється під лівим вушком у коронарній борозні на діафрагмальну (задню) поверхню серця. Права коронарна артерія після виходу з аорти проходить під правим вушком між початком легеневого стовбура і правим передсердям. Далі повертає по коронарній борозні вправо, потім — назад, досягає задньої поздовжньої борозни, по якій спускається до верхівки серця, називаючись вже задньою міжшлуночковою гілкою. Коронарні артерії та їх великі гілки лежать на поверхні міокарда, розміщуючись на різній глибині в підепікардіальній клітковині.

Основні стовбури коронарних артерій поділяють на три типи — магістральний, розсипний і перехідний. Магістральний тип розгалуження лівої коронарної артерії спостерігається у 50% випадків, розсипний — у 36% і перехідний — у 14%. Останній характеризується поділом її основного стовбура на 2 постійні гілки — артерія огинаюча і передня міжшлуночкова. До розсипного типу належать випадки, коли основний стовбур артерії віддає міжшлуночкову, діагональну, додаткову діагональну і огинаючу гілки на одному чи майже на одному рівні. Від передньої міжшлуночкової гілки, як і від огинаючої, відходять 4–15 гілок. Кути відходження як первинних, так і наступних судин різні й знаходяться в межах 35–140°.

Відповідно до Міжнародної анатомічної номенклатури, прийнятої на Конгресі анатомів у Римі в 2000 р., розрізняють такі судини, що кровопостачають серце:

Ліва коронарна артерія (arteria coronaria sinistra)

- Передня міжшлуночкова гілка (r. interventricularis anterior)
- Діагональна гілка (r. diagonalis)
- Гілка артеріального конуса (r. coni arteriosi)
- Латеральна гілка (r. lateralis)
- Перегородкові міжшлуночкові гілки (rr. interventricularis septales)
- Огинаюча гілка (r. circumflexus)
- Анастомотична передсердна гілка (r. atrialis anastomicus)
- Передсердно-шлуночкові гілки (rr. atrioventricularis)
- Ліва крайова гілка (r. marginalis sinister)
- Проміжна передсердна гілка (r. atrialis intermedius).
- Задня гілка ЛШ (r. posterior ventriculi sinistri)
- Гілка синусно-передсердного вузла (r. nodi sinoatrialis)
- Гілка передсердно-шлуночкового вузла (r. nodi atrioventricularis)

Права коронарна артерія (arteria coronaria dextra)

- Гілка артеріального конуса (ramus coni arteriosi)
- Гілка синусно-передсердного вузла (r. nodi sinoatrialis)
- Передсердні гілки (rr. atriales)
- Права крайова гілка (r. marginalis dexter)
- Проміжна передсерцева гілка (r. atrialis intermedius)
- Задня міжшлуночкова гілка (r. interventricularis posterior)
- Перегородкові міжшлуночкові гілки (rr. interventriculares septales)
- Гілка передсердно-шлуночкового вузла (r. nodi atrioventricularis).

У віці 15–18 років діаметр коронарних артерій (табл. 1.1) наближається до показників

дорослих. У віці старше 75 років спостерігається деяке збільшення діаметра цих артерій, пов'язане із втратою еластичних властивостей артеріальної стінки. У більшості людей діаметр лівої коронарної артерії більше правої. Кількість артерій, що відходять від аорти до серця, може зменшуватися до 1 або збільшуватися до 4 за рахунок додаткових коронарних артерій, яких немає в нормі.

Ліва коронарна артерія (ЛКА) бере початок у задньовнутрішньому синусі цибулини аорти, проходить між лівим передсердям та ЛА і приблизно через 10–20 мм ділиться на передню міжшлуночкову гілку та огинаючу гілку.

Передня міжшлуночкова гілка — пряме продовженням ЛКА — проходить у відповідній борозні серця. Від передньої міжшлуночкової гілки ЛКА відходять діагональні гілки (від 1 до 4), які беруть участь у кровопостачанні бічної стінки ЛШ і можуть анастомозувати з огинаючою ЛШ гілкою. ЛКА віддає від 6 до 10 перегородкових гілок, які кровопостачають передні $^{2}/_{3}$ міжшлуночкової перегородки. Власне передня міжшлуночкова гілка ЛКА досягає верхівки серця, постачаючи його кров'ю. Іноді передня міжшлуночкова гілка переходить на діафрагмальну поверхню серця, анастомозуючи із задньою міжшлуночковою артерією серця, здійснюючи колатеральний кровотік між лівою та правою коронарною артеріями (при правому чи збалансованому типах кровопостачання серця).

Таким чином, передня міжшлуночкова гілка ЛКА кровопостачає передньобокову стінку ЛШ, його верхівку, більшу частину міжшлуночкової перегородки, а також передній сосочковий м'яз (за рахунок діагональної артерії).

Огинаюча гілка відходить від ЛКА, розташовуючись в AV (коронарній)-борозні, огинає серце ліворуч, досягає перехрестя і задньої міжшлуночкової борозни. Вона може як закінчитися з тупого краю серця, так і продовжитися до задньої міжшлуночкової борозни. Проходячи у коронарній борозні, огинаюча гілка посилає великі гілки до бічної та задньої стінок ЛШ. Крім того, від огинаючої гілки відходять важливі передсердні артерії (серед них — r. nodi sinoatrialis). Ці артерії, особливо артерія синусного вузла, рясно анастомозують з гілками правої коронарної артерії (ПКА). Тому гілка синусного вузла має «стратегічне» значення при розвитку атеросклерозу в одній із магістральних артерій.

ПКА починається в передньовнутрішньому синусі цибулини аорти. Відходячи від передньої поверхні аорти, ПКА розміщується у правій частині коронарної борозни, підходить до гострого краю серця, огинає його й направляється до перехрестя і далі — до задньої міжшлуночкової борозни. У ділянці перетинання задньої міжшлуночкової та коронарної борозен (перехрестя), ПКА віддає задню міжшлуночкову гілку, що йде в напрямі до дистальної частини передньої міжшлуночкової гілки,

Таблиця 1.1

Діаметр магістральних субепікардіальних артерій (мм)

Назва артерії	Крайні значення посмертних змін		Прижиттєві значення за даними коронарографії (крайні/середні значення)	
	діти	дорослі	Mc. Alpin (1975)	А.А. Ліллосон (1978)
Права коронарна артерія	0,8–2,5	2,2–6,8	2,3–4,5 3,2±0,6	2,7–6 3,3±0,07
Ліва коронарна артерія	1,1–3,6	4,2–6	2,6–5,5 4–0,7	2,9–7 4,6±0,08
Огинаюча гілка	0,7–1,3	0,5–3	1,7–4,4 9±0,7	2–5,5 4,6±0,08
Передня міжшлуночкова гілка	1,0–3,5	2,8–4,8	2,4–3,5 3,4±0,5	1–5,5 3±0,08
Задня міжшлуночкова гілка	0,7–1,3	1–3	–	1–3 1,9±0,04
Права крайова гілка	–	–	0,8–2,7 1,7±0,6	1–03 1,8±0,05
Ліва крайова гілка	–	–	1,6–3,3 2,4±0,5	1–3 1,7±0,04
Діагональна гілка	0,7–1,3	0,5–3	1,3–2,4 2±0,3	0,8–3,5 1,6±0,04

Права крайова гілка раніше називалась артерією гострого краю серця — ramus margo acutus cordis. Ліва крайова гілка — гілка тупого краю серця — ramus margo obtusus cordis, оскільки добре розвинений міокард ЛШ серця робить його край заокругленим, тупим.

анастомозуючи з нею. Рідко ПКА закінчується біля гострого краю серця.

ПКА своїми гілками кровопостачає праве передсердя, частину передньої та всю задню поверхню ЛШ, міжпередсердну перегородку і задню третину міжшлуночкової перегородки. З важливих гілок ПКА слід зазначити гілку конуса легеневого стовбура, гілку синусного вузла, гілку правого краю серця, задню міжшлуночкову гілку.

Гілка конуса легеневого стовбура часто анастомозує з конусною гілкою, що відходить від передньої міжшлуночкової гілки, утворюючи кільце В'єссена. Проте приблизно в половині випадків, артерія конуса легеневого стовбура відходить від аорти самостійно.

Гілка синусного вузла у 60–86% випадків відходить від ПКА, проте є дані, що у 45% випадків вона може відходити від гілки, що огинає ЛКА і навіть від самої ЛКА. Гілка синусного вузла розташовується по стінці ПШ і досягає місця впадання верхньої порожнистої вени у праве передсердя.

Біля гострого краю серця ПКА віддає досить постійну гілку — гілку правого краю, що йде вздовж гострого краю до верхівки серця. Приблизно на цьому рівні відходить гілка до правого передсердя, що постачає кров'ю передню та бічну поверхні правого передсердя.

У місці переходу ПКА в задню міжшлуночкову артерію від неї відходить гілка AV-вузла, що кровопостачає цей вузол. Від задньої міжшлуночкової гілки перпендикулярно відходять гілки до ПШ, а також короткі гілки до задньої третини міжшлуночкової перегородки, які анастомозують з подібними гілками, що відходять від передньої міжшлуночкової артерії ЛКА.

Таким чином, ПКА постачає кров'ю передню і задню стінки ПШ, частково — задню стінку ЛШ, праве передсердя, верхню половину міжпередсердної перегородки, синусний і AV-вузли, а також задню частину міжшлуночкової перегородки та задній сосочковий м'яз.

ТИПИ КРОВОПОСТАЧАННЯ СЕРЦЯ

Із вищезазначеного зрозуміло, що ЛКА постачає кров'ю значно більший як за обсягом, так і за значенням масив серця. Проте прийнято враховувати, який тип кровопостачання (лівокоронарний, правокоронарний чи рівномірний) у хворого. Йдеться про те, з якої артерії в конкретному випадку сформована задня міжшлуночкова артерія, зоною кровопостачання якої є задня третина міжшлуночкової перегородки; тобто за наявності правокоронарного типу задня міжшлуночкова гілка сформована з ПКА, що розвинена більш виражено, ніж гілка, що огинає ЛКА. Проте це не означає, що ПКА кровопостачає більший, порівняно з ЛКА, масив серця. Правокоронарний тип васкуляризації характеризується тим, що права коронарна артерія заходить за задню поздовжню борозну і постачає своїми гілками праву та більшу частину лівого серця, а огинаюча гілка лівої коронарної артерії закінчується на тупому краю серця. При лівокоронарному типі огинаюча гілка лівої коронарної артерії заходить за задню поздовжню борозну, віддаючи задню міжшлуночкову гілку, що зазвичай відходить від правої коронарної артерії і постачає своїми гілками не лише задню поверхню лівого серця, але й більшу частина правого, а права коронарна артерія закінчується на гострому краю серця. При рівномірному типі кровопостачання серця обидві коронарні артерії розвинені однаково. Деякі автори, крім цих трьох типів кровопостачання серця, виокремлюють ще два проміжні, позначаючи їх «середньоправим» і«середньолівим».

Переважання правої коронарної артерії серця відзначається лише у 12% випадків, у 54% випадків переважає ліва коронарна артерія і в 34% — обидві артерії розвинені рівномірно. При домінуванні правої коронарної артерії ніколи не буває такої різкої відмінності у розвитку обох коронарних артерій, яка спостерігається при лівокоронарному типі. Це пов'язане з тим, що передня міжшлуночкова гілка, завжди утворена лівою коронарною артерією, постачає кров'ю значні ділянки ЛШ і ПШ.

Коронарні артерії та їх гілки, що розміщуються підепікардіально, оточені пухкою сполучною тканиною, кількість якої збільшується з віком. Однією із особливостей топографії коронарних артерій є наявність над ними у 85% випадків м'язових перемичок у вигляді містків або петель. М'язові містки є частиною міокарда шлуночків і частіше виявляються в передній міжшлуночковій борозні над ділянками однойменної гілки лівої коронарної артерії. Товщина м'язових перемичок — у межах 2–5 мм, їх ширина по ходу артерій варіює в межах 3–69 мм. За наявності містків артерія має значний інтрамуральний сегмент і здобуває «пірнаючий» хід. При прижиттєвій коронарографії їх наявність виявляється в систолу конічним звуженням артерії чи різким її вигином перед перемичкою, а також недостатнім наповненням судини під перемичкою. У діастолу зазначені зміни зникають.

До додаткових джерел кровопостачання серця належать внутрішні грудні, верхні діафраг-

мальні, міжреберні артерії, бронхіальні, стравохідні та медіастинальні гілки грудної частини аорти. Із гілок внутрішніх грудних артерій мають значення перикардіально-діафрагмальні артерії. Іншим провідним джерелом додаткової васкуляризації серця є бронхіальні артерії. Середня сумарна площа поперечного перерізу всіх екстракардіальних анастомозів у віці 36–55 років і старше 56 років становить 1,176 мм^2.

Будова стінки коронарних артерій та їх гілок

Структура стінки цих судин відповідає розподільним судинам м'язового типу і включає 3 добре виражені шари-оболонки: внутрішній (інтима), середній (медія) і зовнішній (адвентиція). Внутрішній шар з боку просвіту судини покритий клітинами ендотелію. Його клітини мають сплощену витягнуту форму, поздовжня вісь яких орієнтована вздовж судини. Міжклітинні границі мають вигляд тонких, злегка звивистих ліній. Чим дистальніше розміщений артеріальний сегмент і чим менший його діаметр, тим більше витягнуті ендотеліоцити, що його покривають і тим менший кут їх відхилення від осі судини. У місцях відходження гілок ця закономірність порушується: розташування ендотеліоцитів стає хаотичним, а форма — полігональною. Розміри артеріальних ендотеліоцитів досить варіабельні. Довжина клітин становить 25–50 мкм, ширина — 7–15 мкм, товщина вибухаючої у просвіт частини, що містить ядро — до 3 мкм, а по периферії — 1 мкм. В ендотеліоцитах виділяють контактну, периферичну, яку займають органели, і ядерну зони, що досить умовно розмежовані між собою.

Ядро, що займає центральну ділянку, сплощеної овоїдної форми, виповнене філаментозним еу- і гранулярно-глибчастим гетерохроматином. Ядерця невеликі і їх рідко буває більше одного. В зоні перикаріона, що оточує ядро, зосереджена основна маса органел, що забезпечують енергетичні та пластичні потреби клітин. Комплекс Гольджі зазвичай розміщений ближче до люмінальної поверхні. Його профілі мають вигляд плоских порожнин, утворених елементарною мембраною, оточених нечисленними великими вакуолями та групами дрібних везикул, іноді з ущільненим вмістом.

Гладка і гранулярна ендоплазматична сітка становить різноспрямовано-орієнтовані канальці. Мембрана гранулярного ретикулума засіяна РНП-гранулами (рибонуклеопротеїдні частки). Нечисленні мітохондрії мають округлу чи овоїдну форму діаметром 0,1–1 мкм, внутрішня мембрана утворює 3–6 коротких крист. Кількість лізосом та їх розміри також невеликі, вони мають типову будову. Мітохондрії та лізосоми містять весь набір ферментів, характерних для цих органел. Цитоспецифічним елементом ультраструктури ендотеліоцитів є тільця Вейбеля — Паладе довжиною 2–3 мкм і діаметром 0,15 мкм. Електронна щільність їх вмісту змінюється від незначної до високої згідно з функціональним станом.

Форма ендотеліальної клітини підтримується елементами цитоскелета, об'єднаними в сітку. У цій сітці розрізняють цитокортекс, позбавлений органел, розміщений безпосередньо під плазмолемою і краще виражений у контактній зоні клітини, мікротрабекулярні ґрати ендоплазми і волокна напруження, що перетинають цитоплазму в різних напрямках. Філаменти цієї сітки утворені актином, який може переходити з глобулярної Г-форми у фібрилярну Ф-форму чи знову деполімеризуватися. Елементами цитоскелета також є орієнтовані вздовж клітини мікротрубочки, що досить рідко виявляються у зрізах, і так звані проміжні фібрили для з'єднання елементів фібрилярного каркаса.

Структурування фібрил актину потребує витрат АТФ. При взаємодії з молекулами міозину і Ca^{2+} Ф-актин генерує силу, впливаючи на розміщення органел і рельєф клітинної поверхні. Зв'язок міофібрил із плазмолемою в зонах міжендотеліальних стиків дає підстави думати про залежність їх проникності від стану цитоскелета, а контакти із вбудованими у плазматичну мембрану рецепторами — про можливість регуляторного впливу ендотеліоцитів на процеси ультрафільтрації.

Плазматична мембрана ендотеліоцита — типова тришарова біологічна мембрана з білковими комплексами, зануреними в ліпідний біошар. Їх виступаючі полярні частини з боку цитоплазми входять до складу субмембранного, а зовні — параплазмолемного шарів клітинної оболонки. Люмінальна поверхня ендотелію покрита глікокаліксом, у якому наявні сіалові кислоти, гліколіпіди, гепарин, моно- і полісахариди, білки. Весь цей матеріал організований у вигляді пухкого позаклітинного шару, просоченого водою з іонами, дрібнодисперсними білками, білками плазми крові.

Важливим структурно-функціональним елементом ендотеліального моношару є міжклітинні контакти. Периферичні й контактні зони суміжних клітин можуть просто накладатися один на одного чи формувати інтердигітації, що значно ускладнюють контури міжклітинної щілини. При цьому край однієї із клітин вільно звисає

у просвіт судини, утворюючи так звану маргінальну складку. Простір між клітинами шириною в середньому 2–3 нм на всьому протязі заповнено міжклітинним «цементом», близьким за своїми фізико-хімічними властивостями до глікокаліксу. Зони різкого зближення поверхонь клітин, що примикають, можуть перемежовуватися локальними розширеннями контактної щілини.

Спеціалізованими структурами, що підтримують цілісність ендотеліального покриття судини, є щільні та щілеподібні контакти в ділянці латерального примикання ендотеліоцитів. Щільний або замикаючий контакт, утворений злиттям зовнішніх листків плазмолеми суміжних клітин, становить пенталамілярний комплекс, укріплений сіткою контактних фібрил. Щілеподібні міжендотеліальні контакти відзначають значно рідше. Вони мають певну структурну подібність із подібними утвореннями вставних дисків кардіоміоцитів. Незважаючи на наявність цих спеціалізованих структур, міжклітинна щілина забезпечує ультрафільтрацію рідини і невеликих гідрофільних молекул за гемотканинним градієнтом тиску.

Відмінною рисою поверхні ендотеліоцитів є лабільність, що проявляється формуванням численних виступів і втягнень, які відшнуровуються у вигляді мікропіноцитозних везикул. Вони здатні знову вбудовуватися у плазмолему чи зливатися між собою, утворюючи поліморфні гроноподібні або ланцюжкові комплекси з декількох елементів. Мікропіноцитозні везикули становлять округлі утворення діаметром 50–70 мм, покриті зсередини слабкоосміофільним аморфним або гранулярним матеріалом. Основна їх функція — трансендотеліальний «контейнерний» перенос грубодисперсних речовин. Процес відділення навантаженого такими речовинами пухирця від плазмолеми, як і наступне злиття з нею і випорожнення на протилежній поверхні клітини, здійснюється значно швидше, ніж його переміщення через цитоплазму. У зв'язку з цим мікровезикула більшу частину часу існує у вигляді більш-менш глибокого інвагінату плазмолеми або не пов'язаного з нею мембранного утворення.

Асоціюючись, мікровезикули можуть формувати динамічні трансендотеліальні канальці, діафрагмовані, якщо між ними зберігаються везикулярні перегородки, або вільні за їх відсутності. У першому випадку вони стають додатковим маршрутом міграції низькомолекулярних ліпотропних речовин, у другому — канальцями для ультрафільтрації за градієнтом тиску.

Популяція мікровезикул ендотеліоцита неоднорідна. Деяка частина з них має відношення до секреторного процесу, інші є, очевидно, мембранним резервом клітини і активно не беруть участі у транспортному процесі. Частина везикул у фазу формування завантажується вільно, а фактором, що лімітує розмір дифундуючих у везикулу речовин, є ширина її устя. В інших воно перекрито діафрагмою товщиною 3–5 мм, яка є фільтром, що здійснює селекцію матеріалу, який завантажує везикулу, з урахуванням розмірів і заряду його часток.

Так звані облямовані везикули, оточені з боку цитоплазми спеціалізованим білком — клатрином, пов'язаним із цитоскелетом, беруть участь не лише в рецептор-опосередкованому ендоцитозі ліпопротеїнів, грубодисперсних білків і позитивно заряджених частинок, але і в переносі матеріалу з ендоплазматичного ретикулума у пластинчастий комплекс.

Судинний ендотелій — поліфункціональна система, що проявляє регуляторний вплив як на судини, так і на систему крові, створює тромборезистентну поверхню, бере участь у гемотканинному обміні, забезпечуючи його селективність, синтезує і катаболізує цілий ряд біологічно активних речовин, бере участь у ліпідному обміні та регуляції тонусу судинної стінки. Завдяки наявності рецепторного апарату, ендотелій чутливий до ацетилхоліну, катехоламінів, гормонів гіпофіза, вазопресину і окситоцину, гістаміну, факторів, що виділяються тромбоцитами, — серотоніну, тромбоксану A_2, брадикініну. Ендотеліальні клітини артерій беруть участь у метаболізмі таких речовин, як норадреналін, серотонін, аденозин, в них міститься АПФ, утворюються метаболіти арахідонової кислоти, лейкотрієни, а саме простациклин ($ПГІ_2$), що має вазодилататорні та антиагрегантні властивості.

Клітини ендотелію виділяють ендотеліальний релаксуючий фактор, ідентифікований як NO, а також ангіотензин, ендотелін — поліпептид вазоконстрикторної природи, що підвищує рівень АТ. Секреція ендотеліального фактора росту детермінує новоутворення судин.

Ендотелій є природною границею між тканинами і кров'ю, утворює і зв'язує на своїй поверхні широкий спектр антитромботичних, антикоагулянтних і прокоагулянтних факторів, регулює агрегатний стан пристінкового шару плазми крові. Глікокалікс ендотелію, як і поверхня формених елементів крові, має негативний заряд, що також багато в чому визначає тромборезистентність судинної стінки. Нерівномірний, «домен-

ний» розподіл цього заряду в глікокаліксі впливає на його неспецифічну адгезивність і транспортну функцію, що ґрунтується на електростатичній взаємодії.

В ендотеліоцитах наявний набір ферментів, необхідних для руйнування фібрину, синтезу біологічно активних речовин, компонентів базальної мембрани та міжклітинної речовини. Ензими інтегровані з мембранами мітохондрій та інших органел, з плазмолемою, утримуються в лізосомах, адсорбовані глікокаліксом, пов'язані з рецепторами — глікопротеїн-ферментними комплексами, вбудованими у плазмолему. Глікопротеїновий компонент рецептора, що взаємодіє із специфічним подразником, структурований у глікокаліксі. Отриманий сигнал передається на протеїдний компонент рецептора і далі на вбудований у товщу мембрани G-білок, послідовно викликаючи в них конформаційні зміни. При цьому G-білок набуває здатності взаємодіяти з гуанозинтрифосфатом, додатково змінюючи свою просторову конфігурацію. Це служить сигналом для активування аденілциклази, гуанілциклази чи фосфоліпази — ферментів, локалізованих на внутрішній поверхні плазмолеми і функціонально сполучених із відповідним рецептором. Внаслідок цього у клітині підвищується концентрація вторинних месенджерів: цАМФ, NO, цГМФ, діацилгліцеролу й інозитолтрифосфату, які змінюють концентрацію Ca^{2+}, стимулюють різноманітні ферментні системи і тим самим різні види клітинної активності.

Ендотеліальний моношар лежить на базальній мембрані, зв'язуючись з нею напівдесмосомами і адгезивними білками, зокрема фібронектином. У всіх відділах судинного русла серця базальна мембрана має тришарову будову і тонкофібрилярну сітчасту основу, осередки якої виповнені глікопротеїнами і гепаринсульфатовмісними протеогліканами. Поряд із приграничною і опірною функціями, вона виконує роль бар'єра з електростатичними властивостями, проникність якого для субстратів, що фільтруються, залежить від їх розміру та заряду.

Ендотеліальний шар механічно неміцний і легко травмується, наприклад під впливом високого напруження зрушення, проте мікродефекти, що виникли, швидко усуваються завдяки високій регенераторній здатності ендотеліоцитів.

До базальної мембрани прилягає субендотеліальний шар, що становить приблизно $^1/_6$ товщини всієї стінки і в магістральних субепікардіальних артеріях розвинений краще, ніж у різнокаліброві судинах інших відділів. Утворений по-різному орієнтованими колагеновими волокнами, зануреними в основну міжклітинну речовину, багатий глікозаміногліканами. У ньому виявляють також нечисленні фібробласти, низькодиференційовані секреторно активні гладком'язові клітини, зрідка — макрофаги. У місцях розгалуження судин та інших ділянках, що зазнають сильного впливу потоку крові, відзначають м'язово-еластичні потовщення, в яких розрізняють поверхневий і більш багатий волокнистими елементами глибокий шар.

Середній шар

Границя інтими — внутрішнього шару судинної стінки — внутрішня еластична мембрана. Вона становить гладку пластинку, утворену з розгалужених еластичних волокон, з отворами діаметром 2–5 мкм, через які в субендотеліальний простір з медії проникають відростки гладком'язових клітин. Еластична мембрана і еластичний колагеновий каркас визначають механічні властивості судинної стінки. Зрілі еластичні волокна складаються з двох компонентів: аморфного, утвореного еластином, що розтягується, і фібрилярного, що складається із структурних глікопротеїнів і обмежує розтяжність еластинового матрикса.

Медія коронарних артерій складається в основному з гладком'язових клітин, що утворюють ⩾15 шарів. Їх орієнтація в зовнішньому сегменті медії коронарних артерій наближається до поздовжньої, в інших ці шари розміщуються спіралеподібно. Гладком'язові клітини мають сплощену веретеноподібну форму, їх поверхня з частими і глибокими інвагінатами сарколеми, найбільш вираженими в апікальних відділах клітин.

Органели кардіоміоцитів і гладком'язових клітин стереотипні при якісно відмінній внутрішньоклітинній організації. Більшу периферичну частину гладком'язових клітин займає контрактильний апарат, який складається переважно з актинових філаментів, що групуються в пучки товщиною 5–8 нм. Водночас товсті (15–19 нм) міозинові нитки розподілені нерегулярно і не завжди виявляються. Актинові філаменти фіксовані у клітині «щільними тілами» — подовженими електронно-щільними аналогами телофрагм кардіоміоцитів, а на сарколемі — нерегулярно розташованими поверхневими ущільненнями, відповідно до проміжних зон вставних дисків робочих клітин міокарда.

У центральній зоні клітин розташоване велике паличкоподібне ядро довжиною близько 20 мкм,

що містить 1–2 ядерця. Навколоядерна зона вільна від контрактильних елементів і зайнята різними органелами, зосередженими в основному біля полюсів ядра. Це пластинчастий комплекс Гольджі, що має невеликий обсяг і типову будову, центріолі, що виявляються рідко, фрагменти гранулярної ендоплазматичної сітки, вільно розсіяні гранули рибонуклеопротеїдів і глікогену.

Мітохондрії гладком'язових клітин значно менші за обсягом, ніж у вентрикулярних кардіоміоцитах, з нечисленними кристами. Мають округлу чи подовжену форму і також зосереджені в перинуклеарній зоні вздовж довгої осі клітини. Тут же систематично визначаються первинні лізосоми з гомогенним електроннощільним вмістом і одноконтурною мембраною, а також їх вторинні форми. Вони містять світлі й темні компоненти, які беруть активну участь у видаленні продуктів внутрішньоклітинного катаболізму за допомогою екзоцитозу.

Саркоплазматичний ретикулум гладком'язових клітин артерій розвинений досить добре і представлений периферичним та центральним компартментами. На ультратонких зрізах він має вигляд численних везикул і в різних напрямках орієнтованих тубул, утворених гладкою цитомембраною. У їх розподілі відзначається певний зв'язок із щільними тілами, що краще простежується в кортикальній зоні клітини. Елементи периферичного відділу саркоплазматичного ретикулума досить часто утворюють функціональні контакти із сарколемою та її інвагінатами, оточуючи їх відгалуженнями своїх канальців.

Характерною рисою гладком'язових клітин є добре розвинений опорний цитоскелет, елементи якого розподілені в саркоплазмі нерівномірно. Сарколема гладком'язових клітин утворена типовою тришаровою цитомембраною, покритою шаром глікокалікса. Його товщина в місцях зближення клітин становить 30–50 нм і значно збільшується на вільній поверхні клітин. Загальну площу сарколеми істотно збільшують прості кавеоли і більш складні, що складаються з декількох таких елементів інвагінати, так звані бусоподібні тубули, що відповідають Т-системі кардіоміоцитів.

Гладком'язові клітини артеріальної стінки інтегровані між собою за допомогою міжклітинних контактів і мембранного каркаса медії. Контакти між ними різноманітні: це може бути як невелика за довжиною щілина між ущільненими ділянками плазматичних мембран суміжних клітин шириною 17–20 нм без електроннощільного вмісту, так і структури, що нагадують десмосоми чи некси. Наявність вікон у внутрішній еластичній мембрані робить можливими також міоендотеліальні контакти у вигляді простого прилягання невеликого виступу, утвореного однією з клітин, до поверхні іншої з вузьким вільним проміжком між ними.

Шари медії та гладком'язових клітин розділені невеликою кількістю колагенових та еластичних волокон. Пучки колагенових фібрил оточують еластичні волокна і гладком'язові клітини, поєднуючи їх в єдину систему з обома еластичними мембранами судинної стінки. Така стереоархітектоніка м'язово-волокнистих елементів забезпечує її односпрямоване розтягнення, що лімітується колагеновими волокнами і регулюється тонусом гладком'язових клітин.

Зовнішня оболонка

Адвентиція коронарних артерій відділена від медії зовнішньою еластичною мембраною, тоншою і більш перфорованою, ніж внутрішня. Адвентиція складається з пухкої сполучної тканини із значною кількістю поздовжньо-орієнтованих еластичних волокон. За товщиною не поступається медії. Зовнішня границя адвентиціального шару поступово зливається з навколишньою тканиною, що утворює навколо коронарних артерій та їх великих гілок сполучнотканинні футляри — фіброзні артеріальні піхви, які стоншуються і розпушуються в дистальних відділах судин.

В адвентиції розміщені елементи нервової системи та лімфатичного русла, а також дрібні кровоносні судини, «судини судин» (vasa vasorum), розгалуження яких, як і нервові закінчення, розміщуються в медії. Судини, що живлять артеріальну стінку, утворюють сплетення в адвентиції великих субепікардіальних та інтрамуральних артерій серця, що за архітектонікою відрізняються від периферичних розгалужень, що живлять міокард. Воно побудоване за «класичним типом» у вигляді сітки мікросудин, які, часто анастомозуючи, послідовно зливаються в короткі посткапіляри і венули. Живлення різних шарів стінки коронарних артерій здійснюється диференційовано: в інтимі та приблизно третині медії, що прилягає, забезпечується за рахунок дифузійних процесів із просвіту судини, тоді як розміщені глибше гладком'язові клітини і адвентиція кровопостачаються vasa vasorum.

ВНУТРІШНЬООРГАННЕ АРТЕРІАЛЬНЕ РУСЛО СЕРЦЯ

У товщу стінки шлуночків серця артерії проникають, як правило, перпендикулярно чи косо

до його поверхні, а потім розгалужуються в міокарді (рис. 1.23).

Рис. 1.23. *Розгалуження інтрамуральної артерії серця людини (ін'єкційний препарат)*

У зовнішніх шарах міокарда вони розгалужуються на артерії меншого калібру (0,1–0,2 мм), що проходять в основному горизонтально, відповідно до орієнтації м'язових пучків. У внутрішньому поздовжньому шарі міокарда артеріальне русло стає густішим. Воно утворене резистивними судинами діаметром 20—100 мкм, орієнтованими переважно вертикально, паралельно до пучків м'язових волокон і трабекул. У м'язових трабекулах проходять артеріоли діаметром 50–60 мкм. Міокард передсердь містить артеріальні судини двох напрямків відповідно до орієнтації пучків м'язових волокон. У зовнішніх пучках артерії проходять і розгалужуються в горизонтальному напрямку, у внутрішньому — у вертикальному.

Зі зменшенням калібру артерій будова їх стінки стає менш складною. Великі транспортні інтрамуральні артерії міокарда є гілками коронарних артерій III–IV порядку. Їх діаметр рідко перевищує 1,5–2 мм, а медія складається з 4–5 шарів гладком'язових клітин. Транспортні артерії діаметром >0,6 мм, орієнтовані від епікарда до ендокарда, діляться і утворюють розподільні й термінальні артерії. Їх діаметр — 100–150 мкм, медія складається з 2–3 шарів гладком'язових клітин, орієнтація яких часто не збігається. М'язові волокна зовнішнього і внутрішнього шарів можуть розміщуватися у поздовжньому, а середнього — в косопоперечному напрямках, причому тільки центральний шар гладком'язових клітин утворює замкнуту оболонку на всьому протязі судини. В середньому шарі судин 7–8-го порядку діаметром 40–60 мкм, що досягають ендокарда, наявні вже не більше 2 шарів гладком'язових клітин, які мають переважно спіралеподібне розташування.

Ультраструктура гладком'язових клітин медії артерій такого калібру спрощується. Поверхня клітин, огорнених базальною мембраною товщиною близько 80 нм, стає більш гладкою, вони більш щільно притиснуті одна до одної, частіше утворюють функціональні контакти. Зона органел розширюється, апарат пластичного забезпечення представлений краще, а кількість контрактильних структур дещо зменшується.

Колагенові та еластичні волокна, як і гладком'язові клітини, ідуть гвинтоподібно, перехрещуючись по ходу. У міру зменшення гладком'язового шару середньої оболонки артерій її колагеново-еластична основа стає ніжнішою, поступово трансформуючись у тонковолокнисту сітку. Внутрішня еластична мембрана інтрамуральних артерій краще розвинена, ніж зовнішня, яка зі зменшенням калібру судин розпадається на окремі фрагменти і нарешті зливається з іншими волокнистими структурами судинної стінки. Внутрішня еластична мембрана при цьому також стоншується, її вікна стають ширші, і в термінальних артеріях вона перетворюється в ніжну сітку еластичних волокон.

Інтима транспортних інтрамуральних артерій міокарда утворена основною аморфною речовиною і тонкими фібрилярними структурами, кількість яких помітно зменшується при розгалуженнях судини. У поєднанні з рарифікацією внутрішньої еластичної мембрани це полегшує формування міоендотеліальних контактів. Ендотелій, що суцільним шаром покриває внутрішню поверхню інтрамуральних артерій серця, в цілому зберігає ті ж тканинноспецифічні ознаки, що і в коронарних артеріях. Його клітини мають дещо сплощену і більш округлу форму, розташовані в один шар, частково перекриваючи одна одну своїми краями. Цитоскелет ендотеліоцитів навіть у дрібних судинах добре розвинений, в них відзначається висока інтенсивність везикулярного транспорту, міжендотеліальні контакти часто укріплені щільними з'єднаннями або утворюють складні взаємні виступи за типом «ключ-замок».

Адвентиція найбільш диференційована у транспортних артеріях, що зберігають у міокарді свою органну відокремленість, тоді як розподільні артерії та їх гілки поступово стають інтегральним компонентом його строми. На всьому протязі адвентиція складається з нещільно розташованих тонких колагенових волокон, що місцями збираються в ексцентрично розташовані пучки. Серед них іноді виявляють розрізнені гладком'язові клітини або групи волокон, орієнтованих спірально або косопоздовжньо. Гладком'язові включення найбільш характерні для артерій сосочкових м'язів і трабекул міокарда. Сполучнотканинне оточення інтрамуральних артерій простежується аж до їх термінальних розгалужень, зливаючись із їх зовнішньою оболонкою.

Крім наявності гладком'язових клітин в адвентиції, артерії міокарда відрізняє від судин інших органів цілий комплекс адаптаційних структур. До них належать неоднакова товщина

та асиметрія медії по ходу судини; осередкові потовщення інтими в місці відходження гілок різного порядку, м'язові гніти, розташовані в місцях відгалуження артеріол від дрібних артерій міокарда, а на рівні мікрогемоциркуляторного русла — прекапілярні сфінктери. У ПШ медія дрібних артерій товстіша, ніж у ЛШ, а в лівому передсерді виявляють артерії, гладком'язові клітини, медії яких становлять два шари, розташовані в косопоперечному напрямку по відношенню один до одного і поздовжньої осі судини. Ці утворення забезпечують резистентність судинної стінки до нерівномірного впливу пульсової хвилі і беруть участь у регуляції кровотоку.

Термінальні артерії і артеріоли, що від них відгалужуються — головна ділянка судинної системи, де відбувається зниження АТ, гасіння пульсової хвилі і корекція потоку крові у відповідності до регіональних потреб.

МІКРОГЕМОЦИРКУЛЯТОРНЕ РУСЛО

Мікрогемоциркуляторне русло в міокарді, як і в інших тканинах, становить п'ятикомпонентний комплекс, утворений артеріолами, прекапілярами, капілярами, посткапілярами і венулами (рис. 1.24).

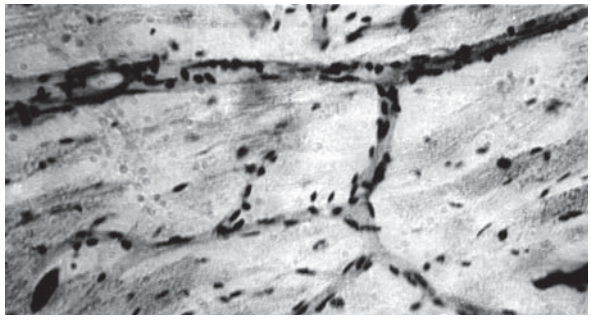


Рис. 1.24. *Елементи мікрогемоциркуляторного русла міокарда*

Ангіоархітектоніка мікрогемоциркуляторного русла

Інтрамуральні артерії, розгалужуючись переважно дихотомічно, розпадаються на гілки, які васкуляризирують окремі м'язові пучки — фасцикули. Кожен м'язовий пучок кровопостачається декількома «інтрафасцикулярними судинами». Внутрішньопучкові артерії діляться на артеріоли діаметром 20–25 мкм, розміщені під кутом 10–30° до подовжньої осі фасцикули, які є початком мікрогемоциркуляторного русла. Від артеріол під гострим кутом відходять короткі прекапіляри шириною 12–15 мкм, які безпосередньо розгалужуються на капіляри, орієнтовані вздовж м'язових волокон. Кожен із них кровопостачається 3–5 капілярами; кожен капіляр водночас прилягає до декількох м'язових волокон.

Кров із капілярів потрапляє в посткапіляри і далі — у венули. Від м'язового пучка її відводять кілька дрібних гілочок, що впадають у різні інтрамуральні вени. З анатомічної точки зору мікрогемоциркуляторне русло міокарда становить систему кровопостачання окремого м'язового пучка, у якій ясно позначені артеріальний, венозний і капілярний відділи (рис. 1.25).

Рівномірна трофіка кардіоміоцитів на території всього м'язового пучка досягається розміщенням окремих ланок мікрогемоциркуляторного русла, насамперед — капілярів. Артеріоли частіше орієнтовані вздовж фасцикули; прекапіляри, відгалужуючись від артеріол нерівномірно, розміщуються частіше під гострим кутом до м'язових волокон. У кожному пункті фасцикули капіляри несуть кров у протилежних напрямках, що забезпечується характером розподілу прекапілярів у м'язовому пучку, а також здатністю артеріол віддавати мікросудини в обидва боки.

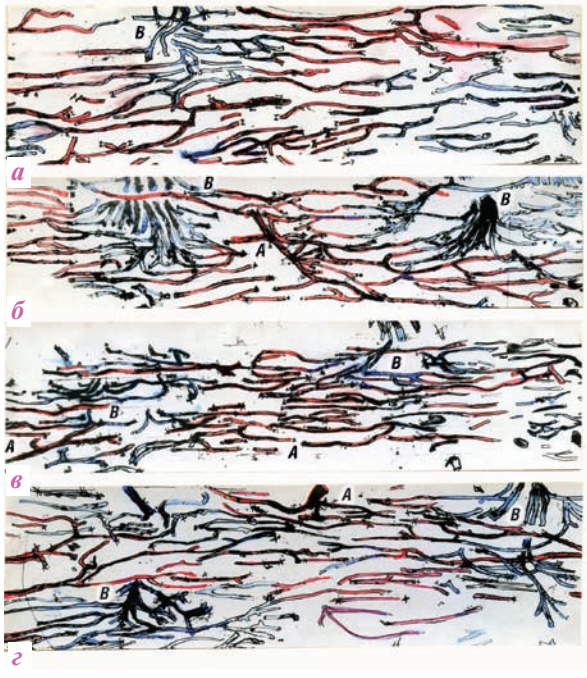


Рис. 1.25. *Реконструкція фрагмента мікрогемоциркуляторного русла ЛШ серця людини за серійними гістологічними зрізами: А — артеріола, В — венулярний синус*

Сусідні капіляри однаково орієнтовані, взаємно зміщені на $^{1}/_{3}$—$^{1}/_{2}$ своєї довжини. Завдяки цим особливостям до кожного м'язового волокна належать як проксимальні, так і дистальні відділи капілярів. Іноді капіляри додатково діляться в артеріальному

сегменті; від них під кутом, близьким до прямого, відходить коротка перемичка. Вона дає початок двом новим мікросудинам, які розходяться у протилежних напрямках. Це імітує «місток» між паралельними капілярами, створюючи ілюзію частого їх анастомозування в міокарді, що справедливо лише для посткапілярів.

Венозні відділи мікрогемоциркуляторного русла побудовані за двома типами. У першому посткапіляри, орієнтуючись вздовж м'язового пучка, досягають подовжених конусоподібних венул біля його полюсів. У другому венули починаються ампулами, до яких із товщі фасцикули сходяться посткапіляри подібно до пензлика.

Артерії та вени проходять вздовж м'язового пучка. Не анастомозуючи і лише переплітаючись, вони транспортують кров як від полюсів м'язового пучка до його середини, так і від центра до периферії. В результаті кожне м'язове волокно одержує живлення з декількох відносно незалежних джерел, а у кожного м'язового волокна функціонально поєднані артеріальні й венозні відділи декількох суміжних капілярів.

Описані особливості кровопостачання міокарда є найважливішим пристосуванням для забезпечення відносно постійного складу внутрішньотканинного середовища, а отже, оптимальних умов функціонування кардіоміоцитів.

Венулярні синуси (рис. 1.26), зливаючись, утворюють збірні венули другого порядку подовженої мішкоподібної форми з діаметром у найширших сегментах 100–200 мкм і устям, що конусоподібно звужується.

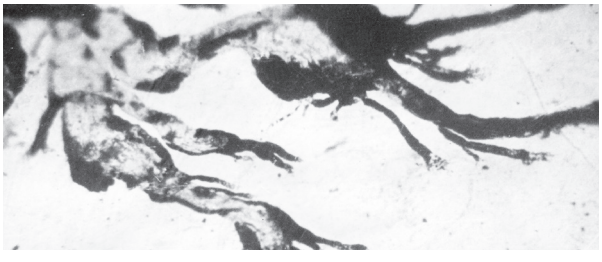


Рис. 1.26. *Венулярний синус міокарда людини (ін'єкційний препарат)*

У більших, діаметром до 300 мкм, інтрамуральних вен, які приймають від них кров, часто спостерігаються округлі чи веретеноподібні розширення, що утворюються не лише в ділянці впадання гілок, але й по ходу судини. Таким чином, для інтрамуральних джерел венозної системи міокарда характерні множинність злиття мікросудин, можливість впадання посткапілярів другого, і навіть першого порядку, відразу в значно більший за об'ємом венулярний синус, а також структура початкових відділів венозного русла у вигляді лакуноподібних елементів, що послідовно з'єднуються. Подібна будова цього відділу кровоносної системи серця найбільш характерна для ЛШ, значно менше — для ПШ, не відзначається в передсердях, де загальна архітектоніка мікрогемоциркуляторного русла ближча до площинних структур, в яких мікросудини формують багатошарові сітки.

Будова стінки елементів мікрогемоциркуляторного русла міокарда

Структурні особливості різних ланок мікрогемоциркуляторного русла залежать від їх калібру і відповідно функції. Зовнішня оболонка *артеріол*, як і термінальних артерій, утворена розпушеними волокнистими структурами та поодинокими клітинами і без видимої межі переходить у сполучну тканину периваскулярної зони. Ендотеліоцити артеріолярної стінки подовжені й потовщені, мають зубчасті краї, в міжендотеліальних стиках наявні зони оклюзії. Зональне диференціювання цитоплазми ендотеліальних клітин дещо згладжене, проте основна маса органел концентрується поруч із клітинним ядром.

Конфігурація ендотеліального шару залежить від функціонального стану судини. Розширення його просвіту супроводжується різким сплощенням периферичних зон ендотеліоцитів, при скороченні судинної стінки вони набувають ромбоподібної форми з вибуханням у просвіт відділів, що містять ядро. Базальний шар, що покриває ендотеліоцити, добре розвинений і повторює нерівності їх плазмолеми. Еластична мембрана, утворена аморфним і фібрилярним компонентом, тонка, з широкими вікнами, на поперечних зрізах часто має вигляд дрібних розрізнених фрагментів. Вузька субендотеліальна зона становить гомогенну слабкоосміофільну речовину.

Гладком'язові клітини становлять один не завжди суцільний шар і розміщені циркулярно, під кутом до осі судини. Вони дещо бідніші органелами, ніж у магістральних артеріях. Характерною рисою резистивних судин міокарда, є міоміоцитарні і міоендотеліальні контакти. За ходом судинного русла міокарда, від артеріального рівня до капілярів, виявляють зони, де постійно розміщуються скупчення гладком'язових клітин. У прекапілярах на місці гладком'язових клітин можуть бути масивні перицити, що охоплюють більшу частину периметра судини.

Кровоносні капіляри міокарда ЛШ класифікуються як «типово соматичні». Їх діаметр коливається в межах 5–7 мкм, збільшуючись із віком до 7–9 мкм. Стінка утворена суцільним шаром ендотеліоцитів, що тісно контактують, і базаль-

ним шаром, що складається з неклітинного компонента (базальної мембрани) і перицитів. Добре розвинена базальна мембрана виконує опорну функцію і є важливим елементом гістогематичного бар'єра.

Проксимальні ділянки капілярів мають порівняно невелику величину просвіту і диференціюються на відкриті, плазматичні й резервні, а за функцією — на переважно фільтруючі, резорбуючі або ті, що беруть участь рівною мірою в обох процесах. Здатність до зміни об'єму найбільш виражена у клітин із краще розвиненим цитоскелетом, розміщених в устях капілярів.

Ендотеліоцити оточені тонкими параплазмалемальним шаром, що заповнює міжклітинні щілини. Поліаніонна природа глікозаміногліканів, що входять до складу параплазмалемального шару і базальної мембрани, визначає характер їх участі у функції гістогематичного бар'єра за допомогою зміни умов дифузії та ультрафільтрації через міжендотеліальні стики.

В ультраструктурі артеріальних і венозних сегментів капілярів існує ряд відмінностей. Найбільш характерні полягають в ортоградному розширенні просвіту із збільшенням кількості ендотеліоцитів, що формують стінку капіляра, частішій наявності в його дистальному відділі мікроворсин і вільно звисаючих маргінальних складок, менш складній структурі контактів між ендотеліоцитами.

Особливість дистальних відділів мікрогемоциркуляторного русла — зменшення діаметра просвітів у місцях впадання капілярів у посткапіляри і далі — у венули. Прохідність устів капілярів залежить від розміщених тут спеціалізованих ендотеліоцитів, що мають здатність реагувати на зміни навколишнього середовища змінами об'єму і структуалізацією цитоскелета, а також від клапаноподібних цитоплазматичних виступів і дуплікатур мікросудинної стінки.

Стінка *посткапілярів* не набуває нових рис будови, і лише більший діаметр та більша кількість ендотеліоцитів відрізняють їх від венозних відділів капілярів. Для *венулярних синусів,* що завершують функціональну одиницю мікрогемоциркуляторного русла міокарда, як і для конусоподібних венул, характерні сплощені та більш округлі ендотеліоцити листоподібної конфігурації з великою периферичною зоною. Міжклітинні границі прорізані, стики, як правило, формуються простим накладенням або стикуванням контактних зон ендотеліоцитів, прохідність міжклітинної щілини обмежена одиничними плямами облітерації. Базальна мембрана суцільна, добре контурується, перицити відзначаються частіше, ніж у капілярах і посткапілярах, не утворюючи, проте, суцільного шару. Периваскулярна зона організована по-різному. Стінка широких сегментів венулярного синуса близько підходить до м'язових волокон, а більш вузьких сегментів — оточена розрізненими, розпушеними волокнистими елементами. Тут же визначають фіброцити, зрідка — макрофаги та інші клітини сполучної тканини.

У будові венулярної ланки мікрогемоциркуляторного русла міокарда поєднані ознаки, характерні для трофічної та ємнісної функцій. Невелика товщина стінки мікросудин, спрощена конструкція міжклітинних стиків ендотелію сприяє їх активній участі в гемотканинному обміні. Водночас відсутність структур, що зумовлюють ригідність стінки, визначає залежність тонусу венул від співвідношення внутрішньо- і зовнішньосудинного тиску, градієнт якого, як і конфігурація просвіту мікросудини, змінюється при скороченні та розслабленні міокарда. Це повністю відповідає уявленням про винятково важливу роль дистальних відділів мікрогемоциркуляторного русла, венулярних синусів для згладження нерівномірностей нутритивного кровотоку.

АНАТОМІЯ ВЕН СЕРЦЯ

У венозній системі серця виділяються три основні функціонально пов'язані відділи, що мають морфологічні й топографічні особливості: систему коронарного синуса серця, вени обох передсердь і вени В'єссена — Тебезія.

Кров, пройшовши капілярну мережу, вливається *у венули*, злиття яких утворює густе сплетення в субендокарді. Венозна система міокарда шлуночків починається синусоїдами або венулярними синусами, наявність яких пояснює феномен «мармуровості міокарда». У глибоких і середніх шарах міокарда шлуночків вени утворюють розгалуження сітчастого характеру, а в глибоких — впадають у трабекулярні вени і вени сосочкових м'язів. У ділянці верхівки деякі сосочкові вени ідуть від стулок клапанів через сухожильні нитки. Внутрішньом'язові венозні сітки перебувають у різних шарах міокарда, напрямок широко анастомозуючих вен міокарда відповідає напрямку м'язових волокон. Розрізняють під- і внутрішньоендокардіальну, внутрішньокардіальну, внутрішньом'язову, внутрішньоепікардіальну і найбільш потужну підепікардіальну венозну сітку, що формується з вен усіх зазначених сплетень.

Вени серця, як правило, поодинокі, їх розміщення не пов'язане з розташуванням артерій,

а сумарний об'єм венозного русла серця набагато перевищує артеріальний. У перегородці шлуночків містяться два потужні венозні пучки, які формуються у передньо- і задньоверхньому відділах міжшлуночкової перегородки на межі з передсердями. Вони вважаються основними венозними колекторами, по яких відтікає кров від перегородки шлуночків серця і ніжок пучка Гіса.

Завершальна ланка венозної системи серця — коронарний синус (sinus coronarius cordis). Це колектор, що збирає кров від стінок шлуночків і частково — передсердь, є залишком ембріональної лівої протоки (протоки Кюв'є) і розміщений на задній поверхні серця в лівій коронарній борозні. Довжина коронарного синуса коливається від 1,4 до 5,8 см, ширина — від 0,5 до 1,4 см. У коронарний синус серця впадають, як правило, чотири судини: велика вена серця, задня вена ЛШ, коса вена правого передсердя і середня вена серця.

Велика вена серця піднімається по передній міжшлуночковій борозні, проходить у коронарній борозні під лівим вушком серця, далі переходить на задню поверхню серця і продовжується безпосередньо в коронарну пазуху. Велика вена серця збирає кров від передніх відділів ЛШ, частково — ПШ і міжшлуночкової перегородки, а також приймає в себе вену лівого краю серця. Задня вена ЛШ утворюється з вен задньої стінки ЛШ на верхівці серця і впадає у коронарний синус. Коса вена лівого передсердя бере початок на задній поверхні лівого передсердя, проходить косо вниз і вправо, впадає у початковий відділ коронарного синуса чи у велику вену серця. Середня вена серця розміщується в задній міжшлуночковій борозні й збирає кров від задньої поверхні обох шлуночків.

У правій частині коронарної борозни міститься мала вена серця, що формується з вен передньої та частково задньої поверхні ПШ і правого передсердя. Частіше впадає в середню вену серця, іноді — безпосередньо в коронарний синус. У деяких випадках у малу вену серця впадає права крайова вена, що є єднальною ланкою між віддаленими системами середньої та великої вен серця.

Існують два типи венозного відтоку. При першому типі розвинена переважно система великої вени серця (44,2%), по якій здійснюється відтік крові від ЛШ і майже всього ПШ. При іншому типі переважно розвинена система передніх вен серця (42,5%), по яких кров відводиться не лише від всього ПШ, але й частини ЛШ серця. У цих випадках зазвичай значно розвинена і мала вена серця.

Існує велика кількість анастомозів між венами серця, вони добре виражені як у товщі серцевої стінки, так і між основними магістральними стовбурами.

СУДИНИ В'ЄССЕНА — ТЕБЕЗІЯ

Ці судини наявні в усіх відділах серця, впадають безпосередньо в його порожнини. У правому передсерді таких вен більше, ніж у лівому, де їх устя розміщуються головним чином на медіальній стінці навколо краю овальної ямки. У ЛШ судини В'єссена — Тебезія найчисленніші в ділянці верхівки та основи сосочкових м'язів. У правому шлуночку найбільша їх кількість міститься в зоні артеріального конуса.

У передсердях судини В'єссена — Тебезія представлені типовими венозними стовбурами. Шлуночкові судини В'єссена — Тебезія побудовані за типом синусоїдів, які переходять у капілярну сітку або змикаються як з артеріями, так і з венами й артеріовенозними анастомозами у неглибоких субендокардіальних шарах. Через судини В'єссена — Тебезія здійснюється надзвичайно складний кровотік у м'язі серця, оскільки ці судини прохідні в обох напрямках: як у бік порожнин серця, так і з порожнин у товщу міокарда. Близько 40% всієї венозної крові, що відтікає від серцевої стінки, надходить у порожнину серця по тебезієвих венах, а відтік крові у коронарний синус серця становить 56–60% загальної кількості крові, що притікає по коронарних артеріях.

У системі вен В'єссена — Тебезія розрізняють дві групи судин: видимі під епікардом неозброєним оком інтрамуральні вени першого порядку, що широко анастомозують із субендокардіальною та іншими венозними сітками серця, і мікроскопічні інтрамуральні вени другого порядку (тебезієві вени), які ніколи не анастомозують із периферичною венозною сіткою серця.

Передбачається можливість зворотного току крові з порожнин серця через судинні зв'язки у міокард і участь останніх у кровопостачанні серця, особливо при порушеннях коронарного кровообігу, що настають раптово. Описано два типи таких судин: невеликі артерії та артеріоли, розміщені під епікардом, які відкриваються безпосередньо в порожнини серця (артеріолюмінальні судини), і невеликі гілки артерій і артеріол, які впадають у «синусоїди», що знаходяться між м'язовими пучками (артеріосинусоїдальні судини).

Будова стінки венозних судин серця

Починаючи з венулярних синусів другого порядку у судинній стінці з'являється тонкий прошарок пухкої сполучної тканини. Перицити набувають полігональної форми, в них більше фібри-

лярних елементів цитоскелета та інших органел, ніж у типових перикапілярних клітинах. Перицити щільно прилягають до базальної мембрани ендотелія і разом із волокнистими структурами повністю ізолюють ендотеліальне покриття від периваскулярного простору. Ендотеліоцити набувають ще більш округлої або неправильної полігональної форми і розміщуються без чіткої орієнтації щодо потоку крові. Площа, яку займає клітина, збільшується, головним чином за рахунок сплощених периферичних відділів.

У міру збільшення діаметра вен, разом із більш щільним приляганням волокнистих структур сполучної тканини, у судинній стінці виявляють фібробласти і розрізнені сплощені клітини веретеноподібної форми. Ці клітини часто групуються в устях синусоїд, вони оточені базальною мембраною, що переривається лише в зонах міжклітинних контактів. У цитоплазмі цих клітин наявні пучки актинових мікрофібрил, орієнтованих паралельно до їх поверхні, і електроннощільні структури, що нагадують щільні тільця гладком'язових клітин. Сукупність цього з більшим, ніж у перицитах, вмістом РНП-гранул і краще розвиненим гранулярним ретикулумом дозволяє ідентифікувати ці клітини як примітивні міоцити. У стінці великих інтрамуральних вен з'являються окремі гладком'язові волокна. Будова стінок тебезієвих судин ідентична структурі відповідних їм за калібром інтрамуральних вен, що несуть кров у систему коронарного синуса.

У субепікардіальній венозній системі синусоподібні ектазії відсутні, а судинна стінка має відносно рівні контури. Чітке пошарове розмежування, характерне для артеріальної стінки, відсутнє, і в цілому стінка значно тонша, ніж у артерій такого ж калібру, внаслідок малої вираженості її середнього і зовнішнього шарів.

Ендотелій інтрамуральних і субепікардіальних вен подібний, проте в контактній зоні частіше відзначають спеціалізовані структури, що зв'язують ендотеліоцити. Субендотеліальна зона маловиражена, заповнена в основному міжклітинною речовиною з поодинокими тонкими волокнами колагену, між якими іноді виявляють низькодиференційовані полігональні й веретеноподібні фібробласти. Еластична мембрана не сформована і представлена окремими еластичними волокнами та пластинами.

Гладком'язові клітини медії вен подібні до артеріальних, відрізняються від них лише більш сплощеною формою і меншою кількістю міжклітинних контактів. У невеликих гілках вони утворюють спіралеподібно розміщені скупчення, розділені волокнистими елементами. Клітини оточені базальною мембраною і тонкофібрилярними футлярами, пов'язаними між собою. Зі збільшенням калібру судини скупчення гладком'язових клітин стають більш потужними, досягаючи у великих венах 4–5 шарів, які проте не стають суцільними. Орієнтація клітин досить варіабельна, особливо у внутрішніх шарах медії.

Зовнішню оболонку судин становлять розрізнені, по-різному орієнтовані колагенові волокна та їх пучки, часто з наявністю фібробластів. При збільшенні калібру судин вона стає грубішою, формує досить щільні сполучнотканинні футляри навколо термінальних відділів великих вен серця. В адвентиції великих венозних стовбурів серця, як і артерій, є власна судинна сітка. Остання обплетена колагеновими фібрилами, що оточують судини у вигляді чохла. У стінці капілярів часто виявляють перицити, а в навколишній сполучній тканині — фібробласти і тучні клітини.

Цей відділ венозного русла серця відрізняє також наявність нерівномірно розміщених клапанів, що полегшують їх звільнення від надміру крові. У дрібних судинах це одностулкові кишеньоподібні заслінки, що представляють собою дублікатуру ендотелію з тонким прошарком сполучної тканини в основі. У більших венах клапани утворені складками судинної стінки, мають 2–3 стулки з потовщеним вільним краєм. Їх основа утворена сполучною тканиною із включенням гладком'язових волокон, що зумовлює активну участь у регуляції кровотоку.

ЛІМФАТИЧНЕ РУСЛО СЕРЦЯ

У лімфатичному руслі серця розрізняють ендокардіальний, міокардіальний, субепікардіальний, епікардіальний відділи. Лімфа, що збирається ними, транспортується з більш глибоких шарів серцевої стінки у поверхневі і далі — в загальну лімфотечію по екстраорганних колекторах.

Топографія лімфатичного русла серця

Ендокардіальний відділ становить одношарову дрібнопетлисту сітку в зовнішньому сполучнотканинному шарі ендокарда. Вона утворена численними сліпими капілярами діаметром 15–25 мкм, що проникають ближче до його покритої ендотелієм поверхні. В ендокарді сосочкових м'язів ця сітка найгустіша, діаметр капілярів, що зливаються з лакуноподібними розширеннями, становить 30–60 мкм. Ендотеліоцити капілярів неправильної подовженої форми і за розмірами помітно переважають клітини інших відділів лімфатичного русла.

Міокардіальний відділ лімфатичного русла серця є ніби продовженням субендокардіального. Складається з капілярів діаметром 15–40 мкм і більш широких посткапілярів, локалізованих у міжфасцикулярних прошарках сполучної тканини. Вони об'єднані у тривимірну сітку, великі полігональні осередки якої витягнуті вздовж м'язових пучків, що оточені ними. У цій сітці капіляри чергуються з резервуароподібними, діаметром до 150 мкм посткапілярами, що мають клапани. Вони накопичують лімфу в діастолу і звільняються від неї при подальшому скороченні серцевого м'яза. З міокарда лімфа посткапілярами та відвідними судинами першого порядку направляється до епікарда. В ділянці провідної системи серця, і особливо в зоні передсердно-шлуночкового вузла, елементи лімфатичного русла розміщені густіше, ніж в інших регіонах.

Субепікардіальна лімфатична сітка складається з широких капілярів діаметром 40–80 мкм, посткапілярів судин першого порядку, розміщених у підепікардіальній сполучній тканині, які часто анастомозують. Власне епікардіальна лімфатична сітка складається з поверхневого та глибокого шарів, останній залягає на рівні глибокого колагеново-еластичного шару епікарда. Його широкі осередки, утворені посткапілярами та дрібними судинами, найчастіше мають ромбоподібну форму і діаметр 25–150 мкм.

Поверхнева лімфатична сітка, найгустіша з усіх, розміщена в колагеновому шарі епікарда ближче до його поверхні. Складається з широких судинних петель, заповнених дрібнішою сіткою з капілярів і посткапілярів, що впадають у них. Капіляри діаметром 15–45 мкм, зливаючись, часто утворюють зірчасті лакуни шириною 75–150 мкм. Лімфатична сітка епікарда, крім відведення лімфи з глибших шарів серцевої стінки, бере активну участь у резорбції перикардіальної рідини. Як і елементи кровоносної системи, лімфатичне русло серця утворює в адвентиції магістральних артерій і вен великопетлисту периваскулярну сітку, яка спрямовує лімфу в його субепікардіальний відділ.

Лімфатичну сітку епікарда і серця в цілому завершують судини зростаючого калібру, що збираються у два лімфатичні колектори. Діаметр судин першого порядку — у межах 350 мкм, другого — 650 мкм, третього — 750 мкм, а четвертого порядку — 1,5 мм. Правий лімфатичний колектор, що відповідає четвертому порядку, залишає серце в периартеріальній клітковині, лівий, більший — по передньобоковій поверхні загального легеневого стовбура, перериваючись у регіональних медіастинальних лімфовузлах, які приймають також лімфу від легень.

Будова елементів лімфатичного русла серця

Структуру лімфатичного русла серця відрізняє ряд особливостей. Це «розімкнутість» із початком у вигляді сліпих трубок або петель, сітчаста конструкція, численні клапани вже в посткапілярах, значна об'ємна диспропорція між її коріннями і судинами, що відводять лімфу. Лімфатичні капіляри порівняно із кровоносними мають значно більший просвіт при відносно меншій товщині стінки, що зазвичай утворена декількома ендотеліоцитами, які за величиною переважають ендотеліальні клітини кровоносних капілярів приблизно в 4 рази.

Незважаючи на складчастість ендотеліального шару, внутрішня плазматична мембрана ендотеліоцитів не утворює мікроворсин. Міжендотеліальні контакти лімфатичних капілярів відрізняються підвищеною рухливістю, чому сприяють стропні філаменти. Вплітаючись у плазмолему, вони фіксують край ендотеліоцита до колагенових протофібрил, які завжди наявні в перикапілярному просторі. Сполучення капілярного просвіту з інтерстицієм полегшується відсутністю базальної мембрани і перицитів.

Розмір периферичної зони ендотеліоцита значно більший розміру зони, що містить ядро і органели. У зв'язку з цим ендотеліоцити лімфатичних капілярів виявляються відносно біднішими на органели, ніж ендотеліоцити кровоносних капілярів. У ендотеліоцитах лімфатичних капілярів досить добре розвинений лізосомний апарат, тоді як мікропіноцитозні везикули нечисленні й не грають істотної транспортної ролі, незважаючи на здатність захоплювати електроннощільні маркери.

З переходом капілярів у посткапіляри і судини, що відводять лімфу, в їх стінці, поряд із клапанами, виявляється ніжнофібрилярний, місцями фрагментований базальний шар, змінюється будова міжклітинних стиків. Накладення контактуючих країв доповнюють інтердигітації, іноді скріплені плямами облітерації. На внутрішній плазматичній мембрані з'являються виступи і нечисленні мікроворсини, навколо ендотеліальної трубки починається формування адвентиції, проте медія ще відсутня. У стінках лімфатичних судин серця будь-якого калібру повноцінні гладком'язові клітини не ідентифіковані, функцію ортоградного просування лімфи виконує міокард, що скорочується. Ригідність стінок лімфатичних судин забезпечується пучками переплетених колагенових волокон, що утворюють суцільні футляри у великих судинах.

У формуванні характерних для лімфатичної системи двостулкових клапанів беруть участь всі структури судинної стінки. У посткапілярах це

ендотеліоцити, а в міру зростання калібру судин в їх стінці з'являється основа, що складається з волокон сполучної тканини. Численні клапани зумовлюють наявність виражених перетяжок по ходу лімфатичних судин, надаючи їм чіткодібної форми. Сітчаста побудова лімфатичного русла робить клапани функціонально необхідною структурою, що координує течію лімфи.

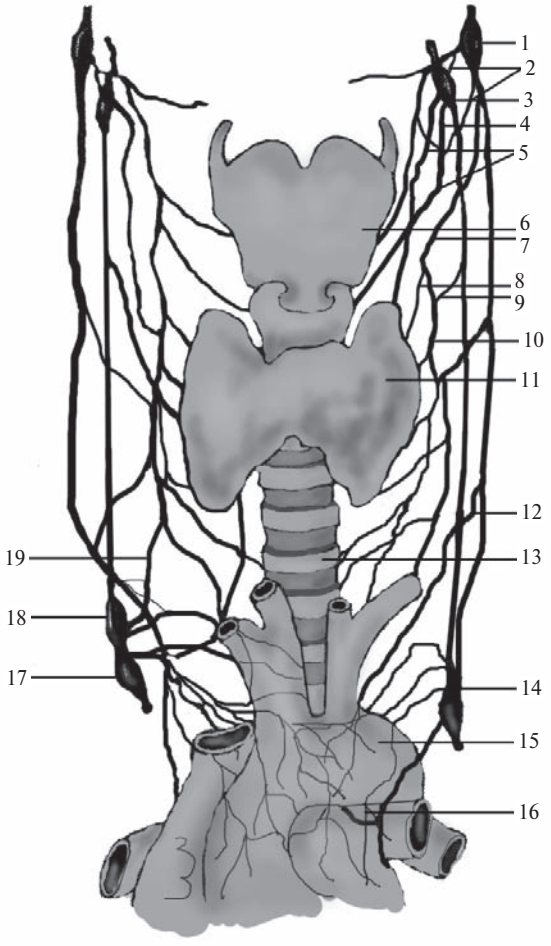


Рис. 1.27. *Формування грудного аортального сплетення (схема): 1 — нижній вузол блукаючого нерва; 2 — верхні шийні серцеві гілки блукаючого нерва; 3 — верхній шийний вузол симпатичного стовбура; 4 — верхній шийний серцевий нерв; 5 — гілки до щитовидної залози; 6 — щитовидний хрящ; 7 — міжвузлова гілка; 8 — середній шийний серцевий нерв; 9 — середня шийна серцева гілка; 10 — змішані гілки, утворені шляхом з'єднання верхньої серцевої гілки і середнього серцевого нерва; 11 — щитовидна залоза; 12 — нижня шийна серцева гілка; 13 — трахея; 14 — зірчастий вузол; 15 — дуга аорти; 16 — лівий поворотний гортанний нерв; 17 — верхній грудний вузол симпатичного стовбура; 18 — нижній шийний вузол симпатичного стовбура; 19 — нижні шийні серцеві нерви*

ІННЕРВАЦІЯ СЕРЦЯ ТА ЙОГО СУДИН

Серце іннервується трьома видами нервів: симпатичними, парасимпатичними (еферентними або моторними) і сенсорними (аферентними). Джерелами їх є серцеві нерви і гілки, що прямують до серця, поверхневе і глибоке нервові сплетення, розміщені біля дуги аорти і легеневого стовбура, а також внутрішньоорганне сплетення, елементи якого розподілені у всіх шарах серцевої стінки (рис. 1.27).

ТОПОГРАФІЯ ЕКСТРАКАРДІАЛЬНОГО ВІДДІЛУ

Екстракардіальні нервові сплетення прийнято розділяти на поверхневі та глибокі, які формуються в основному гілками шийного відділу пограничного симпатичного стовбура, а також гілками, що відходять від шийної та грудної частини блукаючих нервів.

Симпатична (адренергічна) іннервація забезпечується нервовими сплетеннями, які утворюються відростками нервових клітин, зосереджених у шийно-грудному (зірчастому) і верхньошийному симпатичних вузлах. Постгангліонарні пучки адренергічних нервових волокон, що виходять із них, проникають під епікард передсердь і формують густу субепікардіальну сітку, що поширюється по ходу коронарних судин (рис. 1.28).

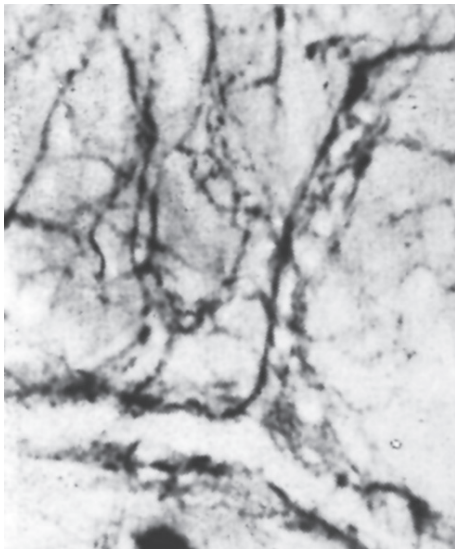


Рис. 1.28. *Адренергічна іннервація тканин і судин серця*

Від пограничного симпатичного стовбура беруть початок три серцеві нерви — верхній, середній і нижній. Верхній серцевий нерв відходить

найчастіше від верхнього шийного вузла пограничного симпатичного стовбура, направляється вниз вздовж безіменної (справа) і сонної артерії (зліва), бере участь в утворенні загального екстракардіального сплетення. Як правило, одержує додаткові гілки від верхнього гортанного чи блукаючого нервів і від різних ділянок шийного пограничного стовбура. В результаті цей нерв може бути представлений або одиним стовбуром, або декількома гілками, які з'єднуються каудально в один нервовий стовбур.

Середній серцевий нерв наявний не у всіх випадках. Зазвичай він відходить від середнього шийного вузла, а якщо цей шийний вузол не виражений, то безпосередньо від симпатичного стовбура на рівні VI–VII шийних хребців. Від середнього вузла відходять два стовбурці, один з яких є продовженням пограничного стовбура, інший охоплює дугу підключичної артерії, утворюючи петлю (петля В'єссана), що віддає нервові стовбурці до серця. Петля В'єссана утворюється між середнім шийним і зірчастими вузлами, але також може бути розміщена між краніальним шийним та зірчастими вузлами. Іноді зліва замість неї відзначають сильно розвинене нервове сплетення. Нижній серцевий нерв постійний, але варіює за величиною, відходить від нижнього вузла пограничного симпатичного стовбура.

У будові і розміщенні пограничних симпатичних стовбурів і блукаючих нервів правого та лівого боків спостерігається асиметрія. Для серцевих нервів ця особливість виражається в неоднаковій кількості гілок, які відходять справа і зліва від пограничних симпатичних стовбурів. В утворенні екстракардіального сплетення у 15% випадків також бере участь безіменний серцевий нерв, що починається двома корінцями. Правий є гілкою правого колатерального стовбура чи правого верхнього шийного вузла, а лівий відходить від лівого блукаючого нерва.

Парасимпатична (холінергічна) частина серцевих сплетень представлена верхніми та нижніми серцевими гілками, які виходять від блукаючого нерва і його гілок як в ділянці шиї, так і в межах середостіння. Верхні серцеві гілки відходять від шийного відділу блукаючого нерва нижче пучкоподібного вузла, а також від верхнього гортанного нерва.

По ходу блукаючого нерва і його гілок розміщені внутрішньостовбурні скупчення вегетативних нервових клітин. Нижні серцеві гілки в кількості від 4 до 10 формуються від стовбура блукаючого нерва в ділянці шиї та середостіння, а також від поворотних нервів. Крім того, виявлені правий і лівий додаткові поворотні нерви, від яких відходять серцеві гілки, що беруть участь в утворенні екстракардіального нервового сплетення. Ряд авторів описують серцеві гілки, що відходять від діафрагмальних нервів і беруть участь в утворенні екстракардіального нервового сплетення, а також відходять до серця від петлі під'язичного нерва.

Серцеві гілки з численних джерел широко з'єднуються між собою ще в ділянці шиї, і продовжуючись до основи серця, формують єдине потужне екстракардіальне сплетення, в якому виокремлюють глибоку і поверхневу частини. Глибока частина, локалізована біля поверхні біфуркації трахеї, формується з великої кількості серцевих нервів і значно потужніша, ніж поверхнева, розміщена перед дугою аорти. До складу цього сплетення входять нервові стовбури, які широко варіюють за формою, кількістю і розміщенням.

По ходу серцевих нервів розміщені *екстракардіальні гангліозні вузли.* Великі серцеві нервові вузли зв'язані нервовими стовбурами в ланцюги, які у вигляді двох замкнутих кілець оточують серце (рис. 1.29).

Одне із цих кілець знаходиться під прямим кутом до основи серця і відповідає зовнішній окружності перегородки передсердь, інше розміщене під прямим кутом до першого, в AV-борозні. Від гангліозних кілець у м'язи передсердь і шлуночків відходять тонкі гілочки у вигляді петель, що містять дрібні вузли і окремо розміщені нервові клітини.

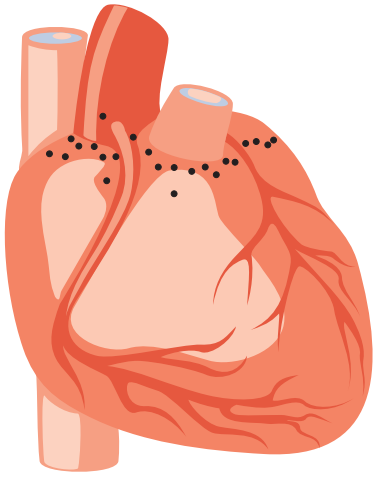


Рис. 1.29. *Схема розподілу нервових гангліїв (позначені чорними крапками) в субепікардіальних нервових сплетеннях*

Більшість вузлів лежить біля місця впадання в серце великих вен, де серцеві нерви вступають у серце на межі передсердь і шлуночків. Вузли ніколи не проникають у глибокі шари серцевого

м'яза, розміщуючись зазвичай на поверхні серця. Вздовж гілок субепікардіального нервового сплетення передсердь лежать групи вузлових нервових клітин. Поруч із ними у передсердях і основі шлуночків постійно відзначають окремі клітини, що прилягають до нервових стовбурів або розміщуються між ними.

ГІСТОАРХІТЕКТОНІКА ІНТРАКАРДІАЛЬНОГО ВІДДІЛУ

Інтракардіальну нервову систему серця формують гілки екстракардіального нервового сплетення, що переходять на серце, які, поряд з епікардіальним сплетенням, включають підепікардіальне, міжм'язове, підендокардіальне, ендокардіальне і сплетення коронарних судин. Під епікардом містяться:

1. Праве переднє сплетення, що утворюється як із глибокого, так і з поверхневого серцевих сплетень і постачає переважно ПШ і праве передсердя.

2. Ліве переднє сплетення, що складається переважно з гілок глибокого сплетення, посилає гілки, головним чином, до верхівки, лівої передньої та бічної поверхонь ЛШ.

3. Ліве заднє сплетення забезпечує іннервацію лівого краю ЛШ, задньої поверхні лівого передсердя і ЛШ.

4. Праве заднє сплетення розміщується між правими легеневими венами, верхньою і нижньою порожнистими венами, проходить до верхівки серця. Від нього виходять гілки до задньої поверхні медіальної частини ЛШ і ПШ.

5. Сплетення на передній поверхні стінок обох передсердь, від якого відходять гілки до м'язів передсердь, передньої частини міжпередсердної і міжшлуночкової перегородок.

6. Сплетення синуса Галлера розміщене на задній стінці лівого передсердя та іннервує ділянку між чотирма легеневими венами.

Іннервація відділів серця і шарів його стінки характеризується нерівномірністю. У передсердях і під ендокардом, навколо судин, у вузлах і по ходу провідних шляхів вона більше виражена, ніж у міокарді, і практично відсутня в ендокарді. Внутрішньосерцева нервова система побудована за «кабельним» типом із шваннівських протоплазматичних тяжів, включає м'якотні та безм'якотні нервові волокна, що виходять із змішаних нервів, які вступають у серце.

Симпатичні (адренергічні) сплетення судин і міокарда анатомічно тісно пов'язані. Розміщуючись в адвентиції судин у вигляді густої сітки, вони дають часті відгалуження в медію, утворюючи в ній суцільні сіткоподібні структури. Ажурні чохли з адренергічних нервових волокон огортають всі розгалуження судинного русла. Зустрічаючись з інтрамуральними нервовими гангліями, більша частина яких зосереджена по ходу судин або нервових стовбурів, вони утворюють як кінцеві, так і транзиторні синапси. У нервових гангліях серця, поряд із парасимпатичними нейронами, наявна і деяка частина адренергічних, аксони яких вплітаються в загальну симпатичну мережу.

Будова різних елементів

Нервові пучки, що проникають із судинної стінки в міокард, розділяються на окремі аксони і формують сіткоподібний кінцевий синаптичний нервово-м'язовий апарат. За ходом таких аксонів спостерігаються невеликі варикозні потовщення, в яких зосереджені запаси нейромедіатора норадреналіна. Нервові пучки та їх моноаксоанальна термінальна сітка — єдині структури в серці, що здійснюють його синтез та збереження. Згідно з локалізацією в міокарді розрізняють паракапілярні закінчення, що лежать біля кардіоміоцитів, і «вільні» закінчення, розміщені в інтерстиції.

Парасимпатична іннервація серця здійснюється через серцеві гангліїї, локалізовані переважно під епікардом в ділянці основи серця, задньої стінки передсердь, виносного тракту. На їх холінергічних нейроцитах закінчуються ефекторні волокна блукаючих нервів. Нейрити цих клітин складають пучки нервових волокон, які часто діляться, стоншуються і анастомозують, утворюючи поліаксональне сплетення. Аксони внутрішньосерцевих нейроцитів беруть участь в іннервації кровоносних судин робочого міокарда, провідної системи серця, досягаючи в останній найвищої щільності. Нервові волокна прегангліонарних нервових стовбурів, що йдуть із довгастого мозку до серця, значно менші за протяжністю, постгангліонарні відділені від навколишньої тканини тілами шваннівських клітин.

Полі- та моноаксональні структури передсердного сплетення найгустіше розподілені у міжпередсердній перегородці й досягають найбільшої щільності в ділянці AV-вузла, в якому вони безпосередньо контактують із кардіоміоцитами. Концентрація холінергічних волокон по ходу провідних шляхів вища, ніж у навколишньому міокарді, де вони розміщуються вздовж м'язових пучків.

Парасимпатична іннервація міокарда і судин здійснюється диференційовано. Нервові волокна, що оточують судини і проникають в їх медію, виходять із пучків, утворених аксонами нейронів інтрамуральних гангліїв. На ділянці

до їх відокремлення вони прямують у шванніївському (провідному плазмодії) разом із симпатичними волокнами. Щільність утворюваної ними пара- та інтравазальної сітки пропорційна калібру судини. Після виходу з поліаксональних анастомозуючих тяжів парасимпатичні аксони утворюють вторинну сітку з вільних моноаксональних структур із нерівномірно розподіленою за їх довжиною активністю ацетилхолінестерази, що надає їм чіткоподібний, «варикозний» вид.

Парасимпатичний компонент еферентної іннервації серця, як і симпатичний, є у периферичному, переважно моноаксональному відділі сіткоподібним і частково незамкнутим утворенням. Він не має спеціальних закінчень, подібних до синаптичних бляшок прегангліонарних волокон, на інтрамуральних нейронах серця. Локуси підвищеної активності ацетилхолінестерази в кінцевій холіненергічній нервово-м'язовій синаптичній структурі відповідають зонам концентрування і виділення нейромедіатора — ацетилхоліну.

Аферентна (сенсорна) іннервація серця забезпечується волокнами вагусного і спинномозкового походження. Чутливі нейрорецептори виявлені у всіх оболонках серцевої стінки. Переважна зона їх розподілу — епікард і субепікардіальний шар, де кількість чутливих нервових закінчень досягає декількох сотень на 1 см^2.

Нервові термінали на більшості своєї протяжності вкладені в тонку оболонку з гліальних клітин-сателітів. Вона відсутня лише в ділянці варикозних розширень аксонів, що містять скупчення синаптичних пухирців. Єдиним бар'єром між плазмолемою аксона та інтерстицієм у таких місцях стає базальна мембрана клітин-сателітів, що не перешкоджає дифузії вмісту синаптичних везикул до міоцитів міокарда чи судинної стінки, розміщених на відстані 50–150 нм. Взаємодія відповідних ланок симпатичної та парасимпатичної іннервації серця здійснюється в місцях зближення холінергічних і адренергічних терміналей, не розмежованих відростками гліальних клітин.

Товсті мієлінові еферентні нервові волокна, що вступають в серце у складі екстракардіальних нервів, спочатку утворюють внутрішньосерцеві сплетення, які складаються з великих нерозгалужених нервових пучків, які не анастомозують із безм'якітними волокнами, що йдуть поруч. У прямуючих далі дрібніших пучках сплетення вони багаторазово розгалужуються і, залишаючи їх, закінчуються рецепторами. Провідні волокна супроводжуються шванніївськими клітинами, які у проксимальних відділах щільно прилягають до волокна, розміщуючись в один, іноді у два, ряди. У претермінальних і термінальних відгалуженнях кількість клітин істотно зменшується і вони розподіляються зі значними проміжками.

Аферентні сплетення передсердь, стінки шлуночків, клапанів і судин серця морфологічно принципово подібні. Їх термінальні відділи становлять безм'якітні відгалуження м'якітних аферентних волокон, поодинокі чи у вигляді скупчень — рецепторних полів. У міокарді аферентні нервові термінали розподілені в основному в сполучнотканинних прошарках, що оточують м'язові пучки і великі судини, на кардіоміцитах і серед елементів провідної системи серця.

Відмінна риса чутливих терміналів — велика кількість мітохондрій, наявність осміофільних ламелярних тілець та поліморфних везикул, хоча в цілому на ультраструктурному рівні елементи чутливої іннервації серця досліджені ще недостатньо.

Кардіальні вегетативні гангліі — спеціалізовані структури, що забезпечують передачу імпульсу до кардіоміоцитів. Кількість нейроцитів, що утворюють ганглії, варіює від одиничних до декількох сотень клітин. Гангліі найчастіше мають неправильну округлу форму й органоїдну будову. Кожен із них оточений тонкою сполучнотканинною капсулою, має строму, утворену відростками та тілами гліальних, шванніївських клітин та деякою кількістю сполучнотканинних елементів, а також свою регіональну «систему» кровопостачання і лімфовідтоку.

Нейрони кардіальних гангліїв відрізняє велике відрощате тіло. Дендрити значно збільшують сприймаючу поверхню клітини і розширюють її комунікаційні можливості, аксон забезпечує передачу імпульсу на інші нейрони чи еферентні клітини. В одних випадках відростки більш-менш рівномірно розподілені по всій поверхні нейроцита, в інших групуються біля одного з полюсів, надаючи клітинам зірчасту, овоїдну чи грушоподібну форму. Переважають мультиполярні клітини, проте у дрібних гангліях відзначають бі- та уніполярні нейрони.

Основні функції цих клітин — сприйняття, трансформація і передача нервових імпульсів — здійснюються за участю кінцевих і транзиторних синаптичних контактів на їх тілах і відростках. При цьому кількість холінергічних терміналів значно переважає над симпатичними, які виявляються лише у великих гангліях. У пресинаптичній частині аксона, що має вигляд варикозного розширення, утримуються дрібні мітохондрії,

синаптичні везикули, гранули глікогену, великі гранулярні пухирці. Часто подібні закінчення одночасно контактують із декількома дендритами нейроцитів. Високоспеціалізовані синаптичні контакти встановлюються не лише між нейроцитами, але між ними і малими гранулярними клітинами. Крім того, в серцевих гангліях існують також дендродендричні й дендросоматичні контакти несимпатичного походження.

Нервові клітини мають більші округлі ядра із двошаровою каріолемою, дифузно розподіленим малогранульованим хроматином і 1–2 досить великими ядерцями. Цитоспецифічна структура нервових клітин становить компактно розміщені ділянки гранулярного ендоплазматичного ретикулума у вигляді тілець Ніссля, що в поєднанні з наявністю добре розвиненого пластинчастого комплексу, численних гранул рибонуклеопротеїнів, які лежать вільно чи об'єднані у полісоми, свідчить про інтенсивність внутрішньоклітинних пластичних процесів.

Непрямою ознакою секреторної активності нервових клітин є наявність у них значної кількості гладких і облямованих мікровезикул, розміщених поруч із цистернами апарата Гольджі. Також в зоні перикаріона часто виявляють великі гранулярні пухирці, мультивезикулярні тільця, лізосоми. Мітохондрії численні, різноманітні за розмірами і формою, з рідкими короткими кристами, зануреними у слабкоосміофільний матрикс. Органели визначаються як у тілі, так і у відростках нейронів, де вони набувають подовженої форми і поздовжньої орієнтації крист. Плазмолема нервових клітин утворена типовою тришаровою цитомембраною з субплазмолемальними осміофільними зонами у проміжках між клітинами-сателітами, що їх оточують.

Гліальні клітини-сателіти значно дрібніші від нейронів, навколо яких вони розміщені. Їх багаті хроматином ядра мають неправильну форму, в цитоплазмі, крім стереотипного набору органел, міститься велика кількість філаментозних структур. Міжклітинні контакти часто укріплені десмосомами. Проміжки у шарі клітин-сателітів підвищують доступність нейронів для медіаторів, які виділяються варикозами холінергічних чи адренергічних нервових волокон і циркулюють у міжклітинних просторах гангліїв.

У просторах між компактно розміщеними нервовими клітинами перебувають їх дендрити і аксони, відростки нейронів з інших ділянок нервової системи і відростки шваннівських клітин і клітин-сателітів, утворюючи у сукупності так звану нейропіль гангліїв. Інтрагангліонарні нервові пучки, що іноді нараховують десятки аксонів, найчастіше не мають мієлінової оболонки, розмежовуються гліальними клітинами і тонкими прошарками сполучної тканини.

Важливою популяцією регуляторних клітин міокарда є малі гранулярні клітини (МГ-, МІФ- або SiF-), що значно поступаються за розмірами перед нейроцитами гангліїв. Кластери МГ-клітин, що інтенсивно флуоресціюють при гістохімічному тесті на катехоламіни, супроводжують ганглії всіх розмірів, розміщуються, як правило, в безпосередній близькості від обмінних мікросудин, але іноді поза останніми. В їх цитоплазмі виявляють численні везикули діаметром 100–200 нм з ізоосміофільною серцевиною, електронна щільність якої варіює залежно від концентрації катехоламінів, які синтезуються, депонуються і виділяються МГ-клітиною.

Поверхні суміжних МГ-клітин досить часто стикаються, утворюючи десмосомоподібні контакти. Вони перебувають в аферентних симпатичних зв'язках із холінергічними нервовими терміналями, а також формують еферентні синапси і впливають на постсинаптичну плазмолему нервової терміналі катехоламінами, які вивільняються з великих гранулярних пухирців. Як і нейрони, МГ-клітини і відростки їх плазмолеми досить щільно оточені гліальними елементами. В основному це тіла клітин-сателітів; у проміжках між ними перебуває лише базальна мембрана глії, що полегшує секреторну функцію МГ-клітин, дифузію медіатора, що виділяється ними і надходить у внутрішньоклітинне середовище і розміщені поруч капіляри з фенестрованим ендотелієм.

Серцеві ганглії рясно васкуляризовані. Густі термінальні розгалуження артеріол або посткапілярів утворюють навколо вузлів перигангліонарний футляр із численними різноспрямовано орієнтованими відгалуженнями, що відходять вглиб вузла і проходять повз нервові клітини чи утворюють навколо них петлі. Характерним компонентом гістогематичного бар'єра в кардіальних гангліях є клітини-сателіти, які оточують цитоспецифічні клітини ганглія, але іноді відсутні на невеликих ділянках мікросудини, що їх живить.

ПРОВІДНА СИСТЕМА СЕРЦЯ

Міокард передсердь і шлуночків, розділений фіброзними кільцями, синхронізується у своїй роботі провідною системою серця, єдиною для всіх його відділів (рис. 1.30).

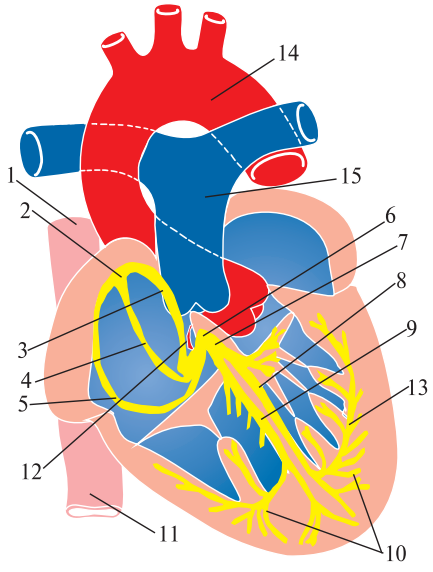


Рис. 1.30. *Схематичне зображення провідної системи серця: 1 — верхня порожниста вена; 2 — синусно-передсердний вузол; 3 — передній міжвузловий і міжпередсердний тракт Бахмана; 4 — середній міжвузловий тракт Венкебаха; 5 — задній міжвузловий тракт Горіла; 6 — передсердно-шлуночковий вузол; 7 — передсердно-шлуночковий пучок; 8 — ліва ніжка передсердно-шлуночкового пучка; 9 — права ніжка пучка Гіса; 10 — субендокардіальна сітка волокон Пуркіньє; 11 — нижня порожниста вена; 12 — коронарний синус; 13 — передня гілка лівої ніжки пучка Гіса; 14 — аорта; 15 — задній легеневий стовбур*

Структури, які генерують і передають імпульси до передсердних та вентрикулярних кардіоміоцитів, що регулюють та координують скоротну функцію серця, спеціалізовані й складні. Провідна система серця за своєю гістоструктурою і цитологічними характеристиками істотно відрізняється від інших відділів серця. Анатомічно провідна система включає синусно-передсердний і передсердно-шлуночковий вузли, міжвузлові та міжпередсердні провідні шляхи, передсердно-шлуночковий пучок (пучок Гіса) спеціалізованих м'язових клітин, що віддають ліву і праву ніжки, субендокардіальну сітку волокон Пуркіньє.

Синусно-передсердний вузол

Синусно-передсердний вузол розміщується з латерального боку над основою правого вушка в місці впадання верхньої порожнистої вени у праве передсердя, від ендокарда якого його відокремлює тонкий прошарок сполучної та м'язової тканини. Має форму сплощеного еліпса чи півмісяця, горизонтально розміщеного під епікардом правого передсердя. Довжина вузла 10–15 мм, висота — до 5мм, товщина — близько 1,5 мм. Візуально вузол мало відрізняється від міокарда, що його оточує, незважаючи на капсулоподібне скупчення сполучної тканини по периферії.

Тканина синусно-передсердного вузла майже на 30% складається з пучків колагенових фібрил, що переплітаються в різних напрямках, різної товщини з невеликою кількістю еластичних волокон та клітин сполучної тканини. Тонкі м'язові волокна із спеціалізованих клітин діаметром 3–4,5 мк розміщені безладно з нерівномірними проміжками, що заповнені інтерстицієм, мікросудинами, нервовими елементами, орієнтовані за окружністю судини лише поблизу центральної артерії, що живить вузол. По периферії вузол оточений значною кількістю фіброеластичної тканини з великою сіткою капілярів, тут же розміщені нервові ганглії, поодинокі гангліозні клітини і нервові волокна, що у великій кількості проникають у тканину вузла.

Синусно-передсердний вузол дає початок великій кількості шляхів, які проводять імпульси, що генеруються спеціалізованими клітинами. Від нього відходять латеральні пучки до правого вушка, нерідко — горизонтальний пучок до лівого вушка, задній горизонтальний пучок до лівого передсердя і устів легеневих вен, пучки до верхньої та нижньої порожнистої вени, медіальні пучки до міжвенозного м'язового пучка міокарда. Ці м'язові пучки провідної системи — факультативні анатомічні утворення, відсутність того чи іншого з них не має помітного впливу на роботу серцевого м'яза.

Міжвузлові шляхи проведення імпульсів

Найбільш функціонально значимі низхідні шляхи. Передній міжвузловий тракт, пучок Бахмана, бере початок від переднього краю синусно-передсердного вузла, проходить попереду і вліво від верхньої порожнистої вени в напрямку до лівого передсердя, прямуючи до рівня лівого вушка. Від пучка Бахмана відгалужується передній міжвузловий пучок, що далі самостійно продовжується в міжпередсердній перегородці до передсердно-шлуночкового вузла. Середній міжвузловий тракт, пучок Венкебаха, відходить від верхнього і заднього країв синусно-передсердного вузла. Проходить єдиним пучком позаду верхньої порожнистої вени, розділяючись потім на дві нерівні частини, менша з яких прямує до лівого передсердя, а основна продовжується по міжпередсердній перегородці до передсердно-шлуночкового вузла.

Задній міжвузловий тракт, пучок Тореля, виходить із заднього краю синусно-передсердного вузла. Він розглядається як основний шлях міжвузлового

проведення імпульсів, його волокна спрямовані по прикордонному гребінці, утворюють основну частку волокон євстахієвого гребеня, випливаючи далі до передсердно-шлуночкового вузла по міжпередсердній перегородці. Частина волокон перегородкової частини всіх трьох трактів переплітається в безпосередній близькості від передсердно-шлуночкового вузла, проникаючи в нього на різних рівнях. Окремі волокна міжпередсердних та міжвузлових трактів за структурою подібні до волокон Пуркіньє шлуночків, інші складаються зі звичайних передсердних кардіоміоцитів.

Передсердно-шлуночковий вузол

Передсердно-шлуночковий вузол зазвичай локалізований під ендокардом правого передсердя на правому фіброзному трикутнику в нижній частині міжпередсердної перегородки, над кріпленням септальної стулки правого AV-клапана і дещо попереду від устя коронарного синуса. Найчастіше овоїдної, веретеноподібної, дископодібної чи трикутної форми, його розміри варіюють у межах від 6x4x0,5 до 11x6x1 мм.

У структурі передсердно-шлуночкового вузла, як і в робочому міокарді, м'язовий компонент переважає над сполучною тканиною. На відміну від синусно-передсердного вузла, він є м'язовим утворенням із менш розвиненим сполучнотканинним скелетом. Тканина вузла ніби розмежована на дві частини артерією, що кровопостачає його, та пластинкою сполучної тканини, що з'єднує стінку цієї судини і фіброзне кільце. Від тканини правого передсердя вузол відокремлює прошарок жирової клітковини. Між передсердно-шлуночковим вузлом і устям коронарного синуса компактно розміщені численні парасимпатичні ганглії. У м'язових волокон товщиною до 5 мкм поздовжній, косий і поперечний напрямок. Тісно переплітаючись, вони утворюють лабіринти, що впливають на електрофізіологічні властивості тканини.

Пучок Гіса

Від передсердно-шлуночкового вузла відходять верхній, задній і передсердно-шлуночковий пучки Гіса, причому тільки останній виявляють у 100% спостережень. Границею між пучком Гіса, що відходить від передньої частини передсердно-шлуночкового вузла, є його звужена ділянка, що перфорує правий фіброзний трикутник у місці з'єднання з верхньою перетинчастою частиною міжшлуночкової перегородки. Довжина пучка коливається у межах 8–20 мм при ширині 2–3 мм, товщині 1,5–2 мм і корелює з формою серця.

За довжиною пучок Гіса складається з двох частин: короткої інтрафіброзної, що проходить крізь тканину правого фіброзного трикутника, і більш протяжної перегородкової, яка залягає в міжшлуночковій перегородці у вигляді сіруватоблідого тяжа, що з віком набуває жовтуватого відтінку у зв'язку з накопиченням жирової тканини. На поперечних розрізах м'язові волокна, що його складають, поділені сполучнотканинними прошарками на групи, консолідовані у вигляді неправильного трикутника чи фігури овоїдної форми. Передсердно-шлуночковий пучок Гіса по периметру оточений щільною фіброзною тканиною, розмір його клітин зростає в міру віддалення від вузла.

Під перетинчастою частиною, на рівні правого синуса аорти, пучок Гіса роздвоюється на дві ніжки, ніби «сідлаючи» гребінь м'язової ділянки міжшлуночкової перегородки. Більш потужня права ніжка, що зберігає вид пучка, проходить по правошлуночковій стороні міжшлуночкової перегородки, віддаючи гілки всім стінкам ПШ. У більшості випадків її вдається простежити до основи переднього сосочкового м'яза, і лише в окремих спостереженнях вона губиться вже на рівні середини міжшлуночкової перегородки.

Топографічно права ніжка пучка Гіса ділиться на верхню, що становить третину довжини до основи перегородкових сосочкових м'язів, середню — до перегородково-крайової трабекули, і нижню, розміщену в ній і в основі переднього сосочкового м'яза. Верхня частина цієї ніжки проходить субендокардіально, наступна — інтрамурально, а нижня знову повертається під ендокард. Нижня ділянка ніжки дає початок дистальним гілкам: переднім, що йдуть до передньої стінки шлуночка, заднім — до трабекул задньої стінки шлуночка, і латеральним, які прямують до правого краю серця.

Ліва ніжка передсердно-шлуночкового пучка з'являється під ендокардом лівого боку міжшлуночкової перегородки з-під задньонижнього краю перетинчастої частини перегородки між шлуночками на рівні синусів аорти. У лівій ніжці розрізняють стовбурну і розгалужену частини. Стовбурна розділяється на передню гілку, що йде до передньої стінки ЛШ і розміщеного на ній сосочкового м'яза, задня — до його задньої стінки і сосочкового м'яза. При поділі ніжки на більшу кількість гілок додаткові відгалуження прямують до верхівки серця.

На периферії вторинні гілки лівої ніжки розсипаються на більш дрібні пучки, які входять у трабекули і утворюють сіткоподібні зв'язки між собою. Пучкова будова менш компактної лівої ніжки і обох її гілок, що направляються до переднього і заднього сосочкових м'язів, як і її межа із тканиною робочо-

го міокарда, виражені значно слабше, ніж правої. Сполучнотканинний і судинний компонент у них виражений гірше, ніж в інших ділянках провідної системи. Клітини провідної системи утворюють під ендокардом розгалужену мережу, елементи якої розмежовуються сполучнотканинними прошарками, що включають судинні й нервові структури.

Структура клітинних елементів

Будова клітин провідної системи серця визначається їх функціональною спеціалізацією. В її неоднорідному клітинному складі за морфофункціональними ознаками виокремлюють три типи спеціалізованих кардіоміоцитів. *Клітини I типу — П-клітини*, типові нодальні або провідні пейсмейкерні — неправильної подовженої форми. Ці невеликі міоцити діаметром 5–10 нм, із світлою саркоплазмою і досить великим центрально розміщеним ядром віддають численні цитоплазматичні відростки, що звужуються до кінців і щільно переплітаються між собою. *П-клітини* утворюють невеликі групи — кластери, розмежовані елементами пухкої сполучної тканини. Кластери П-клітин оточені загальною базальною мембраною товщиною 100 нм, що глибоко проникає у міжклітинні щілини. Їх сарколема утворює численні кавеоли, а замість Т-системи — глибокі тунельні інвагінації, що визначаються не регулярно, діаметром 1–2 мкм, в які проникає інтерстицій та іноді — нервові елементи.

Контрактильний апарат П-клітин складається з рідких, хаотично перехрещених міофібрил або довільно орієнтованих вільно розміщених тонких і товстих протофібрил та їх пучків, нерідко в комплексі з полірибосомами. Тонкі міофібрили складаються з нещільно упакованих філаментів з невеликою кількістю саркомерів, диски яких виражені нечітко, Z-лінії неоднакової товщини, іноді переривчасті, а електронно-оптично щільна речовина часто виходить за межі міофібрил. Обсяг, який займають міофібрили в П-клітинах, становить не більше 25% такого у вентрикулярних кардіоміоцитах. Рідкі мітохондрії неоднакового розміру і форми із внутрішньою структурою, значно спрощеною порівняно з клітинами робочого міокарда, безладно розкидані у світлій саркоплазмі, яка оточує відносно велике ядро, розміщене в центральній зоні. Гранули глікогену нечисленні.

Незначно розвинений саркоплазматичний ретикулум розподілений переважно по периферії клітини, причому його термінальні цистерни іноді формують типові функціональні контакти з плазмолемою. У цитоплазмі містяться вільні гранули рибонуклеопротеїдів, елементи гранулярного ретикулума, комплексу Гольджі, лізосоми. Стабільність форми цих досить збіднених органелами клітин підтримують численні хаотично розміщені елементи цитоскелета — так звані проміжні філаменти діаметром близько 10 нм, що часто закінчуються у щільній речовині десмосом.

Клітини II типу — перехідні чи латентні пейсмейкери — неправильної подовженої відрощатої форми. Вони коротші, але товстіші робочих кардіоміцитів передсердь, часто містять два ядра. Сарколема перехідних клітин часто утворює глибокі інвагінації діаметром 0,12–0,16 мкм, покриті глікокаліксом, як і в Т-тубулах. Ці клітини багаті органелами і мають менше недиференційованої саркоплазми, ніж П-клітини, їх міофібрили орієнтовані вздовж довгої осі, товстіші і складаються з більшої кількості саркомерів, у яких маловиражені Н- і М-смужки. Мітохондрії, розміщені між міофібрилами, за своєю внутрішньою організацією наближаються до органел клітин робочого міокарда, кількість глікогену непостійна.

Кліти III типу подібні до клітин Пуркіньє — провідні міоцити, на поперечних зрізах на вигляд більш об'ємні, ніж інші кардіоміоцити. Їх довжина становить 20–40 мкм, діаметр — 20–50 мкм, утворені ними волокна мають більший поперечний переріз, ніж у робочому міокарді, але неоднакову товщину.

Клітини Пуркіньє відрізняє велика вільна від міофібрил перинуклеарна зона, заповнена світлою вакуолізованою саркоплазмою, велике округле ядро, або ядро, що нагадує прямокутник, з помірною концентрацією хроматину. Їх контрактильний апарат розвинений менше, а система пластичного забезпечення — краще, ніж у вентрикулярних кардіоміоцитах. Сарколема утворює численні кавеоли, подинокі, нерегулярно розміщені Т-тубули і глибокі, сягаючі аксіальної зони, клітини-тунелі діаметром до 1 мкм, покриті базальною мембраною.

Міофібрили, розміщені в субсарколемній зоні, іноді розгалужуються і анастомозують. Незважаючи на нечітку орієнтацію вздовж осі клітини, вони, як правило, закріплені в обох вставних дисках. Упакування міофіламентів у міофібрилах досить пухке, гексагональне розміщення товстих і тонких протофібрил не завжди витримується, в саркомерах маловиражені Н-смужки і мезофрагма, відзначається поліморфізм у структурі Z-ліній.

У саркоплазмі простежуються вільно завислі, розрізнені й зібрані в комплекси товсті й тонкі філаменти цитоскелета, пов'язані з полісомами, мікротрубочки, лептофібрили з періодом 140–170 нм, рибосоми і гранули глікогену, що нерідко заповнюють всю вільну саркоплазму. Нечисленні

елементи саркоплазматичного ретикулума розміщуються навколо міофібрил і під сарколемою, іноді утворюють субсарколемні цистерни. Мітохондрії помітно менші, ніж у робочих кардіоміоцитах, розміщені як вздовж міофібрил, так і перинуклеарно у вигляді невеликих скупчень. Тут же визначаються профілі гранулярного ретикулума, пластинчастого комплексу, лізосоми, облямовані везикули.

Загалом П-клітини провідної системи, що генерують імпульси, відрізняються найбільш низьким рівнем морфологічного диференціювання, що поступово підвищується в міру наближення до робочих кардіоміоцитів шлуночків, досягаючи тут максимального значення. Об'єднання різних типів клітини в єдину систему генерації та проведення імпульсу визначається необхідністю синхронізації цього процесу у всіх відділах серця.

Міоцити провідної системи серця мають не лише цитоморфологічні, але й імуно- та гістохімічні відмінності від клітин робочого міокарда. Всі міоцити провідної системи, за винятком П-клітин передсердно-синусного вузла, містять більше глікогену, наявного в них не лише у формі, що легко метаболізується, але й у вигляді більш стійкого комплексу з білками — десмоглікогену, що виконує пластичні функції. Активність гліколітичних ферментів і глікогенсинтетази у провідних кардіоміоцитах відносно вища, ніж ензимів циклу Кребса і дихального ланцюга, тоді як у робочих кардіоміоцитах це співвідношення має зворотний характер відповідно до вмісту мітохондрій. Внаслідок цього міоцити передсердно-шлуночкового вузла, пучка Гіса та інших відділів провідної системи більш стійкі до гіпоксії, ніж інший міокард, незважаючи на більш високу активність АТФази. У тканині провідної системи відзначається інтенсивна реакція на холінестеразу, відсутня в міокарді шлуночків, і значно вища активність лізосомальних гідролаз.

Розподіл міоцитів різних типів, характер і будова контактів клітин у різних відділах провідної системи визначається їх функціональною спеціалізацією. У серединній зоні синусно-передсердного вузла розміщені П-клітини, що найраніше активуються — пейсмейкери, що генерують імпульс. Його периферію займають перехідні клітини II типу, П-клітини контактують лише з ними. Перехідні клітини опосередковують проходження імпульсу до міоцитів передсердь, сповільнюючи його поширення. Контакти П-клітин малочисленні, мають спрощену будову і досить довільну локалізацію. Контакти в більшості випадків є простим зближенням плазмолеми суміжних клітин, що фіксуються поодинокими десмосомами. Цитологічний склад передсердно-шлуночкового вузла більш різноманітний. У ньому наявні клітини, за структурою дуже близькі до пейсмейкерних, краніодорсальну частину займають міоцити II типу, а дистальні відділи складаються з Пуркіньє-подібних провідних міоцитів III типу, що швидко проводять імпульс.

Деякі дослідники виокремлюють у складі вузла три зони, що відрізняються за морфологічними та електрофізіологічними характеристиками: AN, перехідну від передсердного міокарда до вузлової тканини, що складається в основному з перехідних клітин, і NH-зону, пограничну з пучком Гіса, що переважно формується поліморфними перехідними Пуркіньє-подібними клітинами.

Контакти перехідних міоцитів із типовими нодальними П-клітинами мають простішу будову, ніж їх з'єднання між собою, з передсердними робочими міоцитами або клітинами III типу. Міжклітинні стики утворюють лише невеликі й бідні на осміофільний матеріал проміжні зони, а десмосоми й мініатюрні нексуси відзначають досить рідко.

Міжклітинні контакти міоцитів III типу між собою і з навколишніми скорочувальними кардіоміоцитами організовані складніше і за своєю структурою ближче до характерних для робочого міокарда. Внаслідок більш впорядкованого розміщення міофібрил вони орієнтовані поперек довгої осі клітин і помітно рідше утворюються бічними поверхнями їх апікальних зон. Поперечно розміщені вставні диски відрізняє більша довжина добре виражених проміжних зон. Наявність протяжних нексусів при бічних контактах значно підвищує провідність цих м'язових волокон і полегшує передачу імпульсів на робочий міокард. Вставні диски між клітинами Пуркіньє іноді мають косе розташування або V-подібну форму. Подібна орієнтація і слабка звивистість проміжних зон відповідають більш примітивній будові їх вставних дисків порівняно з робочими клітинами.

КРОВОПОСТАЧАННЯ

Транспортно-трофічне забезпечення передсердних відділів провідної системи серця здійснюється значною мірою диференційовано від навколишнього міокарда. Синусно-передсердний вузол живлять одна чи дві судини, стінки яких мають будову типових інтрамуральних транспортних артерій III–IV порядку. Характерною ознакою вузла є непропорційно велика артерія, що забезпечує живлення, яка проходить по довгій осі через його середину. Вона є однією з перших гілок правої коронарної артерії або, рідше, відходить від проксимального сегмента огинаючої гілки ЛКА. Її подальші розгалуження на короткі проміжні ланки включають термінальні артерії, артеріоли, прекапіляри,

що дають початок густій сітці капілярів того ж типу, що і в міокарді, частка яких у тканині вузла більша у 2 рази, ніж в оточуючій його тканині правого передсердя. Їх стінка утворена 1–3 ендотеліоцитами, що лежать на базальній мембрані, в якій досить часто визначають перицити. Посткапіляри анастомозують перед злиттям у конусоподібні венули, що утворюють досить густу венозну сітку. Кровоносне русло синусно-передсердного вузла завершується двома групами дрібних інтраміокардіальних вен.

Кровопостачання передсердно-шлуночкового вузла найчастіше здійснюється гілкою ПКА, що відходить безпосередньо від неї чи від проксимального сегмента задньої міжшлуночкової артерії. Іноді вузол одержує кров із огинаючої гілки лівої коронарної артерії. Власна дрібна інтрамуральна артерія м'язового типу, що живить передсердно-шлуночковий вузол, послідовно розпадається на артеріоли діаметром 20–25 мкм. Прекапіляри, які віддають артеріоли, розміщуються під різними кутами щодо м'язових волокон, їх діаметр не перевищує 18 мкм. Капіляри діаметром близько 6 мкм формують густу тривимірну сітку з подовженими поліморфними осередками, петлі якої охоплюють по 1–2 м'язових волокна.

У деяких капілярах AV-вузла виявляють фенестри — невеликі локальні діафрагмоподібні стоншення периферичної зони ендотеліоцита, аж до злиття плазмолеми люмінальної та базальної поверхні клітини. Капілярна сітка завершується короткими широкими посткапілярами діаметром 20–22 мкм, що зливаються в поодинокі венули шириною 45 мкм, які розміщуються у сполучнотканинних прошарках між групами м'язових волокон, приймаючи численні притоки. Інші відділи провідної системи одержують живлення разом із оточуючою їх тканиною.

Іннервація

Провідна система серця іннервується більш інтенсивно порівняно з іншими ділянками міокарда. Найпотужніша іннервація характерна для її початкових відділів. Синусно-передсердний і передсердно-шлуночковий вузли кровопостачаються та іннервуються також більш інтенсивно, ніж інший міокард. У потужному нервовому сплетенні AV-пучка виділяють зовнішнє і глибоке нервові сплетення. Безм'якотні нервові волокна глибокого сплетення утворюють закінчення на м'язових волокнах AV-пучка. Терміналі, що мають вигляд маленьких кілець, вважаються моторними закінченнями.

Провідна система серця має власний гангліозний апарат, в ділянці AV-вузла розміщена значна кількість великих і дрібних нервових вузлів. Нервові клітини цих вузлів за морфологічними характеристиками можуть бути віднесені до системи блукаючого нерва. Аксони цих клітин закінчуються на м'язових волокнах пучка. В інтерцелюлярних сплетеннях вузлів провідної системи розгалуження одного м'якотного нервового нейрона контактують із декількома нервовими клітинами. М'якотне волокно у вузлах розпадається на тонкі нитки інтерцелюлярного сплетення, які закінчуються на тілі декількох нервових клітин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Анатомія людини (2006) Підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації: У 3 т. Т. 1. За ред. А.С. Головацького, В.Г. Черкасова. Нова книга, Вінниця, 365 с.
2. Атлас микроскопического и ультрамикроскопического строения клеток, тканей и органов (2004) Учеб. пособие для студентов мед. вузов. В.Г. Елисеев, Ю.И. Афанасьев, Е.Ф. Котовский, А.Н. Яцковский. Медицина, Москва, 447 с.
3. Атлас сканирующей электронной микроскопии клеток, тканей, органов (1987) Под ред. О.В. Волковой, В. А. Шахламова, А.А. Миронова. Медицина, Москва, 464 с.
4. Быков В.Л. (2000) Цитология и общая гистология. Сотис, Санкт-Петербург, 519 с.
5. Большакова Г.Б. (1991) Межтканевые взаимоотношения в развитии сердца. Наука, Москва, 88 с.
6. Воробьев В.П. (2003) Большой атлас анатомии человека. Харвест, Минск, 1312 с.
7. Гайворонский И.В. (2004) Нормальная анатомия человека. Учеб. для мед. вузов. 4-е изд. СпецЛит, Санкт-Петербург, Т. 1. 560 с.
8. Гайворонский И.В. (2004) Нормальная анатомия человека: Учеб. для мед. вузов. 4-е изд. СпецЛит, Санкт-Петербург, Т. 2. 424 с.
9. Гартнер Л.П. (2008) Цветной атлас гистологии. Л.П. Гартнер, Дж. Л. Хайатт; Под ред. В.П. Сапрыкина. Логосфера, Москва, 463 с.
10. Караганов Я.Л., Кердиваренко Н.В., Левин В.Н. (1982) Микроагиология. Под ред. В.В. Куприянова. Штиинца, Кишинев, 248 с.
11. Кузнецов С.Л. (2002) Атлас по гистологии, цитологии и эмбриологии. Учеб. пособие для студентов мед. вузов, мед. фак. ун-тов. С.Л. Кузнецов, Н.Н. Мушкамбаров, В.Л. Горячкина. Медицинское информационное агентство, Москва, 373 с.
12. Кузнецов С.Л. (2005) Гистология, цитология и эмбриология. Учеб. для мед. вузов. С.Л. Кузнецов, Н.Н. Мушкамбаров. МИА, Москва, 600 с.
13. Кульчицкий К.И., Роменский О.Ю. (1985) Сравнительная анатомия и эволюция кровеносных сосудов. Здоров'я, Киев, 176 с.
14. Куприянов В.В., Бородин Ю.И., Караганов Я.Л., Выренков Ю.Е. (1983) Микролимфология. Медицина, Москва, 288 с.
15. Луцик О.Д., Іванова А.Й., Кабак К.С., Чайковський Ю.Б. (2003) Гістологія людини. Підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. III–IV рівнів акредитації. Книга плюс, Киев, 592 с.
16. Микроморфология человека (2007) Учеб. пособие для студентов мед. вузов. Под ред. С.Ю. Масловского, Е.В. Мирошниченко. 3-е изд., испр. и доп. Ткани, Харьков, 126 с.
17. Михайлов С.С. (1987) Клиническая анатомия сердца. Медицина, Москва, 228 с.
18. Привес М.Г. (2005) Анатомия человека. Учеб. для рос. и иностр. студентов мед. вузов и факультетов. М.Г. Привес, Н.К. Лысенков, В.И. Бушкович. 12-е изд., перераб. и доп. Изд. дом СПбМАПО, Санкт-Петербург, 720 с.
19. Румянцев П.П. (1982) Кардиомиоциты в процессах репродукции, дифференцировок и регенерации. Ленинград, 288 с.
20. Самойлова С.Д. (1970) Анатомия кровеносных сосудов сердца. Под ред. А.П. Надеина. Медицина, Ленинград, 217 с.
21. Синев А.Ф., Крымский Л.Д. (1985) Хирургическая анатомия проводящей системы сердца. Медицина, Москва, 272 с.
22. Синельников Р.Д. (1958) Атлас анатомии человека. Т 2. Медгиз, Москва, 627 с.
23. Сосудистый эндотелий (1986) Под ред. В.В. Куприянова, И.И. Бобрика, Я.Л. Караганова. Здоров'я, Киев, 248 с.
24. Хэм А., Кормак Д. Гистология (1982) Пер с англ. Т. 2. Мир, Москва, 254 с.
25. Чайковский Ю.Б. (2006) Гістологія, цитологія та ембріологія. Атлас для самостійної роботи студентів. Луцьк.
26. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. (1984) Микроциркуляция. Медицина, Москва, 432 с.
27. Шаров В.Г., Иргашев Ш.Б. (1988) Ультраструктура сердца. Медицина, Ташкент, 242 с.
28. Шахламов В.А., Цамерян А.П. (1982) Очерки по ультрастуктурной организации сосудов лимфатической системы. Наука, Новосибирск, 120 с.
29. Grant J.C.B. (1956) An atlas of anatomy. J.C.B. Grant. 4-th ed. Williams and Wilkins, Baltimore, I–X, 800 p.

ГЛАВА 2 ■ ПОРУШЕННЯ КРОВООБІГУ

О.С. Гавриш

ВИДИ І ПРИЧИНИ ПОРУШЕНЬ КРОВООБІГУ.....67
Артеріальна гіперемія
Венозне повнокров'я
Ішемія
Інфаркт
Види інфаркту
Загальні закономірності формування і загоєння інфаркту
Особливості розвитку інфаркту в різних органах
Стаз крові
Тромбоз
ДВЗ-синдром
Емболія
Кровотеча
ЛІТЕРАТУРА.....94

ВИДИ І ПРИЧИНИ ПОРУШЕНЬ КРОВООБІГУ

Розлади кровообігу пов'язані зі змінами функції серця, артерій, мікросудин, вен, порушенням реологічних властивостей крові, проникності гістогематичного бар'єра або нейрогуморальної регуляції. Окремі ланки серцево-судинної системи функціонують у тісному взаємозв'язку, тому зміни, що виникають в одній із них, впливають на функцію всіх інших. При цьому можливі зміни тканинного метаболізму аж до ураження і загибелі клітин і стромальних структур. Порушення кровообігу можуть мати загальний характер, коли змінюється функція всієї кровоносної системи, або ж відноситися до окремих ділянок судинного русла. У морфологічній картині уражень, зумовлених розладами кро- і лімфообігу, поєднуються ознаки як загальні, так і зумовлені структурно-функціональними особливостями цієї тканини.

Загальні і місцеві порушення кровообігу, які відзначають при багатьох захворюваннях, ускладнюють їх перебіг. На сьогодні розрізняють наступні види порушень: артеріальне і венозне повнокров'я (гіперемія), ішемія, стаз крові, тромбоз, ДВЗ-синдром, емболія, інфаркт, кровотеча і крововилив.

АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРЕМІЯ

Артеріальна гіперемія — підвищене кровонаповнення тканини, зумовлене надмірним припливом артеріальної крові, може виникати в нормальних і патологічних умовах, мати загальний або місцевий характер, розвиватися в здоровому організмі або в умовах патології.

Загальна артеріальна гіперемія спостерігається при еритремії (збільшення кількості еритроцитів у крові) або при збільшенні всього ОЦК (плетора). Шкірні покриви таких хворих набувають вираженого червонуватого відтінку, а рівень АТ підвищується. Проте значно частіше артеріальна гіперемія обмежується яким-небудь конкретним регіоном. У фізіологічних умовах вона пов'язана з функцією судинозвужувальних і судинорозширювальних нервів або з дією фізичних факторів. Інтенсивність кровотоку в мікросудинах зростає у результаті збільшення просвіту периферичних артерій, що сприяє підтримці метаболічних процесів у тканині, що ними живиться. Гіперемія, пов'язана з посиленням функції органів, визначається як функціональна, або робоча.

Механізми розвитку артеріальної гіперемії в умовах патології більш різноманітні. У відповідності з причиною розрізняють ангіоневротичну (нейропаралітичну), колатеральну, постанемічну, вакатну, що виникає внаслідок артеріовенозної нориці, і запальну артеріальну гіперемію.

Ангіоневротична гіперемія пов'язана з порушенням співвідношення процесів збудження і гальмування у відділах вегетативної нервової системи, що регулюють тонус відповідних артерій. Домінування парасимпатичних впливів над симпатичними веде до дилатації артерій і переважання об'єму притоку крові над її відтоком по венозним судинам. Цей вид вазомоторної гіперемії може виникати рефлекторно, наприклад при психомоторних афектах, ушкодженні нервових провідників або сплетень, деяких інфекційних захворюваннях (грип, висипний тиф), для перебігу яких характерне ураження вузлів

симпатичної нервової системи. Органи, шкірні покриви, слизова оболонка при артеріальній гіперемії почервонілі, іноді припухлі, температура їх підвищена. Відчуття пульсації гіперемованого поля свідчить про поширення пульсової хвилі на периферичну сітку мікросудин. Зазвичай цей вид артеріальної гіперемії має швидкоминучий, транзиторний характер і не залишає слідів.

Колатеральна гіперемія розвивається при обмеженні прохідності магістрального артеріального стовбура, наприклад при його тромбозі, здавлюванні ззовні, ваді розвитку судини. У результаті притікаюча кров спрямовується в гілки, що відходять ще до перешкоди, переповнює і розширює їх. Формування обхідних шляхів-колатералей визначається темпами обтурації судини, кількістю попередньо існуючих анастомозів і ступенем розвитку чутливої іннервації по ходу судин, що забезпечує більш-менш повне і швидке розкриття колатеральних шляхів. Утворення колатералей стимулюється метаболітами, що надходять з ішемізованої тканини і чинять вазодилататорний ефект. Судинна мережа, що виявилась у зоні колатеральної гіперемії, поступово пристосовується і перебудовується. Відзначається посилення еластичного та аргірофільного каркаса, гіпертрофія і гіперплазія гладком'язових клітин стінки судин, що потрапили до неї. Колатеральна гіперемія є важливим компенсаторним механізмом, завдяки якому підтримується кровопостачання тканин при закритті основного артеріального стовбура.

Вакатна (від лат. vacuus — порожній) гіперемія є наслідком градієнта барометричного тиску між будь-якою ділянкою тіла або всім організмом і навколишнім середовищем. Прикладом місцевого артеріального повнокров'я такої природи є гіперемія шкіри, викликана за допомогою медичної банки. Загальну вакатну гіперемію відзначають при різкому зниженні тиску в навколишньому середовищі внаслідок швидкого підйому водолазів або кесонних робіт, розгерметизації висотних літальних апаратів. Різке розширення судин у цих умовах може призвести до повнокров'я слизових оболонок, кровотечі з носа й вух, крововиливів із тяжким ураженням внутрішніх органів.

Постанемічна гіперемія розвивається у тих випадках, коли відновлюється прохідність артерій, раніше частково або повністю виключених з кровотоку. Така ситуація буває при знятті хірургічної лігатури, видаленні пухлини або рідини, що здавлювали судину, реканалізації тромбованої або стенозованої артерії. Це може призводити до ішемізації інших органів, зокрема головного мозку, з розвитком непритомного стану (колапсу).

Гіперемія на ґрунті артеріовенозної нориці найчастіше є наслідком вогнепального поранення з ураженням артерії і вени та утворенням сполучення між ними. Артеріальна кров, що спрямовується по новому шляху у вену, підвищує температуру тканини, змінює процеси обміну, сприяє прискореному росту волосся на шкірі.

Запальна гіперемія — обов'язковий компонент запального процесу. В її основі лежить повнокров'я периферичних судин, пов'язане з порушенням процесів обміну і парезом судин. Посилений приплив крові до збудженої ділянки підвищує локальну температуру, а при ураженні шкіри або слизових оболонок фарбує їх у червоний колір. Гіперемія більш виражена у гострій фазі процесу і минає разом з його закінченням.

ВЕНОЗНЕ ПОВНОКРОВ'Я

Венозна (застійна, пасивна) гіперемія — патологічна зміна кровообігу, зумовлена утрудненим відтоком венозної крові при збереженні притоку її в тканини по відповідним артеріям. Венозне повнокров'я може бути загальним і місцевим, гострим і хронічним.

Гостра загальна венозна гіперемія виникає при СН, яка швидко розвивається, що може бути наслідком ІМ, токсично-інфекційних уражень серцевого м'яза, внаслідок чого втрачається здатність ефективно підтримувати загальну гемодинаміку або при ураженні мітрального або аортального клапана. Це призводить до переповнення кров'ю ємнісних судин. Швидкість кровотоку у венах і капілярах знижується, а тиск в них значно підвищується. Просвіти всіх мікросудин розширюються, а ті, що раніше не функціонували, розкриваються. У цих умовах максимально дилатуються дрібні вени, венули і венулярні відділи капілярів внаслідок відносно більшого підвищення тиску в дистальних відділах судинної мережі. Так як редукований гемоглобін венозної крові збіднений киснем, тканини відчувають гіпоксію. Проникність стінок мікросудин і розтяжність опорної сполучної тканини підвищуються, а об'єм тканинної рідини істотно збільшується.

Ознаками венозної гіперемії є зниження температури, синюшність (ціаноз) шкіри і слизових оболонок, що пов'язано із заповненням поверхнево розташованих судин кров'ю, що містить відновлений гемоглобін. Ціанотичне забарвлення більш помітне на периферичних частинах тіла — на губах, носі (акроціаноз), кінчиках пальців. У виражених випадках ціаноз поєднується з набряком жирової клітковини і водянкою порожнин. У тканинах відзначають

плазматичне просочування (плазморагія), набряк строми, сповільнення і зупинку кровотоку в мікросудинах, численні крововиливи діапедезного характеру. Внаслідок того, що при гострій венозній гіперемії порушується більшість основних функцій крові (транспортна, дихальна, трофічна, екскреторна, підтримка водного балансу тканини), у паренхіматозних органах виникають дистрофічні зміни і розсіяні дрібновогнищеві некрози. Швидко наростаючий застій крові в басейні магістральної вени веде до застійного геморагічного інфаркту — некрозу, що формується на фоні вираженого ціанозу, набряку і просочування тканини кров'ю. Такі інфаркти відзначають при закритті селезінкової, ниркової, брижових вен, тромбозі синусів мозкової оболонки або коронарного синуса.

Венозне повнокров'я проявляється неоднаково в різних органах залежно від архітектоніки судин. У легенях виявляють дилатацію і переповнення кров'ю капілярів, просочування фільтратом крові міжальвеолярних перегородок і заповнення ним значної частини альвеол (інтерстиціальний і альвеолярний набряк), діапедезний вихід еритроцитів. Гостра венозна гіперемія печінки характеризується збільшенням її об'єму. На розрізі тканина органа набуває темно-червоного кольору, стає вологою зі стертим малюнком.

Регургітація венозної крові із серця, що гостро виникає при його дисфункції, супроводжується не тільки повнокров'ям тканин, але й крововиливами в центральних зонах печінкових часточок. Нирки при гострому венозному повнокров'ї збільшуються в об'ємі, маса їх зростає від 250–300 до 400–500 г. Найбільше повнокров'я відзначається в мозковій речовині пірамідок, що пов'язано з внутрішньоорганним перерозподілом кровотоку. Дистрофічні зміни, що розвиваються на фоні набряку тканини нирок, максимально виражені у найбільш чутливих до гіпоксії проксимальних відділах канальцевої системи нефрону. Об'єм селезінки в умовах гострого венозного застою збільшується в 2,5 раза, що супроводжується різким напруженням її капсули, а маса досягає ⩾300 г. На розрізі з темно-червоної поверхні тканини селезінки рясно стікає кров. У серцевому м'язі відзначаються надмірне кровонаповнення інтрамуральних вен і мікросудин, капіляростази, набряк інтерстиція, дрібновогнищеві ураження м'язових волокон.

Іноді венозна гіперемія має активний характер. Це виявляють у зонах колатерального венозного повнокров'я, наприклад при обструкції великого венозного стовбура, цирозі печінки або шоку. В останньому випадку в печінці, селезінці, підшкірній жировій клітковині, венах ШКТ, тазової порожнини депонується до 40% усієї крові, що призводить до дефіциту наповнення порожнин серця і фібриляції шлуночків. У цілому досить швидко ліквідована гостра венозна гіперемія залишає незначні наслідки.

Хронічну загальну венозну гіперемію відзначають значно частіше, ніж гостру. Вона є наслідком ХСН, ускладнює багато захворювань з тривалим перебігом, які призводять до прогресуючого порушення функції серця: вроджені і набуті вади серця, кардіоміопатії, хронічна алкогольна інтоксикація, міокардити різного генезу, амілоїдоз серця, деякі системні ураження сполучної тканини, перикардит, хронічні запальні процеси у легенях дифузного характеру та ін. Основними причинами порушення насосної функції серця є:

1. Слабкість ураженого міокарда, скорочення якого не можуть забезпечити рівень внутрішньошлуночкового тиску, необхідного для переміщення крові, що притікає до серця, в артерії великого і малого кола кровообігу.

2. Декомпенсовані вади серця, коли енергія серцевого скорочення виявляється недостатньою для просування необхідної маси крові через звужені серцеві отвори або коли неповне змикання серцевих клапанів призводить до повернення частини крові в ретроградно розташовану камеру серця та венозні судини.

3. Обмеження ємності порожнин серця внаслідок масивного субендокардіального тромбозу (ендокардит Леффлера), фіброеластоза ендокарда, різкого потовщення стінки шлуночків і міжшлуночкової перегородки при субаортальному стенозі (ГКМП).

4. Неможливість достатнього розширення порожнин серця під час діастоли через скупчення значного об'єму рідини в порожнині перикарда або її облітерації і кальцинації.

5. Зменшення ОЦК і, як наслідок, недостатнє повернення крові до серця.

Тривалий венозний застій підтримує стан тканинної гіпоксії, що разом з гемодинамічними факторами порушує проникність гістогематичного бар'єра і призводить до повторних плазмо- і геморагій, стійкого набряку, дистрофії і мікронекрозам, що постійно повторюються. Внаслідок цього хронічна венозна гіперемія веде до атрофії паренхіматозних органів і прогресуючих склеротичних змін. Склерозування тканини зумовлене стимулюючим впливом хронічної гіпоксії на пластичні процеси в сполучній тканині. Новоутворення глікозаміногліканів і колагенових волокон призводить до поступового нарощуван-

ня маси та огрубінню строми органів, що витісняє паренхіматозні структури, які атрофуються в умовах гіпоксії. У фокусах мікронекрозу відбувається формування зірчастих рубчиків. Унаслідок прогресуючого характеру таких дифузних і дрібновогнищевих склеротичних змін розвивається ціанотична індурація (застійне ущільнення) органів і тканин. Органи стають щільнішими, збільшуються в розмірах, набувають характерного синюшно-темно-червоного кольору.

Венозний застій більш виражений у нижніх частинах тіла, найчастіше в нижніх кінцівках, а при тривалому дотриманні постільного режиму — в нижніх відділах легень. Це явище називають гіпостазом. Гіпостаз у нижніх кінцівках пов'язаний також із розширенням просвіту вен і недостатністю їх клапанів. Венозна гіперемія, що тривалий час утримується, супроводжується гіпертрофією м'язової оболонки вен. Переповнені кров'ю нерівномірно розширені вени часто стають звивистими, на них з'являються вузлуваті випинання — варикозні вузли. У шкірі виявляють ціаноз, набряк дерми та підшкірної клітковини, що доповнюється розростанням сполучної тканини, атрофічними змінами дерми та епідермісу.

У печінці хронічна венозна гіперемія супроводжується складною структурно-функціональною перебудовою гістоархітектоніки органа. Поряд зі збільшенням розмірів печінки, закругленням країв і напруженням капсули відзначається ущільнення тканини, на її розрізі з'являється малюнок, що нагадує мускатний горіх внаслідок чергування дрібних зон темно-червоного і сірувато-жовтого кольору. Темно-червоні ділянки відповідають серединним зонам печінкових часточок, де на місці центральних вен, відділів синусоїд, що до них прилягають і печінкових клітин, що лежать між ними, утворюються кров'яні озера, розташовуються елементи проліферуючої сполучної тканини.

На периферії печінкових часточок цитоплазма гепатоцитів набуває зернистого вигляду і містить безліч ліпідних крапельок, що надають тканині жовтуватий відтінок. Така нерівномірність фарбування тканини пояснюється особливостями кровопостачання органа і будовою печінкових часточок. У печінку надходить кров з двох джерел: портальної вени й печінкової артерії. Обидві судини, які послідовно діляться, на останок розгалужуються на капіляри, які проникають між балками з паренхіматозних клітин у печінкові часточки. Тут капіляри, що приносять артеріальну і венозну кров, зливаються, утворюючи синусоїдальні капіляри портальної системи, які впадають у центральну вену печінкової часточки. Центральна вена є дренажною системою, що несе кров у нижню порожнисту вену.

Внутрішньодолькові кровоносні капіляри — синусоїди — на всьому протязі покриті сплощеними ендотеліоцитами з незамкнутими міжклітинними щілинами і позбавлені базальної мембрани. Звернена до них поверхня гепатоцитів утворює численні мікроворсинки, що збільшують всмоктувальну поверхню клітин. Особливості будови стінок синусоїдів і зверненої до них плазмолеми гепатоцитів забезпечує вільний обмін між печінковою паренхімою та кров'ю. Гепатоцити і стінку мікросудини розділяє щілина — простір Діссе, що заповнений плазмою, у якій розміщені зірчасті ретикулоендотеліоцити. Підвищення тиску у венозній системі ретроградно поширюється від магістральних судин на печінкові, збірні та центральні вени, а потім і на синусоїди, викликаючи їх розширення. Проте останні дилатуються тільки в центральних і серединних відділах часточки, тому що ближче до її периферії збільшений венозний тиск врівноважується артеріальною кров'ю, що надходить у синусоїди з капілярів печінкової артерії.

Розширення мікросудин в центрі печінкової часточки супроводжується крововиливами, тоді як у зоні злиття синусоїдів і артеріальних капілярів відзначають тільки набряк. У цих умовах відбувається активування адвентиціальних фібробластів центральних і збірних вен, проліферація клітин синусоїдів, що набувають здатності активно продукувати склеропротеїни. Застій крові при хронічній венозній гіперемії порушує циркуляцію в лімфатичній системі, в судинах і капілярах якої накопичується багата білками та метаболітами лімфа. Утруднення лимфовідтоку і, отже, звільнення внутрішньотканинного середовища від надлишку рідини, що містить продукти тканинного обміну, потенціює гіпоксію і сприяє новоутворенню сполучної тканини в печінці та інших органах.

У міру прогресування процесу в печінці розростається сполучна тканина, що веде до склерозу центральних і збірних вен, портальних трактів, утворенню суцільної базальної мембрани в синусоїдах, вузликової гіперплазії збережених печінкових клітин. Така глибока перебудова судинного русла та стромально-паренхіматозних співвідношень, що супроводжується деформацією органа, визначається як мускатний (серцевий) цироз печінки.

У легенях хронічна венозна гіперемія призводить до так званої бурої індурації. Легені збільшуються в розмірах, їх тканина ущільнюється, набу-

ваючи на поверхні розрізу буруватого забарвлення. Посилюється малюнок міждолькових і міжсегментарних прошарків фіброзної строми, яка не містить капілярів, що пов'язано зі склерозом, зумовленим застоєм лімфи. Склерозовані міжсегментарні прошарки визначаються на рентгенограмі (лінії Керлі). У термінальній стадії процесу, коли розвивається інтерстиціальний і альвеолярний набряк, із поверхні розрізу легеневої тканини рясно стікає пініста рідина, змішана з темною венозною кров'ю. Буре забарвлення легень пов'язане з явищами гемосидерозу — накопичення буро-коричневого пігменту гемосидерину, що утворюється в макрофагах при численних діапедезних крововиливах, а ущільнення тканини являє собою наслідок прогресування фіброзу легеневої тканини.

Бура індурація легень відзначається при мітральній ваді серця, особливо при звуженні лівого AV-отвору, а також при поширеному кардіосклерозі. Їй передує ряд компенсаторно-пристосувальних реакцій з боку артеріального і венозного русла легень, спрямованих на попередження переповнення кров'ю капілярів і легеневих альвеол і порушення функції аерогематичного бар'єра. На початкових етапах процесу це досягається скороченням сфінктерів легеневих вен, що попереджає зворотний закид крові з правого передсердя в легеневі вени, а також заповненням депо великого кола кровообігу, що зменшує масу крові, яка притікає до ПШ серця. Потім виникає спазм дрібних легеневих вен. Паралельно через барорецептори розтягнутих кров'ю устів легеневих вен і лівого передсердя передається імпульс скорочення на артеріоли і дрібні гілки ЛА (веноартеріальний рефлекс Китаєва). Адаптивна веноартеріальна реакція веде до гіпертрофії м'язової оболонки легеневих вен і ЛА, які перебудовуються за типом замикаючих артерій.

Згодом гіпертрофія гладком'язових елементів стінки скорочених судин доповнюється явищами ангіосклерозу. Міоеластофіброз знижує реактивність артерій, артеріол і дрібних вен, обмежуючи їх здатність оберігати капіляри легень від різкого переповнення кров'ю. Настає декомпенсація легеневого кровообігу, і капіляри міжальвеолярних перегородок переповнюються кров'ю. Стінки розтягнутих капілярів вибухають в альвеоли, їх проникність підвищується. Плазма і еритроцити виходять у просвіти альвеол і в міжальвеолярний інтерстицій, еритроцити руйнуються і поглинаються макрофагами, що перетворюють гемоглобін у гемосидерин, який після розпаду макрофагів виявляється в легеневій тканині.

Білки плазми крові, продукти клітинного розпаду, гемосидерин надходять у лімфатичне русло легень, порушуючи його дренажну функцію. У результаті до розладів кровообігу поступово приєднується лімфостаз і лімфатичний набряк проміжної тканини легень. Наростаюча гіпоксія тканин активує фіброцити, які у великій кількості присутні в міжальвеолярних перегородках. Фіброцити трансформуються у фібробласти, довгі сплощені відростки яких проникають у заповнені набряковою рідиною щілини між кровоносними капілярами й стінкою альвеоли. Біля тіл відростків фібробластів із склеропротеїнів, що ними секретуються, формуються колагенові волокна. Склерозування стінок кровоносних судин, капілярів і міжальвеолярних перегородок разом із набряком ще більше погіршує умови газообміну. Залежно від ступеня і тривалості венозного застою явища склерозу і гемосидерозу в легенях набувають генералізованого характеру. Значні скупчення вільних пігментів гемосидерину та ферритину і навантажених ними сидерофагів виявляються не тільки в міжальвеолярних перегородках та альвеолах, але й по ходу лімфатичних судин і у лімфовузлах. Сідерофаги, що з'являються в мокротинні, визначають як «клітини серцевої вади».

Бура індурація легень призводить до прогресуючого погіршення гемодинаміки в малому колі кровообігу, погіршуючи перебіг основного захворювання.

Нирки при хронічному загальному венозному застої не тільки збільшуються в розмірах, але й ущільнюються, стають ціанотичними. Порушення кровообігу у великому колі призводить до спазму ниркових артеріол, що обмежує клубочкову фільтрацію. У результаті здатність нирок екскретувати натрій і воду знижується, а об'єм плазми крові і тканинної рідини в організмі збільшується, що ще більше погіршує кровообіг і тканинний обмін. На фоні застійного повнокров'я і розширення ниркових вен розвивається лімфостаз і набряк строми. Її набряк найбільш виражений у мозковому шарі, де основна речовина проміжної тканини особливо багата глікозаміногліканами. Клубочки також трохи збільшені і повнокровні. Позаклітинні простори в області тубулярних елементів нефрону розширені внаслідок набряку і вторинного порушення реабсорбції рідини. В умовах наростаючої гіпоксії виникає дистрофія епітелію канальців. На цій стадії

процесу можливе огрубіння базальної мембрани і розвиток склерозу, що призводить до альбумінурії.

Індурація **селезінки** при венозній гіперемії пов'язана із застоєм крові, набряком і склерозуванням строми, а також з відносною непідатливістю фіброзної капсули органа. При хронічній венозній гіперемії капсула селезінки напружена, потовщена, пульпа її ущільнена, поверхня зрізу тканини темно-коричнево-червоного кольору. Мікроскопічно виявляють розширення щілин пульпи та синусів, зумовлене повнокров'ям, збільшенням маси і огрубінням волокнистих структур строми.

В інших органах (ЦНС, ШКТ, ендокринні залози) венозне повнокров'я індукує описаний вище стереотипний комплекс змін: переповнення вен, ціаноз, порушення лімфовідтоку і набряк тканини, плазмо- і геморагії, дистрофічні зміни і ураження клітин паренхіми, прогресуюче склерозування строми.

Місцеве венозне повнокров'я виникає при утрудненні відтоку крові від будь-якої частини тіла або органа. До найбільш частих причин місцевого повнокров'я відносяться звуження і обтурація просвіту вени при тромбозі, хронічному запальному процесі в стінці судини, здавлюванні вени ззовні пухлинною, що розростається або рубцевою тканиною, а також накладення пов'язки, гіпсу, лігатури. Як і при загальному венозному застої, вени, що знаходяться дистальніше перешкоди, розширені, застійні ділянки тіла ціанотичні, температура їх знижена. В основі патологічних змін, що розвиваються безпосередньо в області регіонального венозного застою, лежать принципово ті ж закономірності і механізми, що описані вище. Так, мускатна печінка і її цироз можуть бути наслідком облітеруючого тромбофлебіту печінкових вен (синдром Бадда — Кіарі), а ціанотична індурація нирок або селезінки — тромбозу основної магістральної вени відповідного органа. Іноді місцеве венозне повнокров'я виникає внаслідок формування венозних колатералей, що вимагає значного часу і можливо тільки при поступовому обмеженні відтоку крові по вені. У тих ситуаціях, коли блокада венозного стовбура розвивається швидко, можливе використання тільки раніше існуючих шляхів відтоку крові.

Основними наслідками венозної гіперемії є розвиток циркуляторної гіпоксії, накопичення в інтерстиції білків і плазми, продуктів порушеного обміну та деструкції тканинних структур, які активують процеси фібрилогенезу і призводять до розвитку органосклерозу. Вторинні ускладнення, пов'язані із загальною і місцевою венозною гіперемією, — зниження функціональних можливостей органів, схильність до хронічних запальних процесів. При компенсаторному формуванні колатералей переповнені кров'ю вени різко розширюються, стінка їх стоншується. В умовах хронічного перебігу процесу поєднання атрофії і гіпертрофії гладком'язових елементів венозної стінки в сукупності з перебудовою її сполучнотканинного каркаса призводить до недостатності венозних клапанів, появи варикозних вузлів, а іноді і до небезпечних кровотеч. У нижніх кінцівках, у венах таза подібні зміни сприяють тромбоутворенню (флеботромбоз) і запаленню (флебіт), які часто поєднуються (тромбофлебіт). Прикладом компенсаторного венозного повнокров'я є колатералі, що утворюються при застої крові у воротній вені внаслідок цирозу печінки.

ІШЕМІЯ

Ішемією називають патологічний стан, зумовлений обмеженням припливу артеріальної крові. Незважаючи на різноманіття безпосередніх причин, що викликають ішемію, прийнято розрізняти наступні її види: ангіоспастичну, компресійну, пов'язану з перерозподілом крові.

Ангіоспастична (рефлекторна) ішемія зумовлюється порушенням вазомоторних центрів і судинозвужувальних нервів, а також дією гуморальних факторів, що циркулюють у крові або утворюються у судинній стінці. Велике значення в розвитку ангіоспастичної ішемії має стан судинного ендотелію, що продукує фактори як констрикції, так і розслаблення судинної стінки, а ураження ендотеліального моношару порушує судинну реакцію на гуморальні впливи. Неадекватне кровопостачання тканини може бути також пов'язане з порушенням розслаблення гладких м'язів артерій, що веде до їх тривалої констрикції.

Обтураційна ішемія — наслідок звуження або закриття просвіту артерії при запальному процесі (облітеруючий ендартеріїт), емболізації, утворенні масивної атеросклеротичної бляшки, тромбу. У механізмах обтураційної ішемії моментом, що сприяє процесу, є збільшення в'язкості крові внаслідок посиленої агрегації її формених елементів або підвищення її зсілості.

Компресійна ішемія розвивається при рубцюванні тканини, стисканні артерії джгутом, лігатурою, скупченням рідини, пухлиною, що розростається.

Ішемія в результаті перерозподілу крові виникає під впливом факторів, які викликають гіперемію в інших ділянках тіла. Наприклад, така причина сонливості після прийому їжі або непритомного стану внаслідок швидкого вида-

лення значного об'єму рідини або масивної пухлини з черевної порожнини. У цих випадках до раніше стиснених тканин і органів спрямовується велика маса крові з одночасним зменшенням кровотоку в судинах головного мозку, шкіри та інших ділянок тіла.

Морфологічні зміни в органах при ішемії виникають внаслідок порушення мікроциркуляції і розвитку гіпоксії. Макроскопічно органи зменшені в розмірах, гіпотермічні, в'ялі, зі зморщеною капсулою. Тканина на розрізі в зоні ішемії тьмяна, більш світла, ніж ділянки, що отримують артеріальну кров.

Залежно від інтенсивності ішемізації тканини, її чутливості до гіпоксії, тривалості останньої зміни можуть розвиватися або на рівні мікроструктур, або у вигляді грубих уражень аж до формування інфаркту. Макроскопічно виявляють компенсаторну дилатацію мікросудин, порушення кровотоку в них, підвищення судинної проникності, ознаки порушення обмінних процесів у паренхіматозних клітинах, деструктивні зміни різних елементів тканини. У стромі органів відзначають набряк, накопичення і перерозподіл глікозаміногліканів, гомогенізацію та руйнування аргірофільних і колагенових волокон.

Ішемія внаслідок спазму артерій зазвичай нетривала і ліквідується без істотних наслідків. У тих випадках, коли ангіоспазм стає затяжним, а тканинний метаболізм характеризується високою потребою в кисні (як наприклад у серцевому м'язі або головному мозку), розвивається інфаркт.

Найбільш часто до тяжких наслідків призводить обтураційна ішемія, що гостро виникає. Її наслідки залежать і від регіонарних особливостей тканини. Якщо відповідна ділянка багато васкуляризована і її кровопостачання здійснюється не однією магістральною судиною, а декількома артеріальними гілками, то передумови для розвитку ішемії зменшуються. Крім того, чим швидше розвивається ішемія, тим менше можливостей для реалізації компенсаторних механізмів, зокрема відкриття вже наявних колатералей і формування нових. При поступовому зменшенні прохідності судини можливості для відновлення кровопостачання тканини за колатералями істотно зростають і наслідки такої ішемії можуть бути незначні. Помірна ішемія, що зберігається тривалий час і не призводить до необоротних некротичних змін тканини, поступово призводить до атрофії паренхіми і склерозу.

ІНФАРКТ

Інфаркт — вогнище некрозу, що розвинулося внаслідок порушення кровообігу. Інфаркт називають також циркуляторним, або ангіогенним некрозом. Термін «інфаркт» (від лат. нафарширувати) був запропонований Вірховим для форми некрозу, при якій змертвіла ділянка тканини просочується кров'ю. Розміри та морфологічні особливості інфаркту визначаються калібром обтурованої судини, наявністю інших порушень кровообігу, на фоні яких він розвивається. При магістральному типі розгалуження артерії інфаркт за своїми контурами нагадує конус, вузька частина якого (вершина) звернена до воріт органа, а основа орієнтована на периферію, до зони термінального розгалуження внутрішньоорганних артерій. Інфаркти такої форми зазвичай виявляють у селезінці, нирці, легенях. В органах з переважанням розсіяного типу розгалуження артерії, наприклад у головному мозку, кишечнику, серці, територія, що постачається кров'ю цієї артерії, не утворює конусоподібних контурів, при цьому інфаркти не мають певної форми.

ВИДИ ІНФАРКТУ

Зона інфаркту може займати весь орган або більшу його частину (тотальний і субтотальный інфаркт) або виявлятися тільки під мікроскопом (мікроінфаркт). За макроскопічними ознаками розрізняють 3 види інфаркту: білий, білий з геморагічним вінчиком і червоний.

Білий (ішемічний) інфаркт формується при непрохідності магістрального артеріального стовбура і запустінні всього судинного русла в його басейні внаслідок недостатнього розвитку судинних анастомозів і колатералей. Найчастіше виявляють у селезінці, іноді в головному мозку, печінці. Зону некрозу добре видно при макроскопічному обстеженні приблизно через 24 год після порушення кровопостачання. Під мікроскопом тканина ущільнена, блідо-жовтого забарвлення, структура тканини не визначається, а утворюючі її елементи зливаються в гомогенну масу. По периферії зона інфаркту відмежовується запальним демаркаційним валом.

Білий інфаркт із геморагічним вінчиком виглядає як ділянка білувато-жовтого кольору, оточена темно-червоною зоною крововиливів. Такий інфаркт розвивається у випадках, коли компенсаторному включенню колатералей і реактивної артеріальної гіперемії судин периферичної зони передує ангіоспазм, що змінюється паралітичним розширенням. У результаті різке повнокров'я судин супроводжується явищами стазу крові і діапедезними крововиливами в некротизовану тканину. Білий інфаркт із геморагічним вінчиком розвивається в серці, селезінці, іноді в нирках.

Червоний (геморагічний) інфаркт зазвичай виявляють у легенях, що пов'язано з особливостями їх кровопостачання. Іноді геморагічний інфаркт виникає на фоні вираженої гіперемії в інших органах: кишечнику, головному мозку, нирках. При червоному інфаркті зона ішемії просочується кров'ю, набуває темно-червоного кольору і чітких меж. Цей ефект виникає, якщо слідом за перекриттям просвіту артерії периферичні судини змертвілої тканини переповнюються кров'ю, що надійшла по колатералям. При венозному застої ретроградне надходження крові з вен у зону ішемії також веде до просочування некротизованої тканини кров'ю.

Геморагічний інфаркт може розвиватися також у результаті вираженого венозного застою при швидкому припиненні відтоку крові по великих венозних стовбурах або одночасному вимиканні з кровотоку великої кількості дрібних вен. Венозні застійні інфаркти виявляють у селезінці при тромбозі вени, що відводить від неї кров, у головному мозку — при порушенні прохідності синусів твердої мозкової оболонки або яремних вен, у серці — при обтурації коронарного синуса тромботичними масами, у тканинах нижніх кінцівок — при перев'язці стегнової вени. Мікроскопічно у вогнищі геморагічного інфаркту відзначають маси гемолізованих еритроцитів, що інфільтрують некротизовану тканину.

Загальні закономірності формування і загоєння інфаркту

Стадія ішемії і некрозу. Розвитку інфаркту передує ішемія. Перші зміни, що зумовлені порушенням кровопостачання, визначаються порушенням тканинного дихання, компенсаторною активацією анаеробного гліколізу, швидким накопиченням метаболітів у клітинах у токсичних концентраціях. Недостатнє відтворення енергії і гістотоксичний ефект ішемії порушують електролітний гомеостаз клітин і пригнічують пластичні процеси, що призводить до прогресуючої дисоціації цитомембран, закислення внутрішньоклітинного середовища, денатурації білків, загибелі та руйнування клітин.

Мікроскопічно при ішемізації виявляють внутрішньоклітинний набряк або, навпаки, дегідратацію цитоплазматичного матриксу. Органели клітин набухають, їх мембрани гомогенізуються і фрагментуються, гранули лабільного глікогену зникають, визначається накопичення ліпідів у вигляді крапель внаслідок їх вивільнення з дисоціюючих фосфоліпідів цитомембран і порушення ліпідного обміну. В лізосомах накопичуються продукти внутрішньоклітинного розпаду. Відбуваються перерозподіл, конденсація або вимивання ядерного хроматину і руйнування ядерець, розплавлення цитоплазматичних рибосом та органел немембранної структури.

Гістохімічно і біохімічно в ішемізованій тканині визначається зниження рівня макроергічних фосфатів, активності окисно-відновних ферментів, нагромадження недоокислених метаболітів, порушення обміну електролітів, зменшення вмісту глікогену, РНК і ДНК, а згодом — накопичення продуктів розпаду стромальних структур. На некротичній стадії інфаркту при мікроскопічному дослідженні ядра клітин не фарбуються, всі структурні елементи тканини зливаються в однорідну масу.

Стадія репаративних змін настає після формування некрозу. По периферії інфаркту завжди існує зона дистрофічних змін і реактивного запалення — так званий демаркаційний вал. Мікроскопічно запальна реакція відзначається вже через декілька годин, а максимум її розвитку доводиться на 3-тю–5-ту добу. Запалення в зоні демаркаційного валу супроводжується виходом формених елементів крові з капілярів. Поступово некротичні маси частково розплавляються під дією протеолітичних ферментів, що вивільнюються з нейтрофільних лейкоцитів, частково піддаються фагоцитозу або резорбуються лімфатичною системою і виводяться її судинами.

Організація зони некрозу — заміщення некротичних мас сполучною тканиною, що вростає з боку демаркаційного валу й до 7–10-ї доби трансформується в грануляційну (юну) сполучну тканину, а згодом дозріває в рубцеву.

Особливості розвитку інфаркту в різних органах

Морфологія інфаркту багато в чому залежить від органної архітектоніки судинної системи. У клінічній практиці найчастіше визначають інфаркт серця (міокарда), головного мозку, кишечнику, легень, нирок і селезінки. Час, необхідний для розвитку інфаркту в різних органах, неоднаковий і залежить від функціональних енерговитрат та філогенетично сформованого метаболізму, що визначає потреби тканини в забезпеченні киснем.

Для розвитку **ІМ** досить повного припинення його кровопостачання на 20–25 хв, проте ішемія тривалістю 5 хв уже призводить до загибелі окремих м'язових клітин. У реальному житті формування інфаркту серцевого м'яза потребує дещо більшого проміжку часу, тому що

в зоні ішемії завжди частково зберігається кровотік по судинним анастомозам і колатералям. Він недостатній для того, щоб повністю запобігти некрозу, але дещо збільшує період його розвитку і обмежує розміри.

Інфаркт зазвичай локалізується в ЛШ, найчастіше в передній стінці. За типом це білий інфаркт із геморагічним вінчиком, що має неправильну форму. Залежно від обсягу та локалізації ураженої тканини міокарда розрізняють дрібно- і великовогнищевий, субепікардіальний, інтрамуральний, субендокардіальний і трансмуральний ІМ, що охоплює всі шари серцевої стінки. В зоні переходу інфаркту на епікард або ендокард розвивається реактивне запалення, яке в першому випадку призводить до фіброзного перикардиту (випіт у порожнину перикарда плазми крові, збагаченої фібрином, і утворення фібринозних нашарувань на епікарді), у другому — до тромбоендокардиту (пристіночний тромбоз відповідно до зони інфаркту).

Формування ІМ починається з ішемічної стадії. Поряд із прогресуючим порушенням метаболізму й дезінтеграцією клітинних мембран відзначають фрагментацію, розтягнення і дезінтеграцію міофібрил кардіоміоцитів. У результаті знижується активність внутрішньоклітинних ензимів, змінюється характер фарбування клітин при використанні основних або кислотних гістологічних барвників, порушується здатність клітин до променезаломлювання в поляризованому світлі і люмінесцентно-мікроскопічні властивості. Ці явища використовують для ранньої діагностики метаболічних та ішемічних ушкоджень серця.

Гістологічні ознаки загибелі клітин — зморщування, набряк і руйнування клітинного ядра, зникнення поздовжньої і поперечної смугастості; гомогенізацію саркоплазми виявляють через 12 год (рис. 2.1).

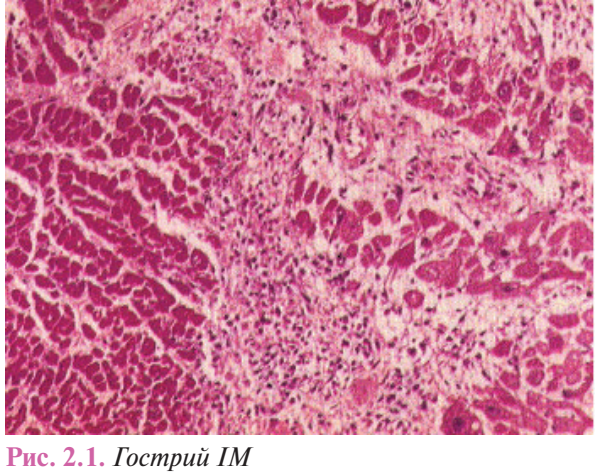


Рис. 2.1. *Гострий ІМ*

Паралельно з деструктивними змінами робочих клітин міокарда відбувається судинно-тканинна реакція, що характеризується спазмуванням і паретичною дилатацією інтрамуральних артерій та артеріол, плазматичним просочуванням і підвищенням проникності їх стінок, а також порушенням мікроциркуляції з внутрішньосудинною агрегацією еритроцитів, набряком інтерстицію.

При розвитку некрозу кровотік у некротичній зоні припиняється, а в периінфарктній збільшується. Поряд з діапедезними крововиливами в ній відбувається екстравазація лейкоцитів і формується лейкоцитарний вал. У товщі некротичної зони навколо збережених судин іноді виявляють острівці життєздатної тканини, по периферії яких визначають такі ж явища, як і в зоні навколо інфаркту.

Протягом перших 18–24 год від початку патологічного процесу міокард у басейні ураженої артерії відрізняється блідістю на фоні підкреслено нерівномірного кровонаповнення навколишньої тканини. У кінці 1-ї доби ділянка некрозу стає помітна макроскопічно. У зв'язку з безперервною діяльністю серця, високою активністю ферментів, що виділяються з лейкоцитів, на 3-тю–5-ту добу починається розм'якшення (міомаляція) загиблої тканини. Поступове розсмоктування (резорбція) некротизованої маси здійснюється при активній участі мікрофагальних клітин, які з'являються на 4-й день ззовні від лейкоцитарного валу.

Фібропластична реакція інтерстицію також виникає на 4–5-ту добу, а перші волокнисті елементи новоствореної сполучної тканини в зоні інфаркту з'являються ще через 3 доби. Протягом наступного тижня зона некрозу являє собою м'язові волокна, що розпадаються, просочені набряковою рідиною та інфільтровані лейкоцитами, що розпадаються. По її периферії і навколо периваскулярних острівців збереженого міокарда відбувається новоутворення сполучної тканини.

Процес організації триває 2–2,5 міс. У подальшому сполучна тканина, що утворилася на місці некротичних мас, ущільнюється, її судини спустошуються і облітеруються, на місці некрозу утворюється рубець (рис. 2.2).

Провідна система серця більш стійка до гіпоксії порівняно з робочим міокардом і здатна довше зберігатися в зонах ішемії, що важливо для відновлення ритмічної роботи серця після екстреної інвазивної антиішемічної терапії.

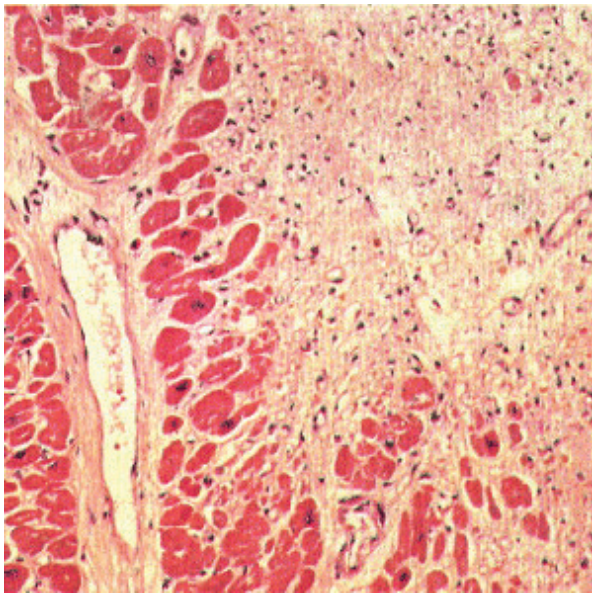


Рис. 2.2. *Постінфарктний кардіосклероз*

У нирках зазвичай розвивається білий інфаркт із геморагічним вінчиком. Внаслідок хорошого розвитку судинних анастомозів і колатералей інфаркт виникає тільки при порушеннях прохідності судин більшого калібру, ніж долькова артерія. Характерне розміщення інфаркту — передня латеральна поверхня органа, тому що в цій зоні ниркові артерії розгалужуються не за магістральним, а за розсіяним типом, при якому міжсудинні колатералі виражені значно слабше. Зазвичай інфаркт нирки нагадує за формою конус, повернений основою до капсули, верхівкою до ниркової балії. Однак іноді процес обмежується тільки корою, не зачіпаючи пірамідки, і ураження наближається за формою до квадрата.

Інфаркт нирки часто супроводжується гематурією внаслідок потрапляння крові в сечові канальці при розриві дрібних судин. Ішемічна стадія інфаркту нирки розвивається за загальними закономірностями. Некроз усіх структур ниркової паренхіми настає через 24 год, проте ураження епітелію ниркових канальців виникає значно раніше. Так, уже через 6 год відзначається загибель епітелію звивистих, а через 12 год — прямих канальців нефрону. До цього ж часу по периферії інфаркту розвивається реактивне запалення, що досягає свого максимуму приблизно до 3-ї доби процесу.

Формування демаркаційної зони супроводжується порушеннями кровотоку в мікросудинах, явищами набряку, плазморагіями та діапедезними крововиливами, активною міграцією лейкоцитів. Це призводить через добу до утворення периферичної геморагічної зони інфаркту та лейкоцитарного валу. Приблизно з цього ж часу з'являються макрофаги і починається процес резорбції некротичних мас. На 7-му добу деструктивно-резорбтивні процеси поєднуються з чітко вираженими явищами організації, що через кілька тижнів завершується утворенням щільного сполучнотканинного рубця, рідше — кісти.

У селезінці звичайний морфологічний тип інфаркту — білий (ішемічний). В умовах вираженого венозного застою інфаркт селезінки може бути геморагічним, який набуває протягом декількох діб сірого або білого забарвлення. Ішемічний інфаркт селезінки конічної форми, блідо-жовтого забарвлення. На поверхні капсули органа в області широкої частини цього конуса, а також на межі зони інфаркту розвиваються реактивне запалення, процеси лізису, резорбції та організації некротичних мас. Безпосередньо в зоні некрозу спочатку руйнується червона пульпа, потім фолікули і трабекули. Організація інфаркту здійснюється за загальними закономірностях. Дозрівання постінфарктного рубця супроводжується деформуванням селезінки.

Інфаркт головного мозку в 85–90% випадків є білим, в інших — червоним або змішаного характеру. Білий інфаркт може вражати будь-які відділи мозку. Спочатку це нечітко відмежована ділянка в'ялої або крихкої консистенції сіро-червоного кольору, зі стертим природним малюнком базальних вузлів або кори головного мозку. Геморагічні інфаркти у вигляді невеликих вогнищ червоного кольору локалізуються переважно в межах скупчень сірої речовини, найчастіше в корі. Змішані інфаркти складаються з білих і червоних ділянок, причому останні розташовуються в сірій речовині.

Топографія різних морфологічних типів інфарктів мозку визначена особливостями кровопостачання його різних ділянок. Найчастіше вони виникають у басейні середньої мозкової артерії, рідше — скелетних і базилярних артерій. Геморагічні інфаркти формуються в добре васкуляризованих зонах — скупченнях сірої речовини або в корі головного мозку.

Розвиток інфаркту головного мозку включає ішемічну та некротичну стадії. Ішемічна стадія характеризується дистрофічними змінами нервової тканини, крововиливами і деструкцією клітинних мембран з необоротною дезорганізацією обмінних процесів і електролітного гомеостазу нервових клітин. При мікроскопічному дослідженні визначають лізис глибок базофільної речовини, просвітління цитоплазми, гіперхроматоз і дефор-

мацію ядра. У результаті нервові клітини та їх ядра набувають кутастої форми, а цитоплазма гомогенізується, втрачає базофільні включення і просвітлюється. Порушення циркуляції крові в мікросудинах поєднується з перицелюлярним набряком — появою світлого проміжку між капілярною стінкою або тілом нейрона і навколишньою тканиною. Навколо капілярів відзначають набряк відростків гліальних клітин, що їх оточують.

Некротична стадія інфаркту — стадія наростаючого аутоліза ішемізованої тканини мозку. Загибелі нейронів передує їх різке просвітління або ущільнення і перетворення в пікноморфні (ущільнені дегідратовані) клітини, а потім і в гомогенну безструктурну масу. Разом з нейроцитами в деструктивні зміни залучаються і клітини глії. З дрібних судин відбуваються діапедезні крововиливи, невеликі і поодинокі у вогнищах білого інфаркту, численні і такі, що зливаються між собою при геморагічному інфаркті.

До початку 2-ї доби починається резорбція некротизованої нервової тканини. На межі з вогнищем ішемічного ураження накопичуються лейкоцити. Разом з ними в зону некрозу проникають численні активовані астроцити і з'являються зернисті кулі з ліпідними включеннями. Частина астроцитів втрачає цитоплазматичні відростки, в їх цитоплазмі виявляються численні фібрили, що набувають здатності до утворення волокнистих структур. Навколо вогнища некрозу починається новоутворення судин, капілярів і судинних петель.

В організації некротичних мас беруть участь як гліальні, так і сполучнотканинні клітини — фібробласти. Проте в кінцевій стадії процесу при невеликих розмірах інфаркту продукти мезодермальної проліферації повністю витісняються гліоволокнистими структурами, що утворюють рубець. У великих вогнищах серединна зона інфаркту, що організувався, залишається сполучнотканинною, а в центрі рубця, що сформувався, утворюється одна або кілька порожнин, ззовні оточених розростаннями глії.

Інфаркт легень, як правило, має геморагічний характер, причиною чого є подвійне кровопостачання легень і венозний застій. Кров попадає в легені як по бронхіальним артеріям, що входять в систему великого кола кровообігу, так і по артеріям малого кола кровообігу. Між ЛА і бронхіальними артеріями існують численні анастомози, які мають будову артерій замикаючого типу і у звичайних умовах не функціонують. При обтурації досить великої гілки ЛА в її басейн під великим тиском спрямовується кров з бронхіальних артерій по анастомозам, що відкрилися рефлекторно. Легеневі капіляри, що переповняються кров'ю, різко дилатуються, їх стінки розриваються, кров виливається в інтерстицій альвеолярних перегородок і порожнини альвеол, що імбібує відповідну ділянку тканини. Завдяки автономному артеріальному кровопостачанню бронхи в зоні інфаркту зберігають життєздатність. Нерідко геморагічний інфаркт у легені розвивається на фоні хронічної венозної гіперемії, так як підвищення тиску у великих венах сприяє ретроградному надходженню крові в зону інфаркту.

Інфаркт найчастіше розвивається в периферичних зонах середніх і нижніх відділів легень. При цьому макроскопічно виявляють вогнища більш щільної консистенції, ніж навколишня тканина, конусоподібної форми, основою повернені до плеври, на якій з'являється фібринозний наліт і гіперемія внаслідок реактивного запалення. На розрізі некротизована тканина темно-червоного кольору, злегка зерниста, вибухає над поверхнею.

У 1-шу добу в зоні інфаркту мікроскопічно визначаються набряк і крововиливи у вигляді скупчень частково гемолізованих еритроцитів в інтерстиціальній тканині, в просвітах альвеол і дрібних бронхів, що супроводжується кровохарканням. Потім приєднуються ознаки некрозу стінок альвеол, накопичуються сідерофаги. На 3-тю–4-ту добу інфаркт являє собою гомогенізовану масу із зруйнованих еритроцитів, на фоні яких видно сліди некротизованих альвеолярних перегородок. Розплавлення некротизованої тканини і крові, що вилилася, їх резорбція і організація починаються з периферії і від збережених периваскулярних і перибронхіальних зон. Через 2–8 міс на місці інфаркту залишається рубець або кіста.

Білий інфаркт у легені виявляють рідко. Виникає при порушенні кровотоку в бронхіальних артеріях на фоні утруднення капілярного кровотоку, наприклад внаслідок стискання внутрішньоальвеолярним ексудатом або при ущільненні (гепатизації) легеневої тканини, зумовленого пневмонією.

У кишечнику інфаркт розвивається за типом геморагічного. Найбільш характерна локалізація — басейн верхньої брижової артерії, що у зв'язку з великою довжиною частіше піддається обструкції. Макроскопічно інфаркт кишки має вигляд темно-червоної ділянки, що досить чітко відмежований від неураженого кишечнику. Серозна оболонка в області інфаркту кишки стає тьмяною, на ній з'являються фібринозні наша-

рування. Стінка кишки потовщена, слизова оболонка синюшна.

Некротичні і реактивні зміни в ішемізованому сегменті кишечнику розвиваються швидко. Через 15–20 хв після припинення кровопостачання в його стінці виявляють виражені мікроциркуляторні порушення: тотальний набряк тканини, уповільнення і припинення руху крові в різко розширених повнокровних капілярах і венулах, численні крововиливи. Через 30 хв у набряклій стромі слизової оболонки кишки з'являються лейкоцити, лімфоцити, розвивається макрофагальна реакція. Протягом 1–1,5 год у стінці кишки відбувається некроз, що починається з виразки її слизової оболонки.

У сітківці ока інфаркт має характер білого, який в умовах венозного застою трансформується в геморагічний. Ділянка ураженої тканини у вигляді конуса повернена верхівкою до зорового диска, зазвичай локалізується в скроневому сегменті. Мікроскопічно виявляють деструкцію внутрішніх шарів сітківки, гангліозних клітин і нервових волокон на фоні порушення мікроциркуляції, набряку та крововиливів.

Дуже рідко відзначають інфаркти в печінці, м'язах, кістках.

Наслідки інфаркту надзвичайно значимі для організму. Так, ураження *при ІМ* >30% тканини ЛШ супроводжується розвитком гострої СН із зупинкою серця. Ураження провідної системи серця при формуванні некрозу зумовлює тяжкі порушення ритму. При великому трансмуральному інфаркті іноді відбувається вибухання некротизованої ділянки серцевої стінки та її стоншення — розвивається гостра аневризма серця. У деяких випадках десинхронізація процесів міомаляції, резорбції некротичних мас і організації зони інфаркту призводить до розриву аневризми, заповнення порожнини перикарда кров'ю і летального результату. У результаті ІМ можуть виникати розриви міжшлуночкової перегородки, відрив папілярних м'язів, що також призводить до серйозних наслідків. У більш віддалені строки велика рубцева зона, змінюючи геометрію скорочення серця та внутрішньосерцеву гемодинаміку, сприяє розвитку ХСН і загальної венозної гіперемії.

Інфаркт *головного мозку* супроводжується його набряком, розладом мікроциркуляції та метаболічними порушеннями як у безпосередній близькості від вогнища ураження, так і у віддалених ділянках. Результат інфаркту визначається його розмірами, локалізацією і темпами розвитку патологічного процесу. Смерть таких хворих може бути зумовлена як самим вогнищем ураження в головному мозку, так і причинами, безпосередньо з ним не пов'язаними. Нерідко при повільному формуванні інфаркту хворі помирають не від деструктивних змін, що стосуються життєво важливих центрів головного мозку, а внаслідок СН, пневмонії та іншої патології, що приєднується і ускладнює перебіг інфаркту. Серйозним ускладненням інфаркту головного мозку є крововилив у розм'якшену тканину. Як і набряк мозку, так і збільшення його обсягу внаслідок відновлення кровотоку по судинам у зоні ішемії можуть викликати дислокацію та защемлення стовбура мозку. При успішному результаті на місці інфаркту формується рубець або кіста з більш-менш значними порушеннями функції ЦНС.

Інфаркт *кишечнику* вимагає обов'язкового хірургічного втручання, тому що кінцевою фазою його розвитку є гангрена із проривом кишкової стінки. Потрапляння вмісту кишечнику в черевну порожнину спричиняє розвиток перитоніту. Причиною перитоніту може стати також інфаркт селезінки, що зазвичай закінчується формуванням грубого рубця, який деформує орган.

Інфаркт *легені* зазвичай не несе безпосередньої загрози життю хворого. Проте його перебіг може ускладнитися постінфарктною пневмонією, нагноєнням і поширенням запального процесу на плевру з розвитком пневмотораксу та гангрени легені. Однією з найбільш характерних причин нагноєння інфаркту є попадання в судину гнійного ембола. Це викликає гнійне розплавлення тканини легені та утворення абсцесу на місці інфаркту.

При інфаркті *нирок*, що зазвичай загоюється рубцюванням відповідної ділянки, загрожуючі життю ускладнення виникають при нагноєнні або при великих ураженнях, особливо при симетричних некрозах коркового шару, наслідком яких може бути ГНН.

СТАЗ КРОВІ

Етіологія і патогенез. Стаз (від лат. зупинка) — місцеве припинення течії крові в мікроциркуляторному руслі, головним чином у капілярах, посткапілярах і венулах. Повній зупинці кровотоку в мікросудинах передує його різке уповільнення, що визначається як передстаз. Механізмами стазу крові є зменшення різниці тиску між проксимальними і дистальними відділами мікросудин і підвищення опору в мікросудинах. Залежно від причини розрізняють ішемічний, застійний і справжній капілярний стаз крові.

Зменшення артеріолярно-венулярного градієнта тиску крові призводить до уповільнення кровотоку в мікроциркуляторному руслі і розвитку ішемічного стазу. В основі зменшення артеріолярно-венулярного градієнта тиску можуть лежати також венозна гіперемія та підвищення тиску у венулярному сегменті мікрогемоциркуляторного русла. Справжній капілярний стаз пов'язаний з первинним підвищенням опору кровотоку в мікросудинах внаслідок порушення реологічних властивостей крові та появи перешкод у їх просвітах.

Реологічні властивості крові — в'язкість і плинність у мікросудинах визначаються головним чином агрегаційною здатністю її формених елементів, насамперед еритроцитів, здатних злипатися з утворенням «монетних стовпчиків» і поліморфних конгломератів (рис. 2.3).

Рис. 2.3. *Агрегація еритроцитів у кровоносній мікросудині міокарда*

Агрегації еритроцитів сприяють фактори, що підвищують проникність судинної стінки. Вихід у тканину рідини та дрібнодисперсних альбумінів підвищує концентрацію глобулінів і фібриногену в плазмі крові, а також полегшує надходження у венулярні відділи продуктів порушеного метаболізму і біологічно активних речовин із тканин. Агрегація еритроцитів посилюється при зниженні поверхневого потенціалу їх цитолеми і при уповільненні швидкості руху крові в капілярах.

Морфологічна картина. Гістологічно стаз проявляється наявністю розширених мікросудин, заповнених однорідною масою з формених елементів крові, що злиплися. Проте на електронограмах еритроцити ще якийсь час зберігають чіткі контури (див. рис. 2.3), а згодом границі між ними стираються внаслідок гемолізу і процесів згортання крові. Це пояснює оборотність змін при нетривалій зупинці крові в мікросудинах, тоді як стійкий стаз призводить до утворення гіалінових тромбів.

Результати. Стаз крові — явище неспецифічне і виникає під впливом причин загального та місцевого характеру — при патологічних процесах, що супроводжуються інтоксикацією і порушенням кровообігу, при фізичних (термічних, променевих, вібраційних), хімічних (кислоти, луги), біологічних (переливання несумісної групи крові) впливах. Минущі стази, особливо в тканинах, малочутливих до гіпоксії, можуть завершуватися без яких-небудь істотних наслідків. При відстроченому завершенні стазу, коли приплив артеріальної крові відновлюється, але ще зберігається гіпоксія тканин і судин, виникають численні крововиливи шляхом діапедезу і розриву мікросудин. Результатом стазу крові, що тривалий час зберігається в тканинах з високим споживанням кисню, є некробіоз і некроз.

ТРОМБОЗ

Тромбозом (від грецького trombosis — згортання) називають прижиттєве порушення природного стану крові в просвітах судин або в порожнинах серця з утворенням згустку, який називається тромбом. В основі тромбозу лежить фізіологічна здатність крові до згортання (гемостазу) при ушкодженні судинної стінки, що є найважливішою захисною реакцією організму, яка зупиняє кровотечу. При внутрішньосудинному згортанні лімфи також формуються тромби, проте закономірності лімфотромбозу істотно відрізняються. Збереження рідкого стану крові забезпечується антигемостатичними властивостями інтактного ендотелію судин, а також функціональною збалансованістю систем, одна з яких здійснює згортання крові, друга перешкоджає цьому, третя сприяє розчиненню тромбу, що утворився. Завдяки взаємодії цих систем, яка постійно координується нервовою та ендокринною системами, умови для утворення тромбу в нормі відсутні.

Судинна стінка і гемостаз. Інтактний ендотеліальний моношар виконує роль атромбогенного бар'єра між стінкою судини і кров'ю, що циркулює, перешкоджає згортанню крові та тромбоутворенню. Він синтезує і катаболізує метаболіти, що регулюють взаємодію формених елементів крові і факторів гемостазу, що містяться в плазмі та судинній стінці. Атромботичні властивості ендотелію забезпечуються насамперед його глікокаліксом — пристінковим шаром глікопротеїдів, насичених глікозаміногліканами і сіаловими кислотами. Разом з полярними фосфоліпідами плазмолеми ендотеліоцитів вони надають внутрішній поверхні судинної стінки негативний по-

тенціал, такий самий, як і у формених елементів крові. Атромбогенність ендотелію посилюється здатністю кумулювати на поверхні комплекс біологічно активних речовин, що надходять із тканини й елімінуються з крові.

Тромборезистентність ендотелію визначається цілою низкою факторів. Одним із них є зв'язування та активація антитромбіну III, що інгібує тромбін та інші фактори згортання, до яких належать гепаринсульфати, наявні в глікокаліксі ендотеліоцитів, і білок тромбомодулін, що інгібує тромбін та інші фактори коагуляційного каскаду. До факторів тромборезистентності ендотелію належить активація комплексом тромбін — тромбомодулін системи С-протеїну, потужного антикоагулянтного комплексу, що інгібує циркулюючі в крові фактори згортання V–VIII. При цьому протеїн С блокує інгібітор тканинного активатора плазміногена, що посилює фібриноліз. Ендотеліоцити здійснюють також секрецію активаторів плазміногена тканинного і сироваткового (урокіназного) типів, синтез і виділення простацикліну і оксиду азоту (NO) — високоефективних антиагрегантів тромбоцитів і вазодилататорів.

Прокоагулянтні властивості клітин ендотелію пов'язані з вивільненням фактора Віллебранда — макромолекулярного білка, що синтезується і накопичується в специфічних органелах (тільця Вейбела — Палладе). Фактор Віллебранда зв'язує і переносить регуляторний білок — плазмовий фактор VII, а також є рецептором для глікопротеїнів поверхні тромбоцитів. Крім того, ендотеліоцити виділяють тканинний тромбопластичний фактор (фактор III), стимулятори агрегації тромбоцитів і вивільнення ними біологічно активних речовин.

При ураженні та відторгненні ендотеліоцитів оголюється субендотелій судинної стінки, що активно зв'язує білки плазми і тромбоцити, провокуючи тромбоутворення. У структуру субендотелію входять різні типи колагену, еластин, глікопротеїни і глікозаміноглікани, фібронектин, ламинін, тромбоспондин, що асоціюються з фібриногеном і сприяють адгезії тромбоцитів.

Найбільш потужним стимулятором тромбоцитів є фібрилярний колаген, що здійснює також контактну активацію факторів так званих внутрішніх шляхів згортання крові. Тромбоспондин здатний асоціюватися з волокнами фібрину і полімеризуватися подібно фібриногену. Посилює клітинну взаємодію, перетворюючи оборотну агрегацію тромбоцитів у необоротну, специфічно зв'язується з моноцитами і є молекулярним містком між ними і активованими тромбоцитами в ділянках ушкодження судинної стінки. Фіброкінетин, основний компонент сполучнотканинного матриксу, утворює ковалентні зв'язки з фібрином і здійснює рецептор-опосередковане осадження активованих тромбоцитів.

Тромбоцитарна ланка є найважливішою в системі гемостазу. Участь тромбоцитів у гемостазі зумовлена їх здатністю до адгезії та агрегації, вмістом власних та адсорбованих факторів згортання крові, фізіологічно активних речовин. Поверхня тромбоцитів, як і клітин ендотелію, покрита глікокаліксом. Реактивність тромбоцитів залежить від величини негативного заряду, зумовленого поліаніонними властивостями глікокаліксу і фосфатними групами плазмолеми. Плазмолема тромбоцитів має звичайну для клітинної мембрани будову, утворює численні інвагінації (поверхнево-пов'язану систему каналів), що у багато разів збільшують її площу. На тромбоцитах адсорбуються фактори згортання, імуноглобуліни. Крім того, тромбоцити є джерелом факторів агрегації і дезагрегації формених елементів крові, зокрема фосфоліпідів, тромбоксана A_2 — стимулятора агрегації і вазоконстрикції, ряда простагландинів. З ними асоційовані рецепторні і регуляторні білки, у тому числі аденілатциклаза і фосфофоліпаза A_2, аденіннуклеотиди, комплекс ферментів, що каталізують утворення і трансформацію арахідонової кислоти в ендопероксиди і кінцеві продукти їх метаболізму.

Будь-які агенти, що змінюють фізико-хімічний стан глікокаліксу та проникність плазмолеми, активують тромбоцити, підвищуючи їх агрегаційну здатність і провокуючи реакцію вивільнення — секрецію в навколишнє середовище вмісту тромбоцитарних гранул, які є депо біологічно активних речовин та адгезивних білків. Тромбоцити містять 2 основних їх типи — α-гранули і щільні тільця. α-Гранули депонують фібриноген, фібронектин, фактор Віллебранда, тромбоспондин, а також фактор росту, що стимулює міграцію та проліферацію гладком'язових клітин судинної стінки, тромбоцитарний фактор IV (антигепарин), тромбоцитоспецифічні глобуліни. Щільні тільця багаті АДФ та іонізованим кальцієм, містять гістамін, епінефрин, серотонін.

Реакції тромбоцитів на дію активуючих агентів опосередковуються підвищенням концентрації в цитоплазмі іонів кальцію, які депоновані в плазмолемі та тромбоцитарних гранулах, у щільній тубулярній системі, розміщеній у субмембранній зоні поруч з елементами цитолеми. Кальцій

надходить у тромбоцити також із навколишнього середовища у вигляді трансмембранної течії. Обов'язковою умовою агрегації тромбоцитів є присутність фібриногену. Фосфоліпіди плазмолеми тромбоцитів є каталізатором для тканинних і плазмових тромбопластинів, попередників тромбіну. Тому участь тромбоцитів у гемостазі визначається їх здатністю адсорбувати на своїй поверхні плазмові фактори коагуляції, здійснювати секрецію комплексу біологічно активних речовин та адгезивних білків, поставляти в навколишнє середовище комплекси, що активують прокоагулянти, а також міцно асоціюватися з судинною стінкою та один з одним. Роль у гемостазі інших формених елементів, еритроцитів і лейкоцитів зумовлена вмістом у них більшості факторів згортання крові, які залучаються в процес утворення фібрину при ушкодженні судинної стінки.

Загальні закономірності гемостазу. Фактори згортання крові в нормі перебувають у неактивному стані, у формі попередників. Плазмові фактори згортання крові і їх функцій наведені в табл. 2.1.

Активування факторів згортання крові відбувається послідовно, причому фермент, що є продуктом відповідної реакції, діє на свій специфічний субстрат, викликаючи появу іншого ферменту, що починає наступний етап у ланцюзі цього каскадного процесу, що завершується перетворенням розчинного фібриногену в нерозчинний фібрин. Кожний такий етап представляє комплекс реакцій, у яких беруть участь активований коагуляційний фактор — фермент, субстрат — проензимна форма сполученого коагуляційного фактора і ко-фактор — прискорювач реакції. Усі компоненти цих реакцій збираються на фосфоліпідах і утримуються разом іонами кальцію. Такою білково-ліпідною матрицею, на якій збираються та активуються ферментні та інші фактори згортання, є поверхня тромбоцитів.

У механізмі згортання крові можна умовно виділити зовнішній і внутрішній шляхи, тісно пов'язані між собою. Зовнішній шлях запускається при ушкодженні судинної стінки і тканин і вивільненні в кров тканинного фактора згортання (фактор III, тромбопластин). Тромбопластин являє собою ліпопротеїдний комплекс, білкова частина якого працює як ко-фактор фактора VII згортання крові, а фосфоліпідна — служить матрицею для активної форми останнього і його субстрату — фактора X.

Внутрішній шлях згортання формується факторами, що утримуються в крові, активуються при контакті плазми з субендотелієм, зміненими клітинними мембранами, із зарядженою поверхнею або під впливом біогенних амінів і протеаз. Сполучений з калікреїн-кініновою системою, системою комплементу та інших ферментних систем крові. Калікреїн бере участь у взаємодії факторів XII і XI, зв'язуючи внутрішній і зовнішній шляхи згортання крові. Вихідним пунктом внутрішнього шляху є активація фактора Хагемана, за яким послідовно активуються фактори VII, IX, XI. Разом із кальцієм вони утворюють на поверхні активованих тромбоцитів або ушкодженої судинної стінки комплекс, що активує фактор X, на рівні якого поєднуються зовнішній і внутрішній шляхи гемостазу.

Між механізмами обох шляхів згортання крові існують складні взаємини. Невелика кількість тромбіну, що утворюється при активації зовнішнього шляху, стимулює агрегацію тромбоцитів і реакцію вивільнення тромбоцитарних факторів, але його недостатньо для утворення фібрину. При цьому активується фактор V, що є рецептором фактора X, який активується при фіксації на поверхні тромбоцитів. Основна маса фактора X трансформується в активний стан за допомогою більш складного і ефективного внутрішнього шляху гемостазу.

Схема подальшого етапу, загального для обох шляхів згортання крові після активації фактора X, включає стадії утворення тромбіну з протромбіну і згортання фібриногену. Кожна з них здійснюється при участі відповідних активованих комплексів, що складаються з високомолекулярного неферментного білка, активної протеїнази та кальцію. Вони фіксовані на фосфоліпідній або іншій негативно зарядженій підкладці, утвореній поверхнею клітин крові або стінкою судин. Жорсткий зв'язок таких комплексів з фосфоліпідами забезпечує їх оптимальний захист від інгібіторів, вихід у навколишнє середовище тільки кінцевого ферменту в ланцюзі перетворень тромбіну та локалізацію процесу згортання в ушкодженій ділянці. При цьому ферментні фактори запускають аутокаталітичний процес гемостазу, а неферментні компоненти реакції прискорюють їх і забезпечують специфічність дії на субстрати.

Загальний шлях зовнішнього та внутрішнього шляхів згортання крові починається активацією фактора X і завершується поляризацією фібриногену. Субстратом фактора X служить протромбін, синтезований у печінці, від якого послідовно відщеплюються 2 фрагменти і утворюється тромбін — серинова протеїназа. Основні функції тромбіну: обмежений протеоліз фібриногену з наступною полімеризацією утворених фібрин-мономерів у фібрин; стимуляція тром-

боцитів та ендотелію; стимуляція синтезу простагландинів; вивільнення адгезивних білків; активування регуляторних білків — факторів згортання крові, а також фібринстабілізуючого фактора XIII. Між новоутвореними полімерами фібрину встановлюються додаткові перехресні зв'язки, що підвищує їх еластичність і резистентність до дії фібринолітичних агентів.

При активуванні гемостазу в 1 мл крові може утворитися приблизно 150 од. тромбіну — кількість, достатня для згортання декількох її літрів. Проте в організмі рідкий стан крові зберігається навіть при масивних травмах. Це забезпечується складною системою, що запобігає ланцюговій реакції, яка могла б призвести до згортання всієї маси крові в серці та судинах. Тромбоутворенню перешкоджає антикоагулянтна система, що включає як фактори, які утворюються безпосередньо при активації гемостазу, так і існуючі незалежно від нього. Вона функціонально сполучена з системою фібринолізу, що розчиняє утворені тромби.

Антигемостатична система крові включає наступні механізми:

1. Зниження локальної концентрації факторів згортання за допомогою вимивання і розведення в кровотоці.

2. Виснаження частини факторів згортання, що залишаються у фокусі ушкодження, за рахунок їх утилізації.

3. Звільнення крові від активованих факторів згортання внаслідок їх елімінації і катаболізму гепатоцитами та мононуклеарною системою. Цей механізм може бути ефективний тільки при збереженні циркуляції в зоні ушкодження.

4. Інгібування активних факторів і ко-факторів крові фізіологічною протизсідальною системою, що регулює рівень тромбіну.

У крові циркулює складний набір протеаз та інших біохімічних інгібіторів, що взаємодіють з одним або декількома факторами коагуляції. До їх числа відноситься основний плазмовий інгібітор ферментів — антитромбін III, що у присутності гепарину інактивує тромбін, фактори згортання XII, XI, X, IX і кініноген. Протеїн С, що набуває під дією тромбіну здатності до протеолізу, інактивує фактори згортання V, VIII, XI, XII. Швидкість інактивації зростає при зв'язуванні факторів з тромбомодуліном на поверхні ендотеліоцитів у присутності іонів кальцію і фосфоліпідів. Крім того, протеїн С блокує активацію комплементу, нейтралізує тканинний інгібітор плазміногена, що прискорює його перетворення в плазмін, який у свою чергу здійснює лізис згустків фібрину, і т.д. Таким чином, система біохімічної регуляції гемостазу функціонально поєднує механізми, спрямовані як на активацію факторів згортання крові, так і на блокування їх активних форм.

5. Лізис фібрину протизсідальною системою, що здійснює ферментативний і неферментативний фібриноліз. Ця система активується при надмірному нагромадженні тромбіну, її ефекторною ланкою є викид у кров гепарину та активаторів фібринолізу з тканинних джерел і клітин крові. Фібриноліз має внутрішній і зовнішній механізми активації; перший забезпечується лейкоцитарними протеазами і плазміногеном, що перетворюється в плазмін за участю фактора XII і калікреїну. Внутрішній ферментативний механізм фібринолізу запускається тканинними кінінами, які синтезуються головним чином ендотелієм та активуються при утворенні комплексів з фібрином.

Неферментативний фібриноліз ініціюється за допомогою викиду в кровотік гепарину, що зв'язується з тромбіном, фібриногеном та іншими тромбогенними протеїнами, з катехоламінами. Комплекси, що утворюються, мають протизгортальну активність, розщеплюють нестабілізований фібрин, блокують полімеризацію його мономерів, а також є антагоністами фактора XIII, що стабілізує свіжепреципітований фібрин. Продукти ферментативного та неферментативного лізису фібрину набувають властивості дезагрегантів і антикоагулянтів.

Залежно від масштабів ушкодження і ступеня участі окремих компонентів системи згортання крові розрізняють судинно-тромбоцитарний і коагуляційний механізми, тісна взаємодія яких забезпечує надійність гемостазу. Судинно-тромбоцитарний механізм гемостазу зупиняє кровотечу з периферичних судин невеликого калібру при обмеженій участі другого механізму. При цьому відзначають швидкоминучий спазм травмованих судин внаслідок рефлекторного викиду в кровотік катехоламінів і підвищення тонусу вегетативної нервової системи. Слідом за цим відбувається накопичення тромбоцитів у зоні ушкодження, їх адгезія до ранової поверхні з послідовним розвитком усіх фаз активування — формування псевдоподій, розпластуванння і реакцією вивільнення.

Накопичення необоротно агрегованих тромбоцитів, які протягом 1–3 с адгезуються до ушкоджених ендотеліальних клітин або до субендотелію, що оголився, забезпечує формування гемостатичного тромбу. Це поєднується з вторинним

Таблиця 2.1

Плазмові фактори згортання крові

Фактор	Назва	Активна форма, функція
I	Фібриноген	Утворює полімер фібрин
II	Протромбін	Тромбін, фермент. Полімеризується до фібриногену, активує фактори V, VIII, XIII, стимулює протизгортальну систему
III	Тромбопластин (фермент)	Кофактор фактора VII
IV	Іони кальцію	Бере участь в активуванні і агрегації тромбоцитів, полімеризації фібриногену, стабілізації фібрину. Зв'язує фактори протромбінового комплексу з фосфоліпідами
V	Проакцелерин (плазмовий Ас-глобулін)	Регуляторний білок, активує фактор X
VI	Виключений з класифікації	
VII	Проконвертин	Активує фактор X, прискорює перетворення протромбіну в тромбін
VIII	Антигемофільний глобулін	Кофактор фактора X
IX	Плазмовий компонент тромбопластину (Крістмас-фактор)	Бере участь у якості каталізатора, активує фактор X у комплексі з фактором VIII і IV
X	Фактор Стюарта — Пауера	Бере участь в утворенні протромбінази, що перетворює протромбін у тромбін
XI	Попередник плазмового тромбопластину	Бере участь в активуванні факторів VIII і IX
XII	Фактор Хагемана	Бере участь в активуванні фактора XI, перетворенні прекалікреїну в калікреїн
XIII	Фібриназа	Стабілізує фібрин, бере участь у формуванні щільного згустку

спазмом ушкоджених судин, зумовленим виділенням із тромбоцитів цілого ряду біологічно активних речовин, запуском процесів преципітації фібриногену та формування волокон фібрину, активуванням антикоагулянтних і фібринолітичних механізмів, що координують процес гемостазу.

Коагуляційний механізм гемостазу, що реалізується при ушкодженні великих судин, загалом аналогічний описаному вище. Також починається рефлекторною реакцією судинної стінки, опосередкованою нейрогуморальною системою регуляції, і адгезією тромбоцитів у зоні ушкодження. Виділення судинно-тканинного і коагуляційного механізмів гемостазу досить умовно, тому що вони функціонально поєднані і сполучною ланкою є тромбоцити, що являють собою центр формування тромбу.

Морфологія і види тромбів. За морфологічними особливостями розрізняють тромби білі (аглютинаційні), червоні, змішані (шаруваті) і гіалінові.

Білий тромб виникає у відділах судинної системи зі швидкою течією крові, наприклад у порожнинах серця і на стулках його клапанів, в аорті і коронарних артеріях. Утворюється при зниженні атромбогенних властивостей ендотелію і накопиченні в крові факторів, що стимулюють тромбоцити, являє собою сухувату світло-сіру масу з тьмяною гофрованою поверхнею щільної консистенції, спаяний зі стінкою судини, легко кришиться при спробі відділення. Основу білого тромбу становлять тромбоцити, що склеїлися з судинною стінкою і між собою. Тромбоцитарні конгломерати формують коралоподібні фігури, орієнтовані перпендикулярно течії крові, простори між якими заповнені мережею фібрил фібрину зі скупченнями нейтрофільних лейкоцитів.

Шарувате відкладення тромбоцитів зумовлено чергуванням фаз тромбоутворення з переважанням адгезії та аглютинації тромбоцитів і полімеризації мономерів фібрину на їх поверхні, що відіграє роль матриці. Під час реакції вивільнення, що супроводжує активування та аглютинацію тромбоцитів, разом з адгезивними протеїнами і біологічно активними речовинами з них виділяється фермент ретрактозим. Фермент викликає скорочення гладком'язових клітин судинної стінки і ущільнює тривимірну сітку, утворену волокнами фібрину, чим забезпечує консолідацію всіх його елементів. Тромб втрачає частину рідини, місцями відокремлюючись від судинної стінки, щілини, що в ньому виникли, полегшують тромболізис і процес організації.

Червоний тромб утворюється внаслідок підвищення потенціалу гемокоагуляційних механізмів при відносно невисокій активності тромбоцитів і зниженні антиагрегаційних властивостей судин-

ної стінки. Найбільш часта локалізація червоних тромбів — ємнісні судини з відносно низькою швидкістю кровотоку. Внаслідок високих темпів утворення і меншого вмісту тромбоцитів червоний тромб легше відокремлюється від судинної стінки. Він пухкий з гладкою вологою, лише місцями гофрованою поверхнею, що надає йому подібність з посмертним згустком крові. Новоутворені тромби цього типу темно-червоного забарвлення, згодом набувають бурого відтінку; їх поверхня втрачає блиск. Структурну основу червоного тромбу становить тривимірна сітка волокон фібрину різної товщини, петлі якої заповнені аглютинованими і різного ступеня олуженими еритроцитами з незначною домішкою лейкоцитів і невеликих скупчень тромбоцитів. Проте кораловидні фігури, утворені ними в білих тромбах, відсутні.

Змішаний тромб включає ділянки, що за своєю структурою відповідають білому або червоному тромбу. Чим повільніше тромбоутворення, тим краще виражена скелетна частина тромбу, утворена коралоподібно розгалуженими агрегаціями тромбоцитів, що характерна для білого тромбу, і тим менші зони коагуляції крові, що представлені сіткою полімеризованого фібрину, осередки якого заповнені зсілими еритроцитами з вкрапленням інших формених елементів. Присутність у змішаних тромбах світлих і темних ділянок надає їм строкатий шаруватий вигляд як на поверхні, так і на розрізі. Такі тромби найчастіше виявляють в артеріях різного калібру, великих венах, аневризмах серця і артерій. Так само, як і червоні тромби, вони мають у судинах подовжену форму. Макроскопічно в них розрізняють голівку, зазвичай конічної або сплощеної форми, щільно з'єднану зі стінкою судини, що відповідає за своєю будовою білому тромбу. Голівка тромбу переходить у тіло (власне змішаний тромб), що продовжується в пухкий, нещільно зв'язаний з ним вільно розміщений у просвіті судини хвіст, який являє собою червоний тромб.

Зв'язок змішаного тромбу із судинною стінкою і описані вище особливості будови відрізняють його від посмертного згустку крові. Найбільших розмірів змішані тромби досягають у великих венах, де, як правило, розміщуються за течією крові. Такий тромб може починатися в стегновій вені, де його голівка щільно прикріплена до судинної стінки, тіло (змішаний тромб) продовжується в зовнішню клубову вену, переходячи в пухкий темно-червоний хвіст, що іноді досягає нижньої порожнистої вени.

Гіаліновий тромб являє собою однорідну гіаліноподібну масу, що утворюється при аглютинації і деструкції еритроцитів, лейкоцитів і преципітованих білків плазми крові в дрібних периферичних судинах. Вміст фібрину в гіалінових тромбах порівняно невеликий, а присутність його мінлива. Утворенню гіалінового тромбу часто передує стаз крові в мікросудинах.

Тромби класифікують також залежно від їх *локалізації, відношення до просвіту судини*, у якій вони сформувалися, і *етіологічних факторів*, що сприяли тромбоутворенню. Тромби, що тільки частково обмежують просвіт судини, називають пристінковими, що повністю закривають його — обтуруючими. Для останніх характерний розвиток як у дистальному, так і в проксимальному напрямку за течією крові. У тих випадках, коли такий тромб має будову шаруватого або змішаного, визначення місця, де почалося його утворення і відповідно розташована голівка, викликає значні труднощі.

Пристінкові тромби зазвичай виявляють у просвітах великих судин, у камерах серця і на клапанах при атеросклерозі та запальних процесах (тромбартеріїт, тромбоендокардит, тромбофлебіт), при венозній гіперемії, що супроводжується сповільненням кровотоку (марантичні тромби). Патологічна дилатація артерій або камер серця (аневризми), варикозне розширення вен також сприяють тромбоутворенню (дилатаційні тромби). Обтуруючі тромби найбільш характерні для дрібних судин. Часто при наростанні пристінкового тромбу шляхом нашарування тромботичних мас, що знову утворюються, можлива закупорка магістральних судин — коронарних артерій серця або кишечнику, великих артерій головного мозку, печінкових, стегнових та інших вен. Такий тромбоз називають прогресуючим.

Проміжне положення між пристінковими та обтуруючими тромбами за впливом на кровотік займають так звані *аксіальні тромби*, які, прикріплюючись вільною частиною до судинної стінки тільки в області голівки і частково тіла, істотно обмежують прохідність судини. У передсерді великий ростучий тромб, відірвавшись від стінки, може залишатися в його порожнині у зваженому стані, набуваючи під дією кровотоку кулястої форми (кулясті тромби). Фактором, провокуючим тромбоз, може стати розростання пухлини, що проникає в просвіт вени і утворює поверхню, на якій ініціюється тромбоутворення (пухлинні тромби).

Фактори розвитку тромбозу. Ініціювання тромбозу визначається загальними і місцевими передумовами, при поєднанні яких порушується рівновага процесів про-, антикоагуляції та

фібринолізу. Найбільш істотними **факторами загального характеру**, що зумовлюють схильність до тромбоутворення, є порушення гемодинаміки при СН, зміни складу крові при захворюваннях системи крові, інфекційно-алергічних процесах, патологічних нейрогуморальних реакціях (хронічний стрес) і порушеннях кровообігу із схильністю до ангіоспастичних явищ.

Із місцевих факторів, що сприяють тромбозу, слід назвати насамперед зміни судинної стінки та локальні порушення гемодинаміки. Зміни судинної стінки, що здійснюють тромбогенний ефект, мають різну природу, проте у всіх випадках відбувається *ушкодження судинного ендотелію*, що призводить до втрати його антигемостатичних властивостей. Безпосередніми причинами цього може стати механічне ушкодження або запалення, що запускає судинно-тромбоцитарний механізм гемостазу, до якого приєднуються гемокоагуляційні процеси. Такі ж є наслідки розпаду атеросклеротичної бляшки, ангіоспазму, різкого підвищення рівня АТ і судинної проникності з наступним відшаруванням і десквамацією ендотеліоцитів, що оголює субендотелій. Тромбозу сприяє також поява *завихрень в потоці крові*, що травмують ендотеліальний моношар і тромбоцити.

Уповільнення швидкості кровотоку створює сприятливі умови для агрегації тромбоцитів до судинної стінки і обмежує вимивання факторів, що ними виділяються. Про важливе значення цих змін для розвитку тромбозу свідчать у 5 разів частіша локалізація тромбів у місцях розгалужень судин або атеросклеротичних бляшок, що деформують їх стінку, частіше тромбування вен, ніж артерій з типовою локалізацією у нижніх кінцівках, синусах венозних клапанів, варикозних розширеннях і аневризмах судин і серця. Проте більшість із названих передумов не має абсолютного значення для тромбозу, і тільки їх поєднання з гострим або хронічним порушенням згортальної і протизгортальної систем стає достатньою умовою для його розвитку.

Результати тромбозу, як і його безпосередні причини або будова тромбів, неоднакові. При неускладненому розвитку тромбу в ньому відзначають асептичне розплавлення (аутоліз), що наступає як під впливом літичних ферментів (катепсинів, гідролаз, пептидаз), що вивільняються з поліморфно-ядерних лейкоцитів і тромбоцитів, так і внаслідок фібринолізу, зумовленого дією плазміну та пептидаз плазми крові.

Розплавлення тромбів починається із серединної зони, де накопичується найбільша кількість ензимів. Кашкоподібний детрит, що утворюється, і напіврідкі маси в білому тромбі жовтуватого відтінку в червоному — набувають червоно-коричневого забарвлення в результаті великої кількості еритроцитів. Іноді продукти аутолізу потрапляють у кровотік і переносяться течією крові. Дрібні тромби можуть аутолізуватися повністю.

Паралельно з аутолізом до кінця 1-ї доби починається *організація* тромбу, в якій бере участь судинна стінка. У тих ділянках тромбу, які пізніше інших втягуються в асептичний аутоліз, у перші 4 доби відбуваються розпад і гомогенізація формених елементів крові і ниток фібрину зі злиттям детриту в гіаліноподібну масу.

На 2-гу добу відзначають проліферацію ендотеліоцитів судинної стінки, які ніби наповзають на поверхню тромбу, поступово вкриваючи її. Поряд з цим відзначають розмноження клітин інтими, накопичення активованих макрофагів, некротичні зміни ще збережених лейкоцитів і проникнення фібропластичних елементів у тромб. У наступні дні явища лізису детриту і виражена макрофагальна реакція поєднуються із врастанням у тромб тяжів проліферуючих ендотеліоцитів, з яких потім утворюються кровоносні капіляри. В організації тромбу разом з фібробластами та макрофагами беруть активну участь недиференційовані гладком'язові клітини судинної стінки, що продукують глікопротеїни і колаген.

Організація тромбу починається з його голівки, поширюючись потім на тіло. Новоутворені судини з'єднуються з vasa vasorum або з просвітом тромбованої судини. По мірі дозрівання сполучної тканини в тромбі з'являються щілини і канали, покриті ендотелієм (каналізація тромбів), а з 5-го тижня виявляють диференційовані судини (васкуляризація тромбу), з яких іноді формуються судинні порожнини (кавернозна трансформація тромбу). Каналізація і васкуляризація тромбу частково відновлюють прохідність судини. Еволюція тромбу завершується дозріванням новоутвореної сполучної тканини в рубцеву і наступним формуванням фіброзно-м'язової бляшки, що стенозує просвіт судини. При порушенні процесу організації у гіалінізовані ділянки тромбу випадають солі кальцію, що призводить до петрифікації тромботичних мас. У венах цей процес іноді завершується петрифікацією — утворенням каменів (флеболітів).

Значення тромбозу для організму неоднозначне. Тромби, що утворюються при ушкодженнях судин, захищають організм від фатальної крововтрати, організація тромботичних мас в анев-

ризмах серця і судинах попереджає розриви їх стінки. Проте у більшості випадків, коли тромбоз розвивається як патологічний процес, існує погроза виникнення його більш-менш небезпечних ускладнень. Це визначається локалізацією та швидкістю утворення тромбу, ступенем обмеження просвіту судини, наявністю або відсутністю колатералей, а також наступною еволюцією тромбу, що утворився. Найнебезпечніші ускладнення тромбозу зумовлені:

1. Локальними порушеннями кровотоку внаслідок обмеження прохідності просвіту тромбованої судини.

2. Здатністю тромбу або його частини відокремлюватися від стінки судини і переноситися потоком крові на значні відстані (тромбоемболія) при млявому розвитку процесів організації або внаслідок аутолізу.

3. Інфікуванням тромбу та переходом асептичного аутолізу в септичний.

Обтурація тромбом магістральної судини при недостатньому розвитку колатералей викликає ішемію або венозну гіперемію з можливими несприятливими наслідками. У той же час поступове, розтягнуте за часом формування пристінкового тромбу навіть у великих артеріальних стовбурах не обов'язково призводить до тяжких наслідків, наприклад до розвитку інфаркту, тому що в цих випадках кровотік частково встигає відновитися за рахунок колатералей. Небезпека ускладнень при тромбозі різко зростає при його прогресуючому розвитку, що свідчить про істотні загальні порушення регуляції гемостазу та кровообігу. Наслідками цього можуть бути ріст і перетворення тромбів з пристінкового або аксіального в обтуруючий або швидке збільшення хвоста, що нещільно зв'язаний з тілом, виникнення в різних судинах численних тромбів, слабко фіксованих до судинної стінки. Відрив від стінки всього або частини такого тромбу перетворює його в тромбоембол, що вільно мігрує з течією крові. Розвиток тромбоемболії можливий при будь-якій локалізації тромбів, проте найчастіше це відзначають при флеботромбозі, тромбофлебіті або тромбозі порожнин і особливо вушок серця.

Аутоліз тромбу буває не тільки асептичним. Потрапляння в нього гноєтворних бактерій зумовлює септичне розплавлення тромботичних мас із наступним поширенням утворених інфікованих продуктів розпаду по організму, що викликає тромбобактеріальну емболію судин та утворення вогнищ гнійного запалення в різних органах і тканинах.

У патологоанатомічній практиці нерідко виникає необхідність *диференціювати тромби від посмертних згустків крові*, які також бувають білі або змішані та іноді мають досить значну подібність з тромбами. Така схожість визначається подібністю механізмів, що зумовлюють посмертне згортання крові. Вважається, що до остаточної зупинки метаболічних процесів, що протікають у судинній стінці, в ній відбувається нагромадження і дифузія в просвіт судини АДФ з наступною активацією тромбоцитів і запуском внутрішнього шляху згортання крові. Разом з тим відмінність умов, у яких це відбувається, від процесу тромбоутворення в живому організмі знаходить висвітлення в морфології посмертних згустків і тромбів.

ДВЗ-СИНДРОМ

ДВЗ-синдром — синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові — патологічна ситуація, безпосередньо пов'язана з дисфункцією системи гемостазу організму. Основна відмінність локального тромбозу та ДВЗ-синдрома полягає у відносно обмеженому характері цих змін у першому випадку та їх генералізації з переважною локалізацією в мікроциркуляторному руслі — в другому. Тромбоз великих судин може розвиватися як компонент або фінал цього синдрому. Відповідно до етіопатогенетичних особливостей синдрому переважають порушення прокоагулянтної або судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу або обидві вони активуються в однаковому ступені.

ДВЗ-синдром неспецифічний і розвивається при численних захворюваннях і патологічних станах: серцево-судинних (великовогнищевий ІМ, вроджені «сині» вади серця, СН та ін.), усіх видах шоку, включаючи кардіогенний. ДВЗ-синдром входить до числа ускладнень трансфузії несумісної крові, травматологічної, інфекційно-септичної, онкологічної, акушерської, ятрогенної, аутоімунної та імунокомплексної патології, алергічних реакцій, отруєнь гемокоагулянтами та гемолітичними отрутами, великих оперативних втручаннях, у тому числі із застосуванням АШК.

Патогенез ДВЗ-синдрому визначається активацією факторів згортання крові з наступним їх виснаженням, надмірною стимуляцією фібринолізу, що супроводжуються масивними кровотечами, що вкрай важко купіруються, та крововиливами. Безпосередні причини розвитку ДВЗ-синдрома неоднозначні. Найчастіше його факторами стають продукти гемолізу, амніотична рідина, ендотоксини, прогресуючий ацидоз,

протеолітичні ензими, елагова кислота, надмір АДФ, деякі ліпідні фракції плазми і циркулюючі імунні комплекси, гіперадреналінемія, загальні гемодинамічні порушення та ін. В основі активації цими факторами системи коагуляції і зниження ефективності процесів, що гальмують згортання крові, лежать два основних механізми: вивільнення в кровотік тканинних факторів та альтерація ендотеліального моношару.

Багаточисленні фактори, що ініціюють ДВЗ-синдром, часто тісно взаємозв'язані. Навіть обмежене ушкодження ендотелію стимулює прокоагулянтну активність за допомогою експресії тканинного фактора. Серед причин, здатних провокувати ушкодження ендотелію, особливе значення мають гіпоксія, ацидоз і шок як найбільш характерні для кардіологічної патології. Продукція тканинного тромбопластину різко зростає при розширенні зони альтерації ендотелію з оголенням субендотеліальних структур, активуванням тромбоцитів і внутрішнього шляху згортання крові через контактний XII фактор Хагемана, що діє на калікреїн-кінінову систему, фібриноліз, систему комплементу. Це супроводжується блокадою фагоцитарної функції мононуклеарів, які у фізіологічних умовах підтримують рівновагу процесів гемостазу, елімінуючи з крові розчинні комплекси фібрину.

Ініціація ДВЗ-синдрому безпосередньо пов'язана з дією як тромбопластину і тромбіну, так і ендотеліотропних медіаторів. У результаті цього коагуляція і тромбогенез виявляються первинними процесами з наступною активацією і агрегацією тромбоцитів, які вивільняють біологічно активні речовини в поєднанні з інтенсивним використанням факторів згортання крові. При цьому компенсаторна активація тромбіном протизгортальної системи, що в нормі забезпечує адекватне підвищення антикоагулянтної та фібринолітичної дії, виявляється недостатньою. Розповсюджений мікротромбогенез супроводжується зростанням активності системи фібринолізу з появою в крові плазміну, що гідролізує фібрин, інактивує фактори V, VIII, IX, XI і знижує їх концентрацію в крові.

Протеїнази тромбін і плазмін зумовлюють преципітацію фібрину. У той же час вони розщепляють його і фібриноген з утворенням ранніх і пізніх продуктів деградації, які перешкоджають полімеризації фібрину-мономера і викликають дисфункцію тромбоцитів. Разом з тим деяка частина фібрин-мономерів полімеризується в мікросудинах і, захоплюючи формені елементи крові, провокує реакцію фібрин — еритроцити та мікроангіопатогенну гемолітичну анемію з вивільненням у кров фосфоліпідів і АТФ, які є індукторами ДВЗ. Частина тромбоцитів, попередньо активованих різними індукторами, включаючи тромбін і колаген, зв'язується в цих мікротромботичних комплексах, вивільняючи тромбоспондин, фібропластин та інші адгезивні білки, що також сприяє виснаженню захисних механізмів протизгортальної системи. Надмірне споживання факторів згортання, високий рівень розчинних комплексів фібрину, тромбоцитопенія, дисфункція протизгортальних механізмів призводять до реалізації вторинних процесів гіперкоагуляції, недостатності гемостазу, кровотечам і крововиливам.

У розвитку ДВЗ-синдрому розрізняють **4 стадії**, що деякими дослідниками розглядаються скоріше як форми цього патологічного процесу. Перша стадія морфологічно характеризується масованим мікротромбозом з блокуванням мікросудин, зумовленим гіперкоагуляцією і внутрішньосудинною агрегацією формених елементів крові на фоні активації плазмових систем гемостазу. Морфологічними еквівалентами цієї стадії ДВЗ-синдрому є фібринові, гіалінові, глобулярні, тромбоцитарні, лейкоцитарні, еритроцитарні (червоні) мікротромби, склад і будова яких не відповідає структурі тромбів у макросудинах. Фібринові мікротромби, яким при морфологічній діагностиці ДВЗ-синдрому приділяється вирішальна роль, як і гіалінові, складаються переважно з фібрину з більш-менш значною домішкою фібриногену (рис. 2.4).

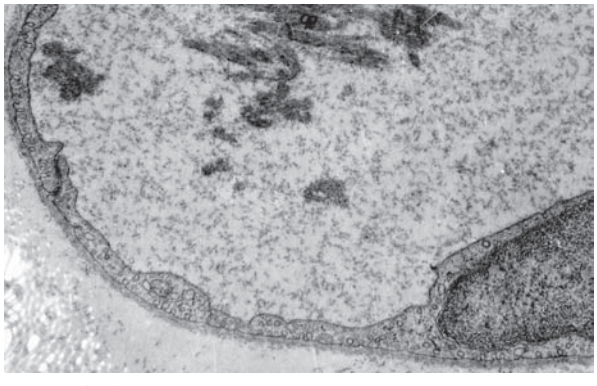


Рис. 2.4. *Преципітати фібрину в просвіті кровоносної мікросудини*

Каркасом глобулярних мікротромбів служать агрегіровані еритроцити з явищами гемолізу, на вилужених оболонках яких відкладаються фібринові маси. Тромбоцитарні або пластинчасті мікротромби, поряд з компактно розміщеними кров'яними пластинками, включають поодинокі еритроцити, лейкоцити і нитки фібрину. Фактором, що сприяє утворенню таких мікротромбів є альтеративні зміни ендотеліоцитів.

Білі або лейкоцитарні тромби частіше утворюються при ДВЗ-синдромі інфекційної етіології, розміщуючись переважно в дистальних відділах мікрогемоциркуляторного русла. Червоні тромби, головним компонентом яких є вилужені сладжовані еритроцити та преципітати фібрину, виявляють у всіх ділянках мікрогемоциркуляторного русла.

Друга стадія ДВЗ-синдрому, коагулопатія споживання, визначається тромбоцитопенією, внутрішньоваскулярною преципітацією фібрину зі зниженням у крові вмісту фібриногену та інших плазмових факторів згортання. Проявляється як гіпер-, так і гіпокоагуляцією у вигляді кровотеч та ознак геморагічного діатезу. Коагулопатія споживання є наслідком розповсюдженого мікротромбозу з підвищеним використанням факторів згортання крові і видалення коагулятів фібрину з кровотоку фагоцитами, а також клітинами печінки і селезінки.

Активація фібринолізу в третій стадії ДВЗ-синдрому забезпечує відновлення гемоперфузії в мікрогемоциркуляторному руслі, звільняючи просвіти мікросудин від тромботичних мас. Разом з тим поява в крові плазміну — високоактивної протеази, що розщеплює фібриноген і фібрин, сприяє вторинному формуванню так званих гіалінових мікротромбів.

Четверта, відновлювальна, стадія зводиться до залишкових проявів попередньої блокади мікросудин у вигляді дистрофічних і некротичних змін тканин, що найбільш постраждали, завершується одужанням або при несприятливому перебігу процесу — розвитком ГНН, недостатності надниркових залоз, гострої печінкової, легеневої або іншої органної недостатності.

Клініко-морфологічна картина ДВЗ-синдрому визначається характером етіологічних факторів, їх інтенсивністю та тривалістю дії, адекватністю та ефективністю лікувальних заходів. Незважаючи на генералізований характер патологічного процесу, в загальній картині часто домінують регіональні порушення з переважним ураженням легень (68%), нирок (66%), селезінки та печінки (відповідно 52 і 50%).

Часте ушкодження легень пояснюється їх функцією своєрідного судинного фільтра. У кровоносних капілярах легень затримуються продукти альтерації та сторонні частки, що є тригером для запуску ДВЗ-синдрому, провокуючи внутрішньосудинну коагуляцію, агрегацію, сладж і аглютинацію формених елементів крові з утворенням усіх варіантів мікротромбів. Численні поліморфні за складом мікротромби викликають явища дистрофії в паренхіматозних органах, а при затяжному перебігу процесу — некробіотичні і некротичні зміни. Мікрогемодинамічні порушення при значній поширеності і тривалості здатні призводити до органної недостатності, що різко погіршує клінічну картину. Інтенсивне розповсюджене мікротромбоутворення іноді ускладнюється тромботичною оклюзією схильних до цього артерій м'язового і м'язово-еластичного типу, наприклад при атеросклерозі або системних ураженнях сполучної тканини.

Облігатним компонентом клініко-морфологічної картини крові при ДВЗ є тромбогеморагічний синдром, що майже в 40% випадків має перебіг з вираженою крововтратою, численними точкоподібними або розповсюдженими крововиливами в різних органах. Найчастіше це легеневі альвеоли, товща надниркової залози, паренхіма печінки, селезінки, нирок, субендо- і субепікардіальні зони в серці. Відзначають також появу дрібно- і великоплямистого геморагічного висипу на шкірі, численних крововиливів у місцях ін'єкцій та операційних розрізів.

У ЦНС мікронекрози, що найчастіше викликані фібриновими тромбами, поєднуються з внутрішньотканинними і інтраоболонковими крововиливами. У ШКТ розповсюджений мікротромбоз і крововиливи в слизову оболонку призводять до гострих виразок шлунка, ерозивного гастриту, ентероколіту. Моно- або поліорганна недостатність, гіпофібриногенемія і тромбогеморагічний синдром часто доповнюються постгеморагічною анемією і вираженою гіпотензією, порушеннями серцевого ритму і мозковою симптоматикою.

Залежно від темпів розвитку та особливостей перебігу розрізняють гостру, підостру та хронічну форми ДВЗ-синдрому. Генералізований характер гострої форми внаслідок швидкого масованого надходження тромбопластинового компонента в кровотік в період від декількох годин до доби призводить до шокового стану: затемнення свідомості, гіпотензія, гостра поліорганна недостатність, часто з явищами вогнищевого панкреонекрозу та ерозивно-виразкового ентероколіту.

Підгостра форма розвивається протягом декількох діб, а іноді й 1 тиж. Мозаїчність супутньої симптоматики свідчить про поліорганний процес, проте у клінічній картині найчастіше домінують ознаки переважаючого ураження якого-небудь одного органа або системи. У цілому помірно виражені ознаки тромбогеморагічного синдрому можуть різко посилюватися, набуваючи вираженого генералізованого характеру, у ви-

падку приєднання навіть невеликого екзо- або ендогенного стимулу, наприклад при онкологічній, ятрогенній патології, затяжних коронарних кризах.

Хронічний ДВЗ-синдром, що супроводжує запальні та аутоімунні процеси (гепатит, панкреатит, пневмонію, системні ураження сполучної тканини, онкопатологію, ІХС), може тривати місяцями. Послаблюючись на період ремісії та підсилюючись при загостренні, ДВЗ-синдром може впливати на клінічну картину основного захворювання.

Результат ДВЗ-синдрому визначається причиною, ступенем вираженості та характером розвитку. При найбільш тяжкій, гострій формі, що майже в 50% випадків загрожує летальним кінцем, вирішальне значення має своєчасність діагностики та збалансованість лікувальних заходів, орієнтованих на оптимізацію процесів гемокоагуляції. При менш тяжких затяжних формах ДВЗ-синдрому акцент переміщується на адекватну терапію провокуючих його захворювань і процесів.

ЕМБОЛІЯ

Емболією (від греч. — вторгнення, вставка) називають патологічний процес переміщення з течією крові субстратів (емболів), які відсутні в нормальних умовах і здатні обтурувати судини, викликаючи гострі регіонарні порушення кровообігу. Для класифікації емболій використовується ряд ознак: характер і походження емболів, їх обсяги, шляхи міграції у судинній системі, а також частота повторення емболії у конкретного хворого.

Залежно від місця виникнення емболи переміщаються:

1. З порожнини лівого передсердя, ЛШ або магістральних судин у периферичні відділи великого кола кровообігу. Такі ж шляхи міграції емболів із легеневих вен, що попадають у ліві відділи серця (ортоградна емболія).

2. Із судин різного калібру венозної системи великого кола в праве передсердя, ПШ і далі по течії крові в артерії малого кола кровообігу.

3. Із гілок портальної системи у ворітну вену печінки.

4. Проти течії крові у венозних судинах значного калібру (ретроградна емболія). Це відзначають у випадках, коли питома вага тромбу дозволяє йому перебороти рушійну силу потоку крові, у якому він перебуває. Через нижню порожнисту вену такий ембол може опускатися в ниркову, клубову і навіть стегнові вени, викликаючи їх обтурацію.

5. З вен великого кола в його артерії, минаючи легені, що стає можливим при наявності вроджених або набутих дефектів у міжпередсердній або міжшлуночковій перегородці, а також при невеликих розмірах емболів, здатних проходити через артеріовенозні анастомози (парадоксальна емболія).

Джерелами емболії можуть бути тромби та продукти їх руйнування; вміст розпаду пухлини або кісткового мозку; жир, що вивільняється при ушкодженні жирової клітковини або кісток; частки тканин, колонії мікроорганізмів, вміст навколоплідних вод, сторонні предмети, пухирці газу та ін. У відповідності з природою емболів розрізняють тромбоемболію жирову, тканинну, бактеріальну, повітряну, газову емболію та емболію сторонніми предметами.

Тромбоемболія — найпоширеніший вид емболії. Тромб, що фіксований не міцно, або його частина можуть відокремитися від місця прикріплення і перетворюватися в ембол. Цьому сприяють раптове підвищення АТ, зміна ритму серцевих скорочень, фізичне навантаження, що різко зросло, коливання внутрішньочеревного або внутрішньогрудного тиску (при кашлі, дефекації). Іноді причиною мобілізації тромбу стає його розпад при аутолізі. Ембол, що вільно рухається, заноситься течією крові в судину, просвіт якої менше розмірів ембола, і фіксується в ньому внаслідок ангіоспазму.

Найчастіше тромбоемболію відзначають у ємнісних судинах великого кола кровообігу, в першу чергу у венах нижніх кінцівок і малого таза (венозна тромбоемболія). Тромбоемболи, що тут утворилися, як правило, заносяться течією крові в систему ЛА. Артеріальну емболію у великому колі кровообігу виявляють у 8 раз рідше. Її основними джерелами є тромби, локалізовані у вушку лівого передсердя, між трабекулами ЛШ, на стулках клапанів, що утворилися в зоні інфаркту, аневризми серця, аорти або її великих гілок, що сформувалися на атеросклеротичній бляшці.

Стан, при якому відзначається підвищена схильність до внутрішньосудинного тромбоутворення і повторних тромбоемболій, визначається як тромбоемболічний синдром. Цей синдром розвивається при поєднаному порушенні механізмів, що контролюють процеси гемостазу і підтримують плинність крові, з іншими загальними та місцевими факторами, що сприяють тромбоутворенню. Цей стан відзначають при тяжких

оперативних втручаннях, онкологічній патології, захворюваннях серцево-судинної системи.

Жирова емболія виникає внаслідок потрапляння в кров крапельок власного або стороннього нейтрального жиру. Причинами цього є травма скелету (закриті переломи або вогнепальні поранення довгих трубчастих кісток, численні переломи ребер, кісток таза), великі ушкодження м'яких тканин з розтрощенням підшкірної жирової клітковини, тяжкі опіки, інтоксикації або електротравми, жирова дистрофія печінки, закритий масаж серця, деякі види наркозу. Жирова емболія може виникати також при введенні хворому лікувальних або діагностичних препаратів на масляній основі. Жирові краплі зазвичай потрапляють у легені і затримуються в дрібних судинах і капілярах. Частина жирових крапельок проникає через артеріовенозні анастомози у велике коло кровообігу й розноситься кров'ю у головний мозок, нирки та інші органи, блокуючи їх капіляри. При цьому макроскопічні зміни в органах відсутні. Проте цілеспрямоване дослідження гістологічних препаратів із використанням барвників, що виявляють жир, дозволяє діагностувати жирову емболію у більшості подібних ситуацій.

Тканинну (клітинну) емболію відзначають при попаданні в кровоток часток тканин, продуктів їх розпаду або окремих клітин, які стають емболами. Тканинна емболія виникає при травмах, проростанні злоякісних пухлин у просвіт судини, виразковому ендокардиті. Емболами можуть стати комплекси кістковомозкових клітин і мегакаріоцити, обривки дерми, м'язової тканини, частки печінки, мозку, продукти деструкції стулок клапанів серця або комплекси пухлинних клітин. Можлива також емболія навколоплідними водами, що містять рогові лусочки і попадають у капіляри легень; при неповному відшаруванні плаценти, коли емболами стають ворсинки хоріона, що опинилися у венах матки. Загроза тканинної емболії існує також у випадках, коли порушується методика проведення пункційної біопсії внутрішніх органів, неправильно виконується катетеризація великих вен.

Бактеріальна (мікробна) емболія ускладнює запальні процеси, викликані піогенною або грибковою мікрофлорою, відзначається при зараженні найпростішими або тваринними паразитами. Колонії мікроорганізмів, друзи грибів, патогенні амеби, що потрапили в кровотік, затримуються у легенях або обтурують периферичні судини великого кола кровообігу, що живлять тканини нирок, печінки, серця, головного мозку та інших органів. На новому місці можливий розвиток патологічного процесу, подібний до того, що виявився джерелом емболії.

Повітряна емболія виникає при потраплянні в кров пухирців повітря, які мігрують у судинному руслі, затримуються в місцях розгалуження дрібних судин і капілярів і обтурують просвіт судини. У виражених випадках можлива блокада більших судинних гілок і навіть скупчення піни, утвореної повітрям і кров'ю у порожнині правого серця. У зв'язку з цим при підозрі на повітряну емболію розкриття порожнини серця роблять не виймаючи його з грудної клітки, під водою, заповнивши нею розкриту порожнину перикарда.

Причиною повітряної емболії є ушкодження вен, у які повітря засмоктується внаслідок негативного тиску крові. Найчастіше це відзначають при пораненні яремних або підключичних вен, відкритій травмі синусів твердої мозкової оболонки, баротравмі легень. Повітря може надходити в зіяючі після пологів вени внутрішньої поверхні матки. Загроза повітряної емболії існує при операціях на серці з використанням АШК, під час розкриття грудної клітки або накладанні діагностичного або лікувального пневмоперитонеума, а також при необережному внутрішньовенному введенні лікарських засобів.

Газова емболія при певній подібності з повітряною має дещо інші механізми розвитку. В її основі лежать зміни розчинності газів у рідині пропорційно тиску в середовищі. Так, при швидкому підйомі водолазів, що перебували на значній глибині, при швидкісному підйомі в розгерметизованому висотному літальному апараті гази повітря або спеціальної дихальної суміші, розчинені в крові, вивільняються (ефект «газованої води») і, вільно циркулюючи в ній, стають джерелом емболії. У зв'язку з більш значним об'ємом крові, що перебуває у великому колі, ніж у малому, зміни в його басейні виражені сильніше.

Емболія сторонніми предметами можлива внаслідок проникнення їх у судинне русло при вогнепальних пораненнях (осколки, дріб, кулі), іноді при потраплянні в судини уламків катетерів. Значно частіше джерелом цього виду емболії виявляються вапно, кристали ХС, що містяться в атероматозній масі, яка потрапляє в кровотік при руйнуванні атеросклеротичних бляшок або їх виразковому ураженні. Емболія сторонніми предметами, що мають велику питому вагу, може бути ретроградною. Такі емболи здатні переміщатися при зміні положення тіла.

Значення для організму і наслідки емболії визначаються розмірами і кількістю емболів,

маршрутами їх міграції в судинній системі та характером матеріалу, що їх утворює. Залежно від величини емболів розрізняють емболію великих судин і мікроциркуляторного русла (ДВЗ-синдром). Усі емболії, за винятком повітряної і газової, є ускладненням інших захворювань, перебіг яких вони обтяжують аж до летального кінця. Найчастіше виявляють венозну тромбоемболію, при якій емболи, залежно від свого розміру, затримуються в периферичних гілках ЛА, викликаючи геморагічні інфаркти легень, або закривають їх просвіт уже в початкових відділах, що призводить до раптової смерті. Проте відзначаються випадки, коли тромбоемболи при порівняно невеликому діаметрі, але значній довжині під дією течії крові обтурують судини значно більшого калібру, ніж їх власний, або затримуються в місці розгалуження загального легеневого стовбура.

Основним патогенетичним фактором, що визначає клініку *ТЕЛА* і її великих гілок, є різке підвищення опору кровотоку в малому колі кровообігу. Раптове відключення судин супроводжується місцевою рефлекторною вазоконстрикцією, що іноді поширюється на всю артеріальну систему легені. Ця реакція поглиблюється масивним викидом катехоламінів і підвищенням в'язкості крові внаслідок стресу. Підйом тиску в ЛА може стати причиною різкого перевантаження правого серця з дилатацією його порожнин і розвитком гострого легеневого серця. Спазм артерій при їх раптовій механічній обтурації відзначають не тільки в легенях. Так, причиною зупинки серця при закупорці ЛА є і гостре легеневе серце, і рефлекторний спазм коронарних артерій серця. При заносі емболів у невеликі гілки ЛА, внаслідок чого не було летального кінця, на ЕКГ відзначають зміни, характерні для гострої коронарної недостатності.

Виражений ангіоспазм ушкоджує судинний ендотелій, посилює адгезію та агрегацію тромбоцитів, включає каскадний процес гемостазу і зумовлює трансформацію embola в зростаючий тромб (емболотромбоз). Наслідком тромбоемболії артерій великого кола кровообігу є ішемізація відповідних органів і тканин з наступним розвитком інфарктів. Інфікування тромбів істотно ускладнює наслідки тромбоемболії, джерелами якої вони стають, тому що в місцях фіксації таких емболів до змін, пов'язаних із порушенням кровообігу, приєднується гнійне запалення (тромбобактеріальна емболія).

Наслідки жирової емболії визначаються обсягом жиру, що потрапив у кров, і залежать від вихідних фізико-хімічних властивостей крові, стану ліпідного обміну та системи гемостазу. При травмах значна частина жирових крапель формується з ліпідів крові, що супроводжується різким підвищенням її коагуляційної активності. У зв'язку з цим жирову емболію часто розглядають як варіант травматичної коагулопатії. Летальний кінець при жировій емболії може бути також наслідком закупорки капілярів і циркуляторної гіпоксії головного мозку. При невеликому обсязі обтурованих мікросудин жирова емболія має перебіг без істотної клінічної симптоматики. Жир, що потрапив до легень, частково розщеплюється або омилюється макрофагами і виводиться через дихальні шляхи. У більш тяжких випадках можливе приєднання пневмонії, а при вимиканні ⅔ легеневих капілярів розвивається гостра легенева недостатність із загрозою зупинки серця.

Тканинну (клітинну) емболію відзначають у судинах великого кола кровообігу частіше, ніж у малому. Найбільше практичне значення має емболія клітинами злоякісної пухлини, що лежить в основі гематогенної дисемінації пухлинного процесу. У результаті клітини пухлини можуть заноситися течією крові практично у будь-який регіон і давати початок новому вогнищу розростання пухлини. Це явище отримало назву метастазування, а вогнища пухлинного росту, що виникли в результаті, називають метастатичними. При поширенні подібних клітин із течією лімфи говорять про лімфогенне метастазування. Аналогічний механізм лежить в основі гематогенного поширення патогенної мікрофлори з появою фокусів інфекції у будь-якому місті великого або малого кола кровообігу, куди заносяться бактеріальні емболи, — у легенях, нирках, селезінці, головному мозку, серцевому м'язі. Бактеріальні емболії часто супроводжуються клінічними і біохімічними ознаками ДВЗ-синдрому.

Наслідки газової емболії можуть варіювати від стертих форм кесонної хвороби до тяжких і навіть з летальним кінцем порушень у системі кровообігу та внутрішніх органах, головним чином у головному мозку. Кесонна хвороба розвивається при пасивному виділенні газу, розчиненого в крові, у результаті різкого зниження тиску навколишнього середовища. Пухирці газу, що утворюються, — емболи потрапляють у мікросудини ЦНС і внутрішніх органів, скелетних м'язів, шкіри, слизових оболонок, порушуючи їх кровопостачання і викликаючи кесонну хворобу. У подальшому можуть з'явитися численні дрібні крововиливи та дрібні некрози в різних органах, зо-

крема в головному мозку і серці, наслідком чого є паралічі та порушення серцевої діяльності.

Скупчення значного об'єму газу, що виділився з крові, в камерах серця може стати причиною блокади кровотоку і летального кінця, тому що повітряний міхур, що стискається та розширюється, унеможливлює перекачування серцем крові. Газова емболія може ускладнювати газову гангрену, що виникає при інфікуванні рани анаеробною інфекцією, коли гази, що накопичуються в ураженій тканині, прориваються у кровотік.

КРОВОТЕЧА

Кровотеча — вихід крові з просвітів судин або порожнин серця при порушенні цілісності їх стінки або підвищенні її проникності. Варіанти цього процесу різноманітні, їх диференціюють залежно від причини, механізмів і місця виникнення, від того, куди виливається кров із судинного русла, від характеристики процесу залежно від часу виникнення. Так, якщо кров виливається назовні, говорять про зовнішню кровотечу, якщо в порожнину організму — про внутрішню.

До зовнішніх кровотеч належать також кровохаркання, кровотеча з носа, блювання кров'ю, виділення крові з калом, з порожнини матки. Прикладами внутрішньої кровотечі є надходження крові в черевну порожнину (гемоперитонеум), у порожнину перикарда (гемоперикардіум) або плеври (гемоторакс).

Накопичення крові в результаті внутрішньої кровотечі безпосередньо в тканинах називають *крововиливом*. При цьому залежно від місця кровотечі, її об'єму та швидкості можливе просочування тканини кров'ю, що розсуває її клітинні і стромальні елементи, заповнює периваскулярні зони (геморагічна інфільтрація), або утворення порожнини заповненої кров'ю, що супроводжується деструкцією тканинних структур (гематома). Площинні крововиливи в шкірі або слизових оболонках називають синцями, а дрібні точкові — петехіями або екхімозами.

Гематоми утворюються в результаті ушкодження вен або артерій. Чим вищий тиск крові в ушкодженій судині і менше опір навколишньої тканини, тим більша ймовірність утворення гематоми, а не геморагічної інфільтрації. У м'яких тканинах стегна, в ділянці сідниць гематома може уміщати 100–200 мл і більше, в заочеревинній клітковині 1–2 л крові. Іноді між ушкодженою артерією і порожниною, що виникла в тканинах, зберігається прямий зв'язок, пульсова хвиля передається на кров, що утримується в ній. Гематома в такому випадку називається пульсуючою.

В основі кровотеч лежать наступні **механізми**: розрив, роз'їдання або різке підвищення проникності судинної стінки при відсутності її видимих ушкоджень.

Кровотеча шляхом розриву стінки судини або серця відбувається в результаті травми або патологічного процесу, що знижує її міцність. Це можуть бути захворювання запального або аутоалергічного характеру, при яких уражуються і некротизуються гладком'язові і волокнисті структури судинної стінки (сифіліс, туберкульоз, медіонекроз аорти, ревматизм, атеросклероз, інфаркт та ін.). Розриву сприяє раптове підвищення тиску, що часто виявляється пусковим фактором при наявності інших сприятливих змін. Такий механізм спонтанних надклапанних розривів аорти при медіонекрозі, розривів вроджених і набутих аневризм різних судин, коли стінки їх змінені і стоншені внаслідок деструкції еластичного каркаса і рубцювання. Розриви подібного характеру найбільш часті при ІМ, в артеріях еластичного типу, менш адаптованих до різких перепадів тиску, ніж артерії з добре розвиненим м'язовим шаром, у венах, які розміщені під слизовими оболонками або на поверхні, що випинається в просвіт порожнистих органів, наприклад стравоходу або прямої кишки.

Іноді тяжка внутрішня кровотеча виникає при розриві капсули і тканини органа внаслідок підвищення внутрішньоорганного тиску або патологічної перебудови його структури. Такі наслідки розривів печінки і її капсули при травмі, метастазах раку, стінки й судин матки при ускладнених пологах, селезінки і її капсули при портальній гіпертензії, кров'яних інфекціях (малярія, поворотний тиф).

Кровотеча в результаті роз'їдання стінки судин (арозійна кровотеча) виникає при вторинному її залученні в патологічний процес. Це відзначають у випадку інфільтративного росту злоякісної пухлини, що руйнує судинну стінку, під дією протеолітичних ферментів у вогнищі нагноєння, на дні виразки шлунка під впливом шлункового соку, у процесі розпаду некротизованої тканини пухлинного вузла або при специфічному запаленні (казеозний некроз і розпад стінки туберкульозної каверни), внаслідок руйнування стінки та судин фаллопієвої труби ворсинками хоріона при позаматковій вагітності, у кишечнику, як ускладнення черевного тифу або дизентерії.

Кровотеча шляхом діапедезу являє собою просочування крові через судинну стінку при підвищенні її проникності. Еритроцити і плазма крові виходять із судин через розширені міжендотелі-

альні стики і тимчасові трансендотеліальні канальці, утворені при злитті мікропіноцитозних пухирців. Після проходження еритроцита, ніби шляхом «переливання» у периваскулярну зону, міжклітинна щілина відновлюється до вихідного стану. Діапедезні геморагії виникають, як правило, з артеріол, венул, капілярів і проявляються у вигляді дрібних крововиливів з геморагічною інфільтрацією, іноді вони набувають системного характеру (геморагічний синдром).

Причини діапедезних крововиливів численні та різноманітні. Основними факторами їх виникнення є гіпоксія, інтоксикація та аутоалергічні процеси, порушення нейросудинної регуляції, реологічних властивостей крові та системи гемостазу, підвищення внутрішньосудинного тиску, авітамінози, радіаційні впливи. У зв'язку з цим діапедезні крововиливи спостерігаються при різних захворюваннях серцево-судинної системи, ураженнях головного мозку, гіпертонічній хворобі і симптоматичних гіпертензіях. Також відзначаються при колагенових і ряді тяжких інфекційних захворювань, при запальних процесах, викликаних високотоксичними речовинами або мікроорганізмами, при хворобах системи кровотворення, коагулопатіях, гострій формі променевої хвороби.

Діапедезні крововиливи лежать в основі розвитку петехій та екхімозів. При атеросклерозі можливі діапедезні крововиливи в атеросклеротичні бляшки. Розповсюджені діапедезні крововиливи спонтанного характеру, що відзначаються при цілому ряді захворювань, є одним з їх провідних проявів і визначаються як геморагічний діатез.

Підвищена кровоточивість дрібних судин пов'язана з комплексом змін, що включають підвищення проникності судинної стінки, порушення складу та властивостей крові, що знижують її згортання. Так, при гострій променевій хворобі відбувається включення всіх цих патогенетичних ланок. Геморагічні діатези при спадковій патології (недостатність або відсутність тих або інших факторів згортання крові) мають первинний характер, тоді як при загальних порушеннях в організмі, наприклад при хворобах системи кровотворення, С-авітамінозі, деяких інфекціях, отруєннях арсеном, фосфором, грибами, укусах змій, введенні в організм надмірних доз антикоагулянтів, променевій хворобі і т.д., вони є ускладненнями основного захворювання.

Залежно від джерела розрізняють серцеві, артеріальні, венозні, артеріально-венозні і капілярні кровотечі. **За строками** вони можуть бути первинними і вторинними, ранніми, пізніми, рецидивуючими або повторними.

Первинні кровотечі мають місце при будь-якому проникаючому ушкодженні судинної стінки і за механізмом свого виникнення відносяться до геморагій. *Вторинні кровотечі* походять із судин, травмованих у момент ушкодження тканини або якщо відбулася деструкція судини при подальшому перебігу патологічного процесу, наприклад внаслідок роз'їдання при нагноєнні. Небезпечна вторинна кровотеча відзначається також при септичному розплавленні тромбу, що закрив дефект, утворений у судинній стінці.

Результат і значення кровотечі для організму визначаються видом, особливостями джерела, тривалістю, інтенсивністю та об'ємом крововтрати. Іноді кровотеча має фізіологічний (менструальна геморагія) або компенсаторний характер (вікарні носові кровотечі при порушеннях менструального циклу). Проте у більшості випадків воно є патологічним процесом, шкідливі наслідки якого для організму пропорційні об'єму крововтрати.

Найнебезпечніші кровотечі з порожнин серця або великих судин, які, як правило, призводять до раптової смерті. Небезпека швидкої масивної крововтрати полягає не стільки у втраті еритроцитарної маси, скільки в різкому зменшенні ОЦК. Це призводить до глибоких гемодинамічних порушень, коли захисні механізми організму виявляються недостатніми для попередження геморагічного шоку. У результаті смерть від гострої кровотечі настає протягом декількох хвилин без ознак загальної анемії, перш ніж встигає мобілізуватися кров з депо та периферичних судин.

Ушкодження судин порівняно невеликого калібру при зниженні гемостатичних властивостей крові або відсутності кваліфікованої допомоги призводить до тривалої кровотечі, що триває протягом декількох діб, з втратою значного сумарного об'єму крові. Смерть від гострого недокрів'я, що настає, зумовлена тканинною гіпоксією. Так, знекровлювання головного мозку спочатку призводить до колапсу, а зниження САТ до 70 мм рт. ст. і втрата 40% гемоглобіну викликають гостру анемію головного мозку з загрозою смерті. Тканини при такій кровотечі стають блідими, тьмяними, селезінка зморщується, її пульпа стає в'ялою. У нирках різке повнокрів'я мозкової речовини поєднується із знекровлюванням коркового шару внаслідок рефлекторного спазму міждолькових артерій і скидання крові по розташованим на межі артеріовенозним анастомозам.

Незначна за разовим об'ємом, але довготривала (протягом місяців і років) рецидивуюча кровотеча, наприклад при пептичній виразці шлунка, порушенні менструального циклу, неспецифічному виразковому коліті, геморої, істотно не порушує загальну гемодинаміку, але призводить до розвитку хронічної постгеморагічної анемії.

При крововиливах, поряд із об'ємом крововтрати, великого значення набуває його локалізація. Так, навіть порівняно невеликий крововилив у ЦНС при АГ, розриві аневризми мозкових артерій призводить, як правило, до летального кінця. Разом з тим масивні крововиливи в клітковину або м'язи часто не являють прямої небезпеки для організму.

Кров, що інфільтрує тканину, резорбується макрофагами і видаляється лімфатичними шляхами; кров, що утворює гематому, — згортається. Гемоглобін вивільняється з еритроцитів і трансформується спочатку в макрофагах внутрішньоклітинно в гемосидерин, а через 7–8 діб — у розміщений поза клітинами гематоїдин, що надає вмісту гематоми жовто-коричневі кольори. У гематомі гемосидерин розміщений по периферії, а гематоїдин — у центрі. При великих крововиливах відзначають так звану гемолітичну жовтяницю, що виникає у результаті перетворення гематоїдину в білірубін.

Зсіла кров піддається організації, що починається на 2–4-ту добу з периферії утвореної порожнини. При великих її розмірах формується фіброзна сумка, що містить детрит, який поступово розріджується та резорбується (кістозна гематома). Кров, що вилилася в порожнині організму або утворила гематому, втрачає свої бактерицидні властивості і стає живильним середовищем для мікрофлори. У результаті виникає серйозна загроза нагноєння, що може різко погіршити стан хворого. Розсмоктування крові, що потрапила в черевну, плевральну або перикардіальну порожнину, супроводжується утворенням великої кількості спайок.

Численні крововиливи в тканини при геморагічних діатезах призводять до вторинних змін. На поверхні шкірних покривів і слизових оболонок, що безпосередньо стикаються з повітрям, іноді виникають ерозії і виразки, у головному мозку — численні петехії або геморагічні інсульти, у легенях можливе утворення ателектазів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Благодаров В.Н., Гавриш О.С., Кончук М.А. та ін. (2000) Патологічна анатомія в рисунках та схемах. ВАТ «Атлант UMC», Київ, 302 с.
2. Зербино Д.Д., Лукасевич Л.Л. (1989) Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови: факты и концепции. Медицина, Москва, 256 с.
3. Общая патология человека: Руководство для врачей (1990) Под ред. А.И. Струкова, В.В. Серова, Д.С. Саркисова. В 2 т. Т. 1. 2-е изд., перераб. и доп. АМН СССР. Медицина, Москва, 448 с.
4. Пальцев М.А., Аничков Н.М. (2001) Патологическая анатомия. Учебник. В 2 т. Т. 2, ч. 1. Медицина, Москва, 736 с.
5. Патологическая анатомия. Курс лекций. Учебное пособие (1998) Под ред. В.В. Серова, М.А. Пальцева. Медицина, Москва, 640 с.
6. Струков А.І., Сєров В.В. (2004) Патологічна анатомія. Підручник (Пер. з рос.). 4-те вид., стереотипне. Факт, Харків, 864 с.
7. Шлопов В.Г. (2004) Патологічна анатомія. Нова книга, Вінниця, 758 с.

ГЛАВА 3 ■ СИСТЕМА КРОВООБІГУ: ПРИНЦИПИ ОРГАНІЗАЦІЇ ТА РЕГУЛЯЦІЇ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ

В.В. Братусь, Т.В. Талаєва

Функціональна організація серця і принципи регуляції його активності
Принципи функціонування серця як насоса
Судинна система: принципи функціональної організації і механізми їх реалізації
Система мікроциркуляції: особливості функціональної організації і регуляції
Регуляція функції серцево-судинної системи
Особливості організації органного кровообігу
Принципи організації і регуляції коронарного кровообігу
Особливості портального кровообігу і кровопостачання печінки
Регуляція кровообігу в легенях у нормі і патології
Регуляція кровотоку в нирках
Принцип централізації кровообігу. Значимість її в розвитку адаптивних і компенсаторних реакцій серцево-судинної системи
ЛІТЕРАТУРА.....118

ФУНКЦІОНАЛЬНА ОРГАНІЗАЦІЯ СЕРЦЯ І ПРИНЦИПИ РЕГУЛЯЦІЇ ЙОГО АКТИВНОСТІ

Функціональне призначення системи кровообігу полягає в забезпеченні припливу крові до різних органів і тканин відповідно до їх метаболічних запитів. Це відбувається шляхом викиду ЛШ крові, збагаченої у легенях киснем, в аорту з наступним її розподілом в системі артеріальних судин, забезпеченням повноцінного транскапілярного обміну і повернення вже деоксигенованої венозної крові в праве передсердя. Цей відділ судинної системи визначається як велике коло кровообігу на противагу малому, яке починається в ПШ і забезпечує течію крові через систему легеневих судин, де вона віддає вуглекислий газ, збагачується киснем і повертається до лівого передсердя. Кожен відділ серцево-судинної системи має особливе функціональне призначення, реалізація якого забезпечується чіткими особливостями структури, механізмів регуляції, і повноцінність функції якого оцінюється за різними показниками.

Серце — потужний м'язовий орган, що виконує роль насоса і здійснює нагнітання в аорту крові, що притікає до нього по системі венозних судин. Ця функція серця забезпечується почерговими ритмічними скороченнями і розслабленнями м'язових волокон, що утворюють стінку передсердь і шлуночків. Систола і діастола міокарда камер серця погоджені між собою певним чином, і цикл роботи серця починається в тій частині правого передсердя, в якому розміщені устя порожнистих вен. Потім хвиля скорочення охоплює обидва передсердя, які мають загальний міокард. Тривалість систоли передсердь при ЧСС 75 уд./хв дорівнює 0,1 с. По закінченню систоли передсердь починається систола шлуночків, що триває 0,3 с. У цей час і протягом ще 0,4 с передсердя перебувають у стані діастоли. Обидва шлуночка скорочуються одночасно, і по закінченню їх скорочення виникає діастола, що триває 0,5 с. У кінці діастоли шлуночків, за 0,1 с до її закінчення, виникає нова систола передсердь і починається новий цикл серцевої діяльності.

Збудження серця зумовлене активністю основного водія ритму — синусного або синоатріального вузла, розміщеного біля устя порожнистих вен. Він належить до провідної системи серця і складається з малодиференційованих м'язових волокон, близьких за структурою до волокон Пуркіньє у стінці шлуночків. Із синусного вузла збудження поширюється по міокарду передсердь і досягає AV-вузла, функція якого полягає в передачі збудження від передсердь до шлуночків.

AV-вузол розміщений у правому передсерді в області міжпередсердної перегородки, поблизу сполучнотканинного кільця, що відокремлює передсердя від шлуночків. Від AV-вузла бере початок пучок Гіса, що являє собою м'язовий місток, який проводить збудження далі до шлуночків. Початкова частина цього шляху — загальна ніжка пучка Гіса — входить у шлуночок по міжшлуночковій перегородці, ділиться на дві гілки (праву і ліву ніжки), одна з яких іде до ПШ, інша — до ЛШ.

Кінцеві розгалуження провідної системи представлені сіткою волокон Пуркіньє, дифузно розміщеної під ендокардом, які передають збудження безпосередньо волокнам міокарда.

Однією з найважливіших властивостей серця є його автоматія — здатність збуджуватися і скорочуватися незалежно від зовнішніх впливів. Причиною цієї автоматії є ритмічна зміна величини мембранного потенціалу клітин провідної системи. Найбільшу здатність до автоматії має водій ритму — синусний вузол, тоді як клітини інших відділів провідної системи називаються прихованими водіями ритму, оскільки в нормі їх автоматія не проявляється і вони беруть на себе функцію водіїв ритму тільки після порушення функції вищерозміщених відділів провідної системи.

Автоматія властива також AV-вузлу, і при відключенні передсердного водія ритму скорочення шлуночків поступово відновлюються за рахунок імпульсів, що виходять з цього вузла. У такому випадку скорочення передсердь і шлуночків відбувається не послідовно, а одночасно, оскільки збудження однаково швидко досягає міокарда як передсердь, так і шлуночків (AV-серцевий ритм).

Здатність клітин провідної системи генерувати збудження перебуває у зворотній залежності від віддаленості від синусного вузла, що позначається як «спадний градієнт автоматії». Синусний вузол називається центром автоматії першого порядку, що задає ЧСС на рівні 70–75 уд./хв. AV-вузол розглядається як центр автоматії другого порядку, ЧСС, що задається ним, приблизно вдвічі менша. Серце може скорочуватися і під впливом автоматії водіїв ритму, розміщених більш дистально (у волокнах Пуркіньє), тоді ЧСС буде ще нижчою.

Відновлення автоматії центрів другого та нижчого порядку при виключенні вищерозміщених центрів відбувається із затримкою в кілька секунд або навіть десятків секунд. Це отримало назву «преавтоматичної паузи», протягом якої спостерігається асистолія.

Автоматія властива тільки атиповим м'язовим волокнам, зосередженим у провідній системі серця. Особливістю клітин — водіїв ритму є спонтанна деполяризація в діастолу серця. Коли мембранний потенціал знижується до певного критичного рівня, для чого потрібно його зниження на 20–30 мВ, виникає крутий зсув ПД, що свідчить про збудження клітин. Автоматичні центри різного порядку відрізняються швидкістю повільної діастолічної деполяризації: чим вона вища, тим вища частота імульсації, що ним генерується, і тим більша здатність пригнічувати автоматію центрів, що розміщені нижче. У цих клітинах нижча швидкість діастолічної деполяризації, і зниження мембранного потенціалу не встигає досягти рівня необхідного для збудження клітини до моменту надходження імпульсу з вищерозміщеного центру. Проте при відсутності цих імпульсів діастолічна деполяризація клітин вторинної автоматії досягає рівня, необхідного для їх збудження, і вони стають водіями ритму.

У відповідь на надходження імпульсу клітини міокарда приходять у збуджений стан, що проявляється зміною їх мембранного потенціалу. У стані спокою клітини є максимально поляризованими, величина мембранного потенціалу кардіоміоцитів становить (–80–90 мВ). У момент збудження мембрана клітини стає проникною для іонів натрію, поява швидкого вхідного натрієвого потоку зумовлює деполяризацію клітинної мембрани і навіть досягнення нею позитивного заряду в 20–30 мВ. У результаті зміни мембранного потенціалу на цьому етапі ПД становить 100–120 мВ. Потім відбувається відновлення мембранного потенціалу — «реполяризація мембрани» — спочатку швидке, потім уповільнюється і виникає «плато ПД», що змінюється фазою швидкої реполяризації. Цей тип зміни мембранного потенціалу характерний для робочого міокарда, що як за формою, так і за механізмом розвитку відрізняється від типу, властивого клітинам провідної системи.

При ЧСС, що дорівнює 70 уд./хв, тривалість ПД досягає 0,3 с. Вона збільшується при уповільненні серцевих скорочень і зменшується при їх прискоренні.

Під час збудження клітини міокарда втрачають здатність відповідати збудженням на імпульс, що приходить до них від вогнищ збудження. Ця відсутність збудливості називається рефрактерністю, що має абсолютний характер у початковий період ПД, який дорівнює 0,27 с, і змінюється періодом відносної рефрактерності, тривалість якого становить 0,03 с. У цей період серцевий

м'яз здатний відповідати тільки на надсильні подразники. За періодом відносної рефрактерності виникає короткий інтервал, коли збудливість клітин підвищена — період гіперзбудливості, клітини міокарда можуть збуджуватися при дії навіть підпорогових стимулів.

Завдяки існуванню рефрактерності серцевий м'яз не може реагувати на надвисокі частоти подразнення; при цьому відповідь виникає залежно від частоти імпульсації і стану кардіоміоцитів на кожен другий, третій або четвертий імпульс, що надходить до кінця періоду рефрактерності.

Збудження міокарда супроводжується його скороченням, тобто підвищенням напруження і наступним скороченням волокон. Період їх скорочення пропорційний тривалості ПД, при частому ритмі стає коротшою як тривалість ПД, так і тривалість скорочення. При різких порушеннях функціонального стану міокарда можливе порушення зв'язку між збудженням і скороченням; виникає «електромеханічна дисоціація», коли при збереженій електричній активності серця його скорочувальна активність повністю відсутня.

Поляризованість мембрани кардіоміоцитів і наявність мембранного потенціалу величиною (–90 мВ) зумовлені іонною асиметрією — наявністю градієнта поза- і внутрішньоклітинної концентрації окремих іонів, насамперед іонів калію і натрію. Найбільший трансмембранний градієнт характерний для розподілу іонів K^+, внутрішньоклітинна концентрація якого в 50 разів перевищує позаклітинну, тоді як позаклітинна концентрація іонів Na^+ приблизно в 10 разів вища внутрішньоклітинної. Наявність іонних градієнтів зумовлена селективною проникністю мембрани в спокої: вона висока для іонів калію і низька для іонів натрію.

При надходженні імпульсу відбувається часткова деполяризація мембрани, і при досягненні граничного рівня (–50 мВ) проникність мембрани для іонів Na^+ різко зростає. Виникає ПД, фазу швидкої деполяризації якого становить швидкий вхідний натрієвий потік. У результаті розвитку ПД відбувається реверсія мембранного потенціалу, внутрішній бік мембрани стає електропозитивним порівняно із зовнішнім. Для кардіоміоцитів шлуночків ПД становить 110 мВ, що перевищує потенціал спокою на 20 мВ.

Фаза швидкої деполяризації супроводжується реполяризацією мембрани: спочатку швидкою, коли ПД знижується на 10–15 мВ, потім повільною — фазою плато, зумовленою повільним вхідним натрієвим і кальцієвим потоком. Третя фаза — фаза швидкої реполяризації визначається вихідним калієвим потоком. У діастолу функціонування натрій-калієвого насоса забезпечує відновлення вихідного іонного складу внутрішньоклітинного вмісту за рахунок виведення іонів натрію з клітини і «закачування» в неї іонів калію.

Суттєво відмінний характер має електрична активність клітин — водіїв ритму, які характеризуються відсутністю справжнього потенціалу спокою і здатністю спонтанно ритмічно генерувати ПД. ПД клітин синусного вузла має 3 фази: перша — фаза повільної спонтанної деполяризації, що визначається зниженням калієвої провідності мембрани, зменшенням вхідного калієвого потоку і невеликим зростанням вхідного кальцієвого і повільного натрієвого потоку. Коли спонтанна деполяризація досягає порога (–40 мВ), генерується ПД, що визначається швидким вхідним кальцієвим потоком. У фазу реполяризації відновлення мембранного потенціалу досягається вихідним калієвим потоком і зменшенням вхідного потоку кальцію.

Основною структурою мембрани характерною для клітин — водіїв ритму, що забезпечує повільну діастолічну деполяризацію, є f-канали, які активуються при гіперполяризації клітини. Через регуляцію стану цих каналів катехоламіни здійснюють позитивну, а ацетилхолін — негативну хронотропну дію, відповідно збільшуючи або зменшуючи швидкість повільної діастолічної деполяризації.

ПРИНЦИПИ ФУНКЦІОНУВАННЯ СЕРЦЯ ЯК НАСОСА

Кожна з порожнин серця має свою певну функцію. Передсердя виконують роль резервуара, в якому в систолу шлуночків накопичується кров, що притікає з венозної сітки і звідки вона надходить у шлуночки в їх діастолу. Шлуночки функціонують як насос, що нагнітає кров в артеріальну систему. Течія крові в нормальних умовах відбувається тільки в одному напрямку — з передсердь у шлуночки і зі шлуночків — у систему артерій. Це зумовлено, з одного боку, наявністю кільцеподібних пучків м'язових волокон у передсердях навколо усть порожнистих і легеневих вен, що виконують роль сфінктерів, а з іншого боку — наявністю клапанів (AV-, що відокремлюють передсердя від шлуночків і напівмісячних, що відокремлюють ПШ від ЛА і ЛШ — від аорти). Відкриття або закриття клапанів визначається градієнтом тиску з обох їх сторін.

AV-клапани — тристулковий у правому і двостулковий, або мітральний у лівому серці — пе-

решкоджають зворотній течії крові із шлуночків, що скорочуються, в передсердя. У діастолу шлуночків ці клапани перебувають у відкритому стані, оскільки тиск крові в порожнині шлуночків нижчий, ніж у порожнині передсердь. При систолі шлуночків тиск крові в них підвищується і клапани закриваються. Біля країв клапанів є сухожильні нитки, які прикріплюються до сосочкових м'язів, що починають скорочуватися на самому початку скорочення шлуночків і перешкоджають пролабуванню клапанів.

Напівмісячні клапани (аортальний і пульмональний) перешкоджають поверненню крові з аорти і ЛА у шлуночки в їх діастолу. В систолу шлуночків, коли тиск у них стає вищим, ніж у відповідних судинах, клапани відкриваються, в діастолу шлуночків при зниженні в них тиску напівмісячні клапани закриваються.

Рух крові як у порожнинах серця, так і у всій судинній системі визначається градієнтом тиску. Зміни тиску в передсердях відносно невеликі: на висоті систоли тиск у них не перевищує 5–8 мм рт. ст., у діастолу знижується до 0, а в період систоли шлуночків поступово підвищується в результаті наповнення порожнини кров'ю, що притікає з вен. Коли систола шлуночків закінчується і відкриваються AV-клапани, тиск у передсердях знижується в результаті вільного переміщення крові в шлуночки.

За 0,1 с до початку систоли шлуночків проходить систола передсердь, у результаті якої відбувається деяке додаткове заповнення шлуночків кров'ю. Незважаючи на незначну величину цього об'єму, він має істотне фізіологічне значення, оскільки призводить до розтягнення міокарда шлуночків, збільшення його КДО та суттєво відображається на силі скорочення міокарда шлуночків.

Систола шлуночків починається відразу після завершення систоли передсердь. Хвиля скорочення поступово поширюється по міокарду шлуночків, у результаті чого частина м'язових волокон скорочується, інша частина розтягується. Форма шлуночків змінюється, а тиск залишається незмінним. Ця фаза називається «фазою асинхронного скорочення» і триває приблизно 0,05 с. Після того як скорочення охоплює всі волокна шлуночків, тиск крові в їх порожнинах починає зростати, AV-клапани закриваються.

Напівмісячні клапани у цей час ще залишаються закритими, тому що внутрішньопорожнинний тиск у шлуночках ще не досягає рівня тиску крові в артеріальних судинах, що відходять. Тому об'єм шлуночків залишається незмінним і виникає «фаза ізометричного скорочення». Фаза асинхронного скорочення і фаза ізометричного скорочення разом становлять «період напруження шлуночків».

Після того як тиск крові в порожнинах шлуночків, що скорочуються, перевищить тиск у відповідних судинах, настає «фаза вигнання», коли кров із шлуночків надходить в аорту і ЛА. Ця фаза настає тоді, коли тиск у ЛШ перевищить 65–75 мм рт. ст., а в ПШ — 5–12 мм рт. ст.

Початковий період викиду крові зі шлуночків відбувається на фоні швидкого підйому внутрішньопорожнинного тиску і становить «фазу швидкого вигнання», що триває 0,10–0,12 с, і змінюється фазою «повільного вигнання» тривалістю 0,10–0,15 с, що збігається з поступовим зниженням внутрішньошлуночкового тиску.

Максимальний рівень тиску крові в ЛШ у нормальних фізіологічних умовах досягає 115–125 мм рт. ст., у ПШ — 25–30 мм рт. ст. Ця різниця визначається значно більшим опором викиду крові з ЛШ і відповідно більшою його масою і силою скорочення.

Після фази вигнання настає діастола шлуночків. Міокард шлуночків починає розслаблятися, внутрішньопорожнинний тиск опускається нижче, ніж у судинах, що відходять, і напівмісячні клапани захлопуються. Час від початку розслаблення шлуночків до закриття напівмісячних клапанів позначається як «протодіастолічний період», що триває 0,04 с. Потім протягом 0,08 с шлуночки продовжують розслаблятися при закритих AV- і напівмісячних клапанах — «фаза ізометричного розслаблення», поки тиск у шлуночках не впаде нижче, ніж у передсердях, які до цього часу вже заповнені кров'ю. З появою достатнього градієнта тиску між порожнинами передсердь і шлуночків AV-клапани відкриваються, кров починає заповнювати шлуночки.

Заповнення шлуночків спочатку йде швидко, тому що тиск у них падає до 0. Це «фаза швидкого наповнення», що триває 0,08 с. У міру заповнення шлуночків тиск у них зростає, наповнення уповільнюється, настає «фаза повільного наповнення» тривалістю 0,16 с. Остаточне заповнення шлуночків у кінці їх діастоли визначається систолою передсердь тривалістю 0,1 с.

Під час діастоли шлуночків тиск крові в судинах, що відходять від них, знижується по мірі відтоку крові і до кінця діастоли становить 65–75 мм рт. ст. в аорті та 5–10 мм рт. ст. — у ЛА. Проте цей тиск залишається вищим за тиск крові у порожнинах шлуночків, тому напівмісячні клапани залишаються закритими.

Ці часові характеристики скорочення і розслаблення передсердь і шлуночків характерні для серця, що скорочується із частотою 75 уд./хв. При зміні цієї ЧСС тривалість фаз та співвідношення між їх часовими характеристиками істотно змінюються. При підвищенні частоти ритму значно коротшає діастола, головним чином за рахунок укорочення фази повільного наповнення. Систола коротшає відносно менш виражено, головним чином за рахунок фази повільного вигнання крові зі шлуночків. Проте при високій ЧСС відбувається укорочення фази швидкого наповнення шлуночків, зменшуються КДО та УОК. При зниженні частоти серцевого ритму відзначаються протилежні зміни тривалості фаз вигнання і наповнення шлуночків.

Заповнення передсердь кров'ю зумовлюється як переважанням тиску крові у венозних судинах, що в них впадають, так і присмоктуючою дією грудної клітки, особливо під час вдиху, коли внутрішньогрудний тиск знижується до негативних значень. У результаті тиск крові в порожнистих венах і передсердях також стає негативним, що сприяє припливу крові з периферії. Крім цього, в систолу шлуночків і вкороченні їх поздовжнього розміру відбувається зсув вниз AV-перегородки, що викликає збільшення порожнини передсердь, зниження в них тиску і всмоктування крові з порожнистих вен.

Оскільки основною функцією серця є вигнання крові, то одним із найважливіших показників його діяльності вважається УОК, тобто об'єм крові, що викидається кожним шлуночком за одне скорочення. В нормальних фізіологічних умовах у середньостатистичної людини УОК дорівнює 65–70 мл. ХОК, що характеризує гемодинамічну продуктивність серця за 1 хв, визначається розрахунковим шляхом як добуток УОК на ЧСС, і у середньостатистичної людини в стані спокою становить 4,5–5 л. Проте в умовах інтенсивного фізичного або емоційного навантаження, при гіпоксії, в різних інших екстремальних станах ХОК може зростати в 5 разів і більше, досягаючи 25–30 л/хв, що зумовлено збільшенням як УОК, так і ЧСС.

У тренованих людей цей ефект досягається значною мірою за рахунок зростання УОК, що є значно менш енергозатратним, тоді як у нетренованих — основним шляхом збільшення гемодинамічної продуктивності серця є підвищення ЧСС. Це пристосування роботи серця до потреб організму досягається завдяки наявності ряду регуляторних механізмів, як інтра-, так і екстракардіальних.

Регуляція сили скорочення серця здійснюється двома шляхами: гетерометричним і гомеометричним. В основі гетерометричного принципу лежить закон Франка — Старлінга, відповідно до якого сила скорочення міокардіального волокна пропорційна його початковій довжині. Стосовно ЛШ у цілому це означає наявність прямої залежності між величиною його КДО і силою скорочення. Існування цієї залежності покладено в основу принципу оцінки функціонального стану шлуночка: чим крутіший приріст сили скорочення при зростанні КДО, тим вища скорочувальна здатність міокарда.

У клінічній практиці основним індексом функціонального стану міокарда є фракція вигнання, що визначається як відношення різниці КДО і КСО до КДО.

Збільшення УОК при зростанні КДО є однією з форм адаптації роботи серця як до збільшення припливу венозної крові (переднавантаження), так і збільшення опору викиду крові зі шлуночків (постнавантаження). Активуюча дія систоли передсердь на роботу шлуночків також реалізується за принципом гетерометричної регуляції і сприяє реалізації залежності роботи серця від припливу венозної крові.

Необхідно відзначити, що повноцінна реалізація закону Старлінга, при якій УОК зростає в більшому ступені, ніж збільшується КДО шлуночка, можлива тільки при нормальному функціональному стані міокарда. В умовах патології при зниженні скоротності міокарда величина приросту УОК на одиницю зростання КДО зменшується, високі значення КДО значною мірою свідчать про міокардіальну недостатність, ніж про адаптацію серця до перед- або постнавантаження.

Принцип гомеометричної регуляції реалізується при незміненій початковій довжині міокардіальних волокон і в умовах цілісного серця проявляється зменшенням КСО, зростанням УОК та фракції вигнання при незмінній величині КДО. В основі цього принципу адаптації серця лежить зростання скоротності міокарда, викликане зовнішніми факторами, перш за все підвищеною активністю симпатоадреналових впливів.

Гомеометричний принцип регуляції серця визначає також наявність ритмоінотропної залежності, тобто зростання сили і швидкості скорочення волокон міокарда при підвищенні ЧСС. Цей ефект розвивається поступово протягом декількох серцевих циклів і має назву «сходів Боудіча». Завдяки наявності ритмоінотропної залеж-

ності при зростанні ЧСС зберігається здатність серця збільшувати викид крові на фоні стабільного або навіть зростаючого УОК.

Проте ритмоінотропна залежність, як і закон Старлінга, повноцінно працюють тільки в нормальних умовах, а при наявності навіть помірної міокардіальної недостатності ефективність їх реалізації в гемодинамічну продуктивність серця різко знижується. Тому зростання як КДО, так і ЧСС в умовах спокою свідчить про зниження функціональних резервів серця.

У більшості ситуацій принципи гомео- і гетерометричної регуляції діяльності серця діють суворо поєднано. Так, при інтенсивному фізичному навантаженні посилення симпатоадреналових впливів на серце супроводжується прямим інотропним ефектом, а збільшення припливу крові до серця завдяки скороченням скелетних м'язів супроводжується зростанням КДО і реалізацією механізму Франка — Старлінга.

Нервова регуляція серця здійснюється імпульсами, що надходять із ЦНС по симпатичним та блукаючим нервам. Зростання симпатичної стимуляції призводить до позитивного інотропного і хронотропного ефектів (тобто збільшення відповідно сили і ЧСС). Підвищення ЧСС у цих умовах визначається здатністю симпатичних нервів збільшувати швидкість повільної діастолічної деполяризації клітин — водіїв ритму, зростання сили скорочень — впливом нервів на робочий міокард. Активація симпатичних нервів збільшує також швидкість проведення збудження в серце (позитивний дромотропний ефект) і підвищує збудливість міокарда (позитивний батмотропний ефект). Усунення симпатичних впливів на серце значно обмежує його пристосувальні можливості, при інтенсивній м'язовій роботі ЧСС зростає тільки на 10–12 уд./хв, швидко з'являються ознаки недостатності кровообігу.

Істотний вплив на функціональну активність серця має також парасимпатичний відділ вегетативної нервової системи, підвищення активності якого чинить прямо протилежний вплив порівняно з симпатичними нервами. Для вагусного впливу характерні негативний іно-, хроно-, батмо- і дромотропний ефекти. Вагусний вплив призводить до тонічної гальмівної дії на серце навіть в умовах спокою, і цей ефект зростає аж до повної зупинки серця в діастолу при різкій активації блукаючих нервів. Проте при тривалому зростанні вагусної активності розвивається ефект «висковзування серця», його скорочення, що припинилися спочатку, поступово відновлюються.

СУДИННА СИСТЕМА: ПРИНЦИПИ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ І МЕХАНІЗМИ ЇХ РЕАЛІЗАЦІЇ

Велике і мале коло кровообігу складаються із послідовно з'єднаних відділів, кожне з яких має певну роль у реалізації основної функції судинної системи і відповідно до особливості структури та функціональної організації. Це насамперед великі артеріальні судини еластичного типу, які виконують роль компресійної камери. За ними йдуть прекапілярні резистивні судини — артерії м'язового типу та артеріоли, прекапілярні сфінктери. Основна функція судинної системи — обмінна — здійснюється в сітці капілярів, за якими йдуть посткапілярні судини опору і потім ємнісні венозні судини, що забезпечують повернення крові до серця.

Роль судин компресійної камери полягає головним чином у перетворенні потоку крові з пульсуючого (на виході зі шлуночків серця) в постійний, у згладженні пульсових коливань тиску і кровотоку. Це досягається завдяки наявності еластичних елементів у стінці великих артеріальних судин, їх високої розтяжності.

У нормальних умовах судини компресійної камери чинять лише незначний опір кровотоку, тиск, під яким кров надходить в артеріальні судини м'язового типу, мало відрізняється від тиску в аорті. Особливо очевидною роль магістральних артерій еластичного типу стає при старінні, коли їх фібросклеротичні зміни призводять до розвитку «ізольованої систолічної гіпертензії» в результаті втрати здатності розтягуватися в систолу і демпфувати надходження крові зі шлуночків.

Основна частина опору кровотоку і тому основна участь у встановленні рівня АТ належить артеріальним судинам м'язового типу і прекапілярним артеріолам. Зміни діаметра цих судин визначають як характер розподілу потоку крові і таким чином величину її припливу до певних органів і тканин, так і величину капілярного гідростатичного тиску.

Для прекапілярних резистивних судин характерний високий ступінь міогенного базального тонусу, що постійно змінюється під впливом місцевих фізичних та хімічних факторів. Це дозволяє в широкому діапазоні регулювати локальне кровопостачання без змін системної гемодинаміки і є основним механізмом регуляції регіонарного опору судин життєво важливих органів, насамперед головного мозку і серця. В інших тканинах (скелетні м'язи) і внутрішніх органах резистивні судини перебувають під контролем симпатичного відділу вегетативної нервової системи, вплив

якого незначний в умовах спокою, але різко зростає при різних стресових ситуаціях.

Прекапілярні сфінктери є частиною прекапілярних резистивних судин. Вони визначають площу обмінної поверхні капілярів шляхом зміни їх числа, що доступно для припливу крові в кожен момент. Прекапілярні сфінктери перебувають під контролем головним чином місцевих регуляторних факторів, до яких належать метаболіти з вазодилататорною активністю.

Капілярні обмінні судини, в яких, власне, і реалізується основне призначення серцево-судинної системи, утворені одним шаром ендотеліальних клітин, чим зумовлена досить висока проникність для рідкої частини крові.

Посткапілярні судини — венули і дрібні вени — відносно мало беруть участь у формуванні ЗПСО. Проте вони визначають величину тиску в посткапілярному відділі, від якого залежить тиск у капілярах, а тому інтенсивність течії крові через капіляри, транспорт рідини через їх стінку і об'єм циркулюючої крові.

Ємнісні судини — дрібні і великі вени — отримали цю назву у зв'язку з тим, що в них утримується до 70% усього об'єму крові, тоді як у легеневих судинах, судинах серця та системних артеріях — тільки по 10–12%, у капілярах — до 4%. Ємнісні судини не чинять істотного впливу на сумарний судинний опір, але відіграють домінуючу роль у формуванні ємності судинного русла і тому визначають об'єм крові, що притікає до серця. Внаслідок того, що гемодинамічна продуктивність серця перебуває в прямій залежності від венозного повернення, то зміни ємності судин венозної системи, які визначаються головним чином активністю впливу симпатичних нервових волокон, є одним із найважливіших факторів, що впливають на величину серцевого викиду.

Артеріальні судини еластичного типу чинять незначний опір кровотоку, кров надходить у м'язові резистивні судини майже під тим же тиском, під яким вона викидається в аорту. Найбільша величина опору характерна для резистивних судин м'язового типу, артеріол і прекапілярних сфінктерів, падіння тиску на виході з яких у великому колі кровообігу досягає 55–60 мм рт. ст. Таким чином, кров надходить у капіляри під тиском приблизно 27 мм рт. ст., на подолання опору капілярів витрачається ще приблизно 10–12 мм рт. ст., тиск крові у венозному кінці капіляра дорівнює 12–15 мм рт. ст. У результаті тиск крові в ємнісних судинах наближається до 0, що недостатньо для здійснення повернення крові до серця, особливо у людей при вертикальному положенні тіла, коли доводиться переборювати ще й гідростатичний тиск стовпа крові. Цей процес стає можливим завдяки як присмоктуючій дії грудної клітки і різкому падінню внутрішньогрудного тиску під час вдиху, так і наявності «периферичного серця» — масажуючої дії на венозні судини скелетних м'язів, оскільки навіть у стані спокою відбувається слабке несинхронне скорочення їх волокон. Поверненню венозної крові сприяє також наявність системи клапанів у венозних судинах, які запобігають зворотній течії крові при періодичному переважанні тиску у вищерозміщених відділах венозної системи над нижчерозміщеними.

ХОК нерівномірно розподіляється між окремими ділянками, характер його розподілу залежить як від маси тканини, що кровопостачається, так і її нутритивних потреб. Так, головний мозок отримує 13–15% усього ХОК, серце — 4–5%, органи черевної порожнини — 20–25%, нирки — 20%, скелетні м'язи і шкіра — 20–25%. У перерахуванні на 100 г маси найбільше кровопостачання характерне для нирок (400 мл/хв), потім печінки — 85 мл/хв, серця — 80 мл/хв, головного мозку — 55 мл/хв, ШКТ — 40 мл/хв, шкіри — 10 мл/хв, тоді як інтенсивність кровопостачання скелетних м'язів становить тільки 3 мл/хв. Проте слід враховувати, що кровопостачання печінки, нирок та шкіри забезпечує не тільки їх нутритивні потреби, але й виконання загальних для організму функцій — дезінтоксикаційної, видільної, теплообмінної. Тому в екстремальних умовах кровопостачання цих органів може бути зменшене без істотної загрози для їх життєздатності. В умовах інтенсивного фізичного навантаження, коли ХОК підвищується більше ніж у 4 рази до 25 л/хв, розподіл кровотоку відбувається таким чином: приплив крові до скелетних м'язів зростає більше ніж у 20 разів (до 65 мл/хв), до серця — в 4,5 раза, тоді як кровопостачання мозку практично не змінюється, а кровопостачання печінки, нирок і травного тракту зменшується в 5–6 разів. Цей ефект досягається різними за характером реакціями судин окремих областей — опір судин скелетних м'язів різко знижується, серця — не змінюється, а опір судин мозку та внутрішніх органів зростає.

Об'ємна швидкість потоку крові в судинах визначається відповідно до законів гідродинаміки, відношенням між двома змінними величинами — внутрішньосудинним тиском та опором стінок судини. Тому характер перерозподілу кровотоку в різних фізіологічних, екстремальних або патологічних ситуаціях детермінується змінами су-

динного опору, що є вираженням тонусу судинної стінки. Принцип його регуляції визначається співвідношенням між міогенним або базальним судинним тонусом, локальними і зовнішніми нейрогуморальними впливами на нього.

Базальний судинний тонус визначається внутрішньою міогенною активністю, тобто здатністю гладком'язових клітин судинної стінки реагувати скороченням на розтягуючу дію внутрішньосудинного тиску. Це призводить до появи спонтанної електричної активності гладком'язових клітин і їх наступного скорочення. Базальний тонус найбільш виражений у резистивних судинах та прекапілярних сфінктерах; він зовсім незначний у венозних ємнісних судинах, тонус яких визначається майже виняткова констрикторним впливом симпатичної нервової системи.

Наявність міогенної активності судинних гладком'язових клітин зумовлює феномен «ауторегуляції локального кровотоку», тобто його відносної незалежності від змін АТ. Так, при підвищенні внутрішньосудинного тиску крові зростає міогенна активність судинних гладком'язових клітин, збільшується базальний тонус і відповідно опір, у результаті чого кровотік залишається постійним. Навпаки, при зниженні розтягуючого внутрішньосудинного тиску базальний тонус зменшується, знижується опір, кровотік також залишається незмінним. Це означає, що вираженість базального тонусу і таким чином розширювального резерву пропорційна величині тиску в просвіті судини.

Крім цього, підвищення тиску і відповідне збільшення кровотоку сприяють вимиванню вазодилататорних метаболітів та зростанню базального тонусу, тоді як падіння тиску та зменшення кровотоку — їх накопиченню і розслабленню судини, що синергічно з міогенним фактором бере участь в ауторегуляції кровотоку.

Завдяки базальному тонусу судини постійно перебувають у стані часткового скорочення. Це зумовлює наявність у них розширювального резерву, що реалізується при дії місцевих метаболічних регуляторних факторів. Місцева концентрація вазоактивних метаболітів залежить як від метаболічної активності тканини, так і величини кровотоку. При порушеннях балансу між ними концентрація метаболітів може зростати, викликаючи локальне розширення судин і збільшення кровотоку, або знижуватися з відповідним скороченням судин та зменшенням потоку крові, що призводить зрештою до відновлення балансу. Дія метаболітів обмежується прекапілярними судинами і сфінктерами та практично не поширюється на посткапілярні судини, які перебувають в основному під контролем симпатичного відділу вегетативної нервової системи.

Природа метаболітів, відповідальних за місцеву регуляцію судинного тонусу, залишається поки не встановленою. Можливо, що в більшості тканин синергічно діють кілька факторів, до яких належать аденозин, молочна кислота, знижене парціальне напруження кисню, підвищена концентрація протонів.

Нейрогенні механізми здійснюють контроль за всією судинною системою, забезпечуючи можливості для підтримки оптимального кровопостачання як усього організму в цілому, так і окремих органів і тканин. Це досягається підтримкою адекватних АТ і ХОК, при яких здійснюється оптимальний перерозподіл потоку крові між окремими органами і тканинами залежно від їх метаболічної активності і потреби в кровопостачанні.

Здійснення адекватної місцевої регуляції кровотоку можливо тільки в умовах постійного контролю за рівнем АТ. В іншому випадку одночасне розширення судин у ряді ділянок призведе до зниження загального судинного опору, зниження АТ, зменшення тканинної перфузії. Підтримка АТ у цих умовах відбувається як шляхом посилення діяльності серця, так і шляхом звуження судин в областях із низькою потребою в кровопостачанні. Ці ефекти досягаються шляхом активації симпатичної нервової системи, гуморальних систем, насамперед РААС, в основі якої лежить функція баро- і хеморецепторів, локалізованих у рефлексогенних зонах — аортальному і каротидному тільцях, а також безпосередньо в міокарді. Імпульсація, що виходить з розміщених у них барорецепторів при підвищенні АТ або тиску в порожнинах серця, пригнічує активність судинорухового центру і відповідно імпульсну активність у симпатичних волокнах, зменшує продукцію ангіотензину II. Зниження імпульсної активності барорецепторів при зменшенні АТ знімає гальмівну дію барорецепторних зон на активність судинорухового центру, розміщеного в довгастому мозку, і сприяє зростанню симпатичних впливів на серце і судини, продукції ангіотензину II. Це призводить до зростання сили і ЧСС, звуження артеріальних і венозних судин. У результаті зростає ОЦК і збільшується швидкість кругообігу крові, що проявляється збільшенням ХОК і відновленням АТ.

При цьому прекапілярні резистивні судини і сфінктери, що перебувають у стані метаболічної дилатації, характеризуються зниженою чутли-

вістю до тонічних симпатичних впливів і залишаються розширеними, тоді як судини в метаболічно неактивних зонах звужуються, а потік крові перерозподіляється пропорційно нутритивним потребам тканин.

У симпатичних терміналях вивільняється медіатор норадреналін, що зв'язується з α-адренорецепторами мембрани гладком'язових клітин і викликає їх скорочення.

Нерівномірність симпатичних впливів на периферичні судини значною мірою визначається різною щільністю їх іннервації. Хоча закінчення адренергічних нервів виявляють у безпосередньому контакті з гладком'язовими клітинами серединного шару стінки практично у всіх судинах, судини життєво важливих органів (мозку, серця) іннервовані мізерно, тоді як судини травного тракту, скелетних м'язів і особливо шкіри характеризуються вираженою симпатичною іннервацією. Максимальне зростання симпатичної активності призводить до майже повного припинення шкірного кровотоку і різкого зменшення тепловіддачі.

Зростання тонусу симпатичного відділу вегетативної нервової системи характеризується централізацією кровообігу. Пов'язано це з тим, що прекапілярні резистивні судини мають більш виражену симпатичну іннервацію, ніж посткапілярні, у результаті чого зростання симпатичної активності призводить до зниження капілярного тиску, мобілізації рідини з міжтканинного простору і збільшення ОЦК. Це поєднується із скороченням венозних судин, зменшенням їх ємності, що сприяє зростанню повернення венозної крові до серця і збільшенню серцевого викиду.

Розходження регіонарних судинних реакцій при однотипному зростанні симпатичних впливів визначається й різною чутливістю гладком'язових клітин до вазомоторних медіаторів. Так, при активації симпатичних впливів констрикторні реакції судин скелетних м'язів зберігаються тривалий час, тоді як судини кишечнику реагують на констрикторний вплив тільки транзиторною реакцією, після якої кровотік нормалізується.

Посткапілярні резистивні судини значно чутливіші до нейрогенних констрикторних впливів, ніж прекапілярні. Тому при різних патологічних ситуаціях типу шоку, поєднаних із вираженим зростанням симпатичної активності, первинно підвищений прекапілярний опір поступово знижується, тоді як посткапілярний залишається на високому рівні. У результаті зростає капілярний тиск і відбувається вихід рідини із судинного русла, виникає внутрішня кровотеча, що часто є причиною переходу шоку в необоротну фазу.

СИСТЕМА МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ: ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ ТА РЕГУЛЯЦІЇ

Мікроциркуляторне русло являє собою складно організовану систему, що здійснює обмін між кров'ю і тканинами, необхідний для забезпечення клітинного метаболізму і видалення продуктів обміну. Система мікроциркуляції є першою ланкою, що втягується в патологічний процес при різних екстремальних ситуаціях.

У мікроциркуляторному руслі виділяють ланку припливу та розподілу крові, до якої належать артеріоли і прекапілярні сфінктери; ланку обміну, утворену капілярами; депонуючу ланку, що складається з посткапілярних судин і венул і має ємність в 20 разів більше, ніж артеріоли; дренажну ланку — лімфатичні капіляри і посткапіляри.

Патологія мікроциркуляторного русла включає судинні, внутрішньосудинні та позасудинні зміни. Судинні зміни — ангіопатія — являють собою порушення товщини, структури і форми судини, що впливають на його проникність і транскапілярний обмін. Внутрішньосудинні зміни проявляються насамперед у різних порушеннях реологічних властивостей крові, агрегації й деформації її клітинних елементів. При їх агрегації з сепарацією плазми крові (сладж-феномен) знижується швидкість кровотоку, відбувається закупорка артеріол, що призводить до появи плазматичних капілярів, які позбавлені еритроцитів і не забезпечують повноцінний транскапілярний обмін.

Подібні порушення виникають при ДВЗ-синдромі, шоці різного походження, гострих інфекційних процесах, коагулопатії споживання.

Позасудинні зміни виражаються розвитком периваскулярного набряку, геморагій і призводять до лімфостазу, запустінню і регенерації лімфатичних капілярів.

Рівень мікроциркуляції є ключовим у серцево-судинній системі, тоді як інші рівні зобов'язані забезпечувати його основну функцію — транскапілярний обмін. Рідка частина крові, розчинений у ній кисень і речовини, що необхідні для метаболізму тканин, виходять із судинного простору в системі капілярів. Цей транспорт здійснюється за законами дифузії і визначається градієнтом внутрішньо- і позасудинного гідравлічного тиску, що сприяє екстравазації рідини, і градієнтом внутрішньо- і позасудинного онкотичного тиску, який забезпечує затримку рідини

в судинному руслі та повернення до нього міжтканинної рідини.

Відповідно до співвідношення цих градієнтів відбувається дифузія рідини в артеріальній частині капіляра та її реабсорбція — у венозній. При середньому капілярному тиску 20 мм рт. ст. тиск в артеріальному кінці капіляра досягає 30 мм рт. ст., у венозному — 15 мм рт. ст. Так як гідравлічний тиск у тканинах становить 8 мм рт. ст., то фільтраційний тиск в артеріальному коліні капіляра дорівнює 22 мм рт. ст., у венозному — 7 мм рт. ст. Різниця онкотичного тиску між кров'ю і тканинами становить 15 мм рт. ст., тому перевищення гідравлічного тиску над онкотичним в артеріальному кінці капіляра забезпечує вихід рідини за межі судини, а перевищення онкотичного тиску над гідравлічним у венозному кінці у межах 8 мм рт. ст. призводить до повернення рідини в кровоносне русло.

Так як онкотичний тиск крові в нормальних умовах є постійною величиною, то детермінантою інтенсивності транскапілярного обміну і відповідно забезпечення нутритивних потреб тканин є капілярний гідростатичний тиск, а його встановлення та підтримка — те основне завдання, яке здійснюють інші відділи серцево-судинної системи. При робочій гіперемії на фоні розширення резистивних судин і збільшення швидкості потоку крові зростає тиск крові в капілярах з посиленням фільтрації крові; це супроводжується зростанням показника гематокриту, що забезпечує адекватне постачання тканин киснем. В умовах спокою зростання тонусу резистивних судин супроводжується зменшенням припливу крові, зниженням капілярного тиску, посиленням реабсорбції тканинної рідини, зменшенням гематокриту і перетворенням частини капілярів у плазматичні, тобто позбавлені еритроцитів.

Капілярний гідравлічний тиск далеко не завжди є відображенням системного тиску крові і в патологічних ситуаціях може змінюватися незалежно від змін рівня АТ. Паралітичне розширення артеріол призводить до зростання капілярного тиску навіть на фоні зниженого АТ, наслідком чого буде посилена екстравазація рідкої частини крові, її згущення і прогресуюче порушення периферичного кровообігу.

Якщо в нормальних умовах величина капілярного тиску пов'язана насамперед із тонусом прекапілярних резистивних судин, що регулюють приплив крові, то в патологічних на перше місце може виступати утруднення відтоку крові з капілярів у силу скорочення або механічного здавлення посткапілярних відвідних судин — венул і вен. Подібний ефект відзначають при переході шоку, зокрема кардіального, з оборотної фази в необоротну, коли на фоні розширених артеріол спазм посткапілярних резистивних судин призводить до зростання капілярного тиску, фільтрації рідкої частини крові та її згущення з наступним різким порушенням мікроциркуляції.

У системі мікроциркуляції найважливішу роль у підтримці перфузії тканин мають реологічні властивості крові, її плинність. Будь-якій рідині властива в'язкість, оскільки стовп рідини переміщається по трубці не як єдине ціле, а окремими шарами, які зміщуються один відносно одного. Це так звана ламінарна або шарувата течія, для якої характерна наявність прямої залежності між рушійною силою, яким є тиск рідини, і швидкістю її пересування.

Внаслідок наявності молекулярних сил щеплення між окремими шарами потоку розвивається внутрішнє тертя, вираженість якого зумовлює в'язкість рідини. У результаті окремі шари будуть зміщуватися з різною швидкістю; найбільша швидкість характерна для центрального або осьового шару, найменша — для пристінкового, швидкість руху осьового шару приблизно в 2 рази більша, ніж середня швидкість. У результаті розподілу швидкостей окремих шарів профіль потоку набуває параболічної форми.

При великій швидкості потоку після досягнення критичної точки потік губить ламінарний характер і перетворюється в турбулентний, при якому втрачається паралельний характер руху окремих шарів, виникають завихрення. На їх створення витрачається значна енергія, у результаті чого при турбулентному характері потоку втрачається пряма залежність між його швидкістю і величиною тиску.

Різницю в швидкості руху окремих шарів, віднесену до відстані між ними, називають швидкістю зсуву. Чим вищий внутрішній опір, тобто в'язкість рідини, тим вищі необхідні витрати енергії для його подолання і приведення рідини в рух, це зусилля називається напругою зсуву. Тому відношення величини напруги зсуву до величини швидкості зсуву є мірою в'язкості рідини.

Усі рідини діляться на однорідні, або ньютонівські, та аномальні. Для однорідних рідин характерна постійна величина в'язкості, що не залежить від зрушувальних зусиль та швидкості потоку, тоді як в'язкість аномальних рідин носить змінний характер і змінюється залежно від умов, у яких здійснюється їх рух.

Із біофізичної точки зору кров — це гетерогенна багатокомпонентна система корпускуляр-

ної природи, тобто суспензія, завись формених елементів у колоїдному розчині білків, ліпідів та електролітів, яким є плазма крові. Перфузія тканин забезпечується проходженням цієї концентрованої суспензії твердих часток через систему мікросудин, діаметр яких в окремих ділянках менший ніж діаметр самих часток.

Незважаючи на те що питома вага крові наближається до питомої ваги води, кров за реологічними властивостями різко відрізняється від останньої. Ця відмінність проявляється насамперед у системі мікроциркуляції, оскільки у великих судинах кров поводиться як однорідна рідина. У мікроциркуляторному руслі, в умовах, де діаметр судини стає порівнянним із розміром формених елементів крові, вона набуває властивості неоднорідної рідини. Найбільш виражені ці властивості на рівні капілярів, діаметр яких може бути навіть меншим, ніж розмір формених елементів.

Основним проявом властивостей крові як неоднорідної рідини є залежність її в'язкості від діаметра судини і швидкості потоку крові. При зростанні швидкості зсуву або зменшенні діаметра судини в системі мікроциркуляції в'язкість крові знижується і досягає мінімального значення на вході в капіляри, де швидкість зсуву найбільша. Навпаки, при збільшенні діаметра судини і зниженні швидкості зсуву в'язкість крові зростає. У зв'язку з цим розрізняють макрореологічні властивості крові, тобто її властивості в системі великих судин, і мікрореологічні — властивості в системі мікроциркуляції, особливістю яких є змінна в'язкість, що залежить від характеру потоку крові.

До числа найважливіших факторів, що визначають мікрореологічні властивості крові, належать гематокрит, здатність до деформації еритроцитів та їх схильність до агрегації, структура потоку крові. У фізіологічних умовах найбільше значення має гематокрит, між його величиною і в'язкістю існує пряма залежність; і у діапазоні змін гематокриту від 20 до 90% в'язкість крові зростає у 10 разів. Гематокрит крові не є постійною величиною, для мікрореології крові характерне поняття «динамічний або місцевий гематокрит», що може істотно відрізнятися від гематокриту у великих судинах.

Особливості руху крові в мікросудинах описуються феноменом Фореуса — Ліндквіста, відповідно до якого гематокрит і відповідно в'язкість крові знижуються в міру зменшення судинного просвіту від 300 мкм аж до капілярів. Так, якщо величина гематокриту в центральних судинах становить 50%, гематокрит у капілярах непрацюючого м'яза — тільки 10%. Проте на рівні капілярів, діаметр яких приблизно дорівнює розміру еритроцитів або навіть менший за нього, відзначають феномен інверсії, гематокрит зростає на 3–5 порядків і в'язкість крові значно підвищується.

Іншим фактором, що визначає мінливість в'язкості крові, є наявність зворотної залежності між швидкістю зсуву (швидкістю кровотоку, віднесеного до діаметру судини) і в'язкістю крові, що означає зростання в'язкості при уповільненні потоку крові.

Залежність між місцевим гематокритом, діаметром судини і швидкістю зсуву визначається досить складними гідродинамічними механізмами. При проходженні потоку крові в системі мікроциркуляції швидкість руху в осьовій течії значно більша, ніж у пристінковій, завдяки чому по осі утворюється розрідження, туди спрямовуються формені елементи крові. Їх вміст у шарах, віддалених від осі судини, значно знижується, а пристінковий шар перетворюється у плазматичний. Утворення пристінкової плазматичної течії є наслідком осьової орієнтації клітин і відділення або сепарації плазми крові; чим більша товщина плазматичного шару, тим менше місцеве значення гематокриту.

Оскільки в системі мікроциркуляції швидкість зсуву зростає в міру зменшення діаметра судини, то паралельно збільшується товщина плазматичного шару і тому знижується гематокрит і в'язкість крові. Проте на рівні капілярів судинний просвіт майже повністю перекривається форменими елементами, зберігається тільки дуже вузький шар плазматичної течії між ними і стінкою капіляра, що призводить до значного зростання місцевого гематокриту і в'язкості крові.

Зміни в'язкості крові при різних швидкостях зсуву визначаються також деформацією еритроцитів. У стані спокою еритроцити круглої форми, а при русі зі швидкістю 6 мм/с витягуються і набувають форму веретена. Ця здатність залежить насамперед від високої еластичності мембрани еритроцитів, а її зниження призводить до зменшення плинності еритроцитів і зростання в'язкості крові.

Залежність між швидкістю руху крові та її в'язкістю пов'язана з поняттям «структура кровотоку», що визначається особливостями розподілу і поводження еритроцитів у просвіті мікросудин. Виділяють 3 типи структури кровотоку: 1-й тип відзначається в нормальних умовах при досить високій швидкості потоку. При цьому

еритроцити орієнтовані по осі судини, переміщаються паралельними шарами вздовж стінки судини, а профіль швидкостей окремих шарів має параболічну форму з максимальною швидкістю по осі та мінімальною — біля стінки. Еритроцити мігрують від стінок до центру судини, а біля стінок утворюється безклітинний плазматичний шар. Цей потік крові аналогічний ламінарному або шаруватому потоку однорідних рідин.

2-й тип структури є перехідним і спостерігається в мікросудинах при зниженні швидкості потоку крові і напруги зсуву. При цьому типі відбувається значне зниження градієнта швидкості руху окремих шарів, профіль швидкостей відхиляється від параболічної форми до притупленої. Це створює умови для більш хаотичної орієнтації еритроцитів щодо осі судини, частина з них розміщується не паралельно їй, а майже перпендикулярно. Змінюється також траєкторія руху еритроцитів від лінійної до хаотичної, що в комплексі сприяє підвищенню в'язкості крові та зростанню опору кровотоку.

3-й тип структури потоку крові спостерігається у найбільш дрібних мікросудинах, які наближаються за розміром просвіту до розміру еритроцитів. У результаті кожен окремий еритроцит займає практично весь просвіт судини і течія крові набуває поршневого характеру. Тому в'язкість крові в капілярах визначається головним чином здатністю еритроцитів до деформації, оскільки в ряді тканин просвіт капілярів менший, ніж діаметр еритроциту. Для того щоб пройти подібний капіляр, еритроцит витягається в поздовжньому напрямку і набуває еліпсоїдної форми, у цьому стані довжина еритроцита може перевищувати його ширину в 2,2 раза. Проте і при цьому еритроцит займає тільки 80% просвіту судини, збережений пристінковий плазматичний шар запобігає прямій взаємодії формених елементів із ендотелієм судинної стінки.

Здатність до деформації еритроцитів настільки велика, що при їх зовнішньому діаметрі 7–8 мкм вони можуть без ушкодження проходити через отвір діаметром 3 мкм. Ця здатність еритроцитів визначається особливими в'язкоеластичними властивостями їх мембрани і плинністю внутрішнього вмісту, завдяки чому при проходженні через вузький отвір мембрана обертається навколо цитоплазми, сприяючи зменшенню витрати енергії при подоланні перешкоди і запобігаючи можливості закупорки судини. Завдяки цій властивості еритроцитів кров зберігає плинність навіть при гематокриті, що досягає 98%.

При багатьох різноманітних патологічних ситуаціях — ішемії, цукровому діабеті, стресі, запаленні, а також при старінні еритроцитів здатність до деформації їх мембрани зменшуються, що утруднює подолання ними капілярної мережі. При цьому еритроцити можуть ушкоджуватися і вивільняти в крові речовини, що в них містяться, зокрема АДФ, що є активатором тромбоцитів і ендотелію. Все це призводить до значних порушень мікроциркуляції.

Крім цього, зниження в'язкості крові при зростанні швидкості потоку крові в мікросудинах пов'язане із зменшенням схильності еритроцитів до агрегації. Однією з умов збереження безперервності потоку крові є наявність у ній окремих, не зв'язаних між собою еритроцитів, які можуть переміщатися незалежно один від одного. Проте навіть у нормальних умовах при уповільненні потоку крові відбувається агрегація — злипання еритроцитів. Ці зміни оборотного характеру, при відновленні нормальної швидкості руху крові еритроцити знову роз'єднуються.

Проте у патологічних умовах злипання еритроцитів значно зростає, у результаті чого кров перетворюється в сітчасту суспензію з низькою плинністю. У результаті кровотік може повністю припинитися у поєднанні із закупоркою капілярів, виникненням стазу в них. Розвитку стазу сприяє паралітичне розширення капілярів і сповільнення течії крові в них в умовах ішемії або під дією медіаторів запалення. Особливе значення для розвитку стазу має згущення крові у результаті паралельного зростання проникності стінки капілярів. Відповідно зростає гематокрит і підвищується концентрація в крові білків, зокрема фібриногену.

Внутрішньосудинна агрегація еритроцитів є причиною «зернистої течії» у капілярах і для її виникнення досить простого зниження швидкості потоку крові. Крайнім проявом посиленої внутрішньосудинної агрегації еритроцитів є розвиток стану, який називають сладжем, тобто закупорки капілярів еритроцитарними агрегатами, який відзначають у ряді патологічних ситуацій при проведенні бульбарної мікроскопії.

Суспензійна стабільність крові і ступінь агрегації еритроцитів є в значному ступені відображенням їх функціонального стану, насамперед наявності на мембрані негативного електричного заряду — «дзета-потенціалу», завдяки чому відбувається електростатичне відштовхування еритроцитів. При зниженні цього заряду створюються умови для посиленої агрегації еритроцитів. Особливе значення в цьому процесі має співвід-

ношення вмісту в плазмі крові високо- і низькомолекулярних білків — альбумінів і глобулінів, так як альбуміни сприяють підтримці електричного заряду мембрани еритроцитів, а глобуліни, насамперед фібриноген, знижують цей заряд і утворюють містки між окремими еритроцитами, призводячи до утворення їх агрегатів. При високому градієнті швидкостей зсуву утворення еритроцитарних агрегатів пригнічується, створюються гемодинамічні умови для їх руйнування, тоді як при низькій швидкості потоку крові, зокрема у венулах, відбувається зближення еритроцитів, завдяки чому створюються передумови для їх агрегації.

Агрегація еритроцитів можлива тільки за участю плазми крові, оскільки для неї необхідна присутність фібриногену, що утворює містки між окремими еритроцитами. Тому інтенсивність агрегації еритроцитів визначається не тільки їх функціональним станом, але й концентрацією фібриногену в плазмі крові. Фібриноген належить до білків гострої фази запалення і тому є однією з найважливіших ланок, що поєднує запалення і порушення мікроциркуляції.

Роль фібриногену в підвищенні в'язкості крові визначається також тим, що він є найважливішим чинником агрегації тромбоцитів. У нормальних умовах тромбоцити не приймають суттєвої участі у визначенні особливостей мікроциркуляції у зв'язку з відносно невеликим вмістом у крові і малим розміром часток. Проте утворення великих тромбоцитарних агрегатів може супроводжуватися емболізацією дрібних капілярів із повним припиненням локальної перфузії тканин. Цей механізм, зокрема, є однією з причин розвитку нестабільної стенокардії, коли активація та агрегація тромбоцитів при руйнуванні атероматозної бляшки призводить до закупорки капілярів міокарда.

Найважливішим інтегральним показником повноцінності мікроциркуляції є рівень функціональної активності капілярів, які можуть перебувати в трьох станах: функціонуючому, плазматичному та закритому. Функціонуючі капіляри містять потік цільної крові — плазми крові і формених елементів, у плазматичних при збереженому просвіті утримується тільки плазма крові, тоді як у закритих капілярах просвіт практично відсутній. При звуженні привідних артерій швидкість кровотоку в капілярах знижується, спочатку вони перетворюються в плазматичні, а потім їх просвіт перестає визначатися. Причиною наявності цих перехідних станів капілярів є зміна місцевого гематокриту в крові, що протікає, — якщо напруження стінки капілярів перевищує тиск рідини в них, капіляри переходять у закритий стан.

РЕГУЛЯЦІЯ ФУНКЦІЇ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

Повноцінне функціонування тканин та органів можливо тільки за умови підтримки нормального кровопостачання, оптимального забезпечення енергетичним субстратом — глюкозою і вільними жирними кислотами, а також киснем, необхідним для їх утилізації.

Відповідно до законів гідродинаміки інтенсивність кровотоку визначається наступною залежністю:

$$Q = P/R,$$

де Q — величина кровотоку, P — рівень внутрішньосудинного тиску крові, R — величина опору судин.

Оптимізація тканинного кровотоку здійснюється переважно локальними факторами, до яких належать продукти метаболізму, зокрема аденозин, що утворюється при утилізації макроергічних фосфатів — АТФ і АДФ. Ці фактори проявляють пригнічуючу дію на тонус судинної стінки, викликають її розслаблення, зниження опору з відповідним збільшенням кровотоку і розвитком «робочої гіперемії». Це дозволяє досягти суворої погодженості між рівнем тканинного обміну, що визначає потребу в кровопостачанні, з реальним припливом крові.

У локальному контролі судинного тонусу суттєву роль відіграють також біологічно активні сполуки, що утворюються в ендотеліоцитах, гладком'язових судинних клітинах, клітинах крові. До їх числа належать вазодилататорні агенти: оксид азоту і простациклин, продукція яких зростає при активуючій дії гідродинамічних факторів, насамперед пристінкової напруги зсуву, а також вазоконстрикторні: ендотелін, ангіотензин II, експресія яких зростає при ушкодженні ендотелію, особливо в умовах запалення. Активація цих факторів більшою мірою поєднана з екстремальними і патологічними ситуаціями і залежно від вираженості може супроводжуватися як відновленням серцево-судинного гомеостазу, так і його порушенням.

Проте значне зростання локальної потреби в кровопостачанні і різке розширення судин можуть призводити до перерозподілу кровотоку з обкраданням інших тканин, зниження АТ і порушення системної гемодинаміки. При зниженні внутрішньосудинного тиску до 60 мм рт. ст. відбувається максимальне розширення судин,

втрачається можливість підтримки адекватного тканинного кровотоку і вже через 10–20 хв у клітинах, високочутливих до ішемії, насамперед у нейронах і кардіоміоцитах, розвиваються необоротні зміни. Тому регуляція тканинного кровотоку неминуче поєднана і з включенням центральних механізмів регуляції, спрямованих на підтримку гомеостатичних параметрів центральної гемодинаміки, насамперед на збереження оптимального рівня АТ, яким є САТ у межах 120 мм рт. ст, ДАТ — 80 мм рт. ст. Підвищений рівень АТ створює більш сприятливі умови для забезпечення тканинного кровопостачання, проте поєднаний із різким зростанням навантаження на серце і його роботу. Тому в фізіологічних умовах високий рівень АТ підтримується тільки короткочасно в екстремальних ситуаціях, насамперед при важких фізичних навантаженнях, тоді як зниження АТ значно зменшує можливості оптимізації тканинного кровотоку. Тому основним завданням регуляції активності серцево-судинної системи є обмеження змін рівня АТ у вузьких межах.

Центральна регуляція кровопостачання зумовлена наявністю тонічних впливів із судинорухового центру, розміщеного в довгастому мозку, на серце, резистивні або артеріальні та ємнісні або венозні судини. Ці впливи здійснюються через систему нейрогуморальної регуляції, основними компонентами якої є симпатичний і парасимпатичний відділи вегетативної нервової системи з медіаторами норадреналіном, ацетилхоліном, гормони кори надниркової залози адреналін і норадреналін, гормони РААС, вазопресин, що секретується гіпофізом.

Якщо забезпечення локальних потреб у кровопостачанні пов'язане з переважною дією місцевих регуляторних механізмів, то центральна регуляція кровообігу влаштована за ієрархічним принципом. Її рівні, включаючи спінальні центри і судинорухový центр довгастого мозку, забезпечують стабільність центральної гемодинаміки, тоді як вищі рівні зумовлюють участь серцево-судинної системи в складних реакціях цілісного організму. Місцевий і центральний контури регуляції перебувають у складних, часом конкурентних взаємозв'язках, і судини, розширені під дією локальних метаболічних факторів, втрачають чутливість до центральних констрикторних впливів — функціональний симпатоліз. Завдяки цьому при однотипному генералізованому зростанні центральних тонічних впливів, що забезпечують стабільність системної гемодинаміки, відбувається перерозподіл потоку крові за рахунок розширення судин у зонах з високим рівнем функціональної активності та метаболізму, що компенсується звуженням судин тканин, що перебувають у стані спокою.

Класичними роботами Ціона і Людвіга, а потім Герінга, І.П. Павлова встановлена наявність барорецепторних зон в аорті і каротидному синусі, які проявляють тонічну пригнічуючу дію на судинорухový центр довгастого мозку. Перерізання гілки язикоглоткового нерва, що відводить імпульсацію від рецепторів каротидного синуса, або депресорного нерва, що відходить від дуги аорти, імітує різке зниження тиску в цих зонах і супроводжується зростанням еферентної активності в симпатичних нервах, посиленням роботи серця і підвищенням АТ. Навпаки, електрична стимуляція нервів, що відходять від барорецепторних зон, відповідає підвищенню в них тиску і призводить до зниження симпатичного тонусу, частоти та сили серцевих скорочень, зменшення ЗПСС і зниження АТ.

Проте рецептори, розміщені в барочутливих зонах дуги аорти і каротидних синусів, належать до розряду тих, що адаптуються, при тривалому стабільному підвищенні тиску імпульсація в нервах, що відходять від них, поступово загасає з відповідним послабленням змін активності вегетативної нервової системи, роботи серця та судинного тонусу. Більше того, в умовах перманентної гіпертензії відбувається перенастроювання рецепторів, які починають функціонувати на підтримку підвищеного рівня АТ. Тому судинні барорецепторні зони розглядаються як система, що забезпечує швидку, але відносно короткочасну гомеостатичну регуляцію, у той час як тривала регуляція системної гемодинаміки зумовлена участю РААС. Зниження тиску в судинах нирки супроводжується посиленою секрецією реніну клітинами юкстагломерулярного апарату і утворенням ангіотензину II. Незважаючи на те що цей поліпептид швидко піддається ферментативному руйнуванню з періодом напіврозпаду 18–20 с, гіпертензивна дія зниженого тиску в ниркових артеріях зберігається стабільною необмежений час, що закладено в основу створення Гольдблаттом експериментальної моделі ниркової гіпертензії.

ОСОБЛИВОСТІ ОРГАНІЗАЦІЇ ОРГАННОГО КРОВООБІГУ

Основні принципи гідродинаміки визначають закономірності, що лежать в основі регуляції як системного, так і регіонарного кровообігу. У той же час ряд високоспеціалізованих відділів серцево-судинної системи характеризуєть-

ся відмінними рисами організації, які пов'язані з функцією систем, органів і тканин, кровопостачання яких вони здійснюють. До числа цих відділів належать насамперед система кровообігу в легенях, серці та нирках, мезентеріальна і портальна судинні системи.

ПРИНЦИПИ ОРГАНІЗАЦІЇ ТА РЕГУЛЯЦІЇ КОРОНАРНОГО КРОВООБІГУ

Морфофункціональна організація системи кровопостачання міокарда має виражену специфічність, що визначається насамперед тим, що скорочення серця створюють додаткову перешкоду для підтримки тканинного кровотоку. Якщо практично у всіх інших тканинах організму кровотік має безперервний характер, то міокардіальний кровотік характеризується чіткою дискретністю: здійснюється винятково в діастолу і відсутній у систолу. У середньому до 80% міокардіального кровотоку становить діастолічна фракція, 20% — систолічна.

Наявність фазності міокардіального кровотоку пов'язана з циклічними змінами інтраміокардіального напруження, що здійснює компресійний вплив на судини, розміщені в товщі міокарда, і зменшує їх гідравлічну провідність. Тому кровотік різко послаблюється в фазу ізометричного напруження, досягає мінімального значення на піку підвищення внутрішньошлуночкового тиску і зростає в фазу ізометричного розслаблення. Максимальне значення міокардіального кровотоку відзначають у фазу швидкого наповнення.

Крім цього, градієнт інтраміокардіального напруження існує не тільки в різні фази серцевого циклу, але й у різних за глибиною шарах стінки ЛШ. Систолічне інтраміокардіальне напруження в глибокому субендокардіальному шарі досягає рівня внутрішньошлуночкового тиску або навіть перевищує його, в середньому — на 11,5–16,5 мм рт. ст. нижче, ніж у глибокому, і ще нижче в поверхневому субепікардіальному шарі. Істотний градієнт інтраміокардіального напруження зберігається і у діастолу та досягає 5,5–11,5 мм рт. ст.

У зв'язку з цим систолічний кровотік у міокарді глибоких шарів стінки шлуночка практично відсутній, їх кровопостачання здійснюється винятково в діастолу, тоді як у поверхневих шарах може зберігатися помірно виражена систолічна течія крові. Встановлено, що безперервний характер міокардіального кровотоку протягом всього серцевого циклу зберігається тільки в поверхневому шарі ЛШ, а вже на глибині 0,5–1,0 мм від епікарда систолічний кровотік повністю зникає. Тому тривалість перфузії практично всього міокарда ЛШ аналогічна тривалості діастоли. Крім цього, навіть у діастолу шлуночків відзначається короткочасне зменшення міокардіального кровотока, що збігається за часом із систолою передсердь і призводить до зростання внутрішньошлуночкового тиску та інтраміокардіального напруження.

Виражений градієнт інтраміокардіального напруження між поверхневими та глибокими шарами стінки ЛШ відзначають не тільки в систолу, але й у діастолу, що визначає гірші умови для забезпечення кровопостачання в субендокарді. При цьому обсяг роботи, яку виконує міокард глибоких шарів стінки шлуночка, більший, ніж міокард поверхневих. Він розвиває більше систолічне напруження за рахунок більш вираженого скорочення, що досягає в середньому 14% порівняно з 9%, характерними для міокарда поверхневих шарів стінки шлуночка, і споживає приблизно на 20% більше кисню. Це досягається завдяки тому, що відношення субендокардіального кровотоку до субепікардіального становить 1,1–1,2, тобто кровопостачання глибоких шарів стінки ЛШ на 10–20% більше, ніж поверхневих.

Залежність кровопостачання міокарда від інтраміокардіального напруження і від тривалості діастоли визначає і можливість розвитку ішемії при порушеннях функціональної активності серця. Зниження скоротності міокарда, швидкісних показників його скорочення, особливо розслаблення, супроводжується значним підвищенням діастолічного інтраміокардіального напруження, що перешкоджає перфузії міокарда, а тахікардія, що компенсаторно розвивається при зниженні гемодинамічної функції серця, зменшує тривалість діастоли і відповідно періоду, протягом якого здійснюється ефективний міокардіальний кровотік. У той же час і міокардіальна недостатність, і тахікардія супроводжуються різким підвищенням потреби міокарда в кровопостачанні, що у поєднанні зі зменшенням можливості підвищення міокардіального кровотоку створює передумови для розвитку вторинної ішемії міокарда.

Збереження адекватного кровопостачання субендокардіальних шарів досягається завдяки ауторегуляторним реакціям судин, що їх живлять, але це поєднано з частковою реалізацією розширювального резерву вже в умовах спокою. Тому максимальна дилатація інтраміокардіальних судин супроводжується різким перерозподілом кровотоку до зовнішніх шарів стінки шлуночка,

обмеження припливу крові через епікардіальні артерії може призводити до субендокардіальної ішемії при збереженні нормальної перфузії субепікардіальних шарів стінки шлуночка.

У той же час в магістральних епікардіальних артеріях систолічна фракція кровотоку досягає 25%, кровотік зберігається в середину систоли, тоді як в інтраміокардіальних артеріях у середину систоли кровотік може набувати і ретроградного характеру. При різкій дилатації коронарних судин, викликаній введенням нітрогліцерину, систолічна фракція кровотоку в епікардіальній артерії зростає в 3–4 рази на фоні збереженого ретроградного кровотоку в інтраміокардіальній артерії. Цей ефект пов'язаний із вираженою ємнісною функцією епікардіальних артерій, що визначається їх високою розтяжністю. У результаті більша частина систолічного кровотоку, що в них зберігається, залишається екстрамуральною і бере участь у перфузії міокарда тільки в наступну діастолу.

Специфічність організації кровопостачання серця детермінована особливостями метаболізму міокарда, основною рисою якого є аеробний характер з великим споживанням кисню та високою чутливістю до його дефіциту. До 85% всієї енергії, необхідної для забезпечення життєздатності і функціонування серця, продукується за участю кисню і тільки 15% — за рахунок ферментативної утилізації глюкози. Навіть максимальна активація гліколізу в умовах гіпоксії або ішемії міокарда не здатна тривалий час підтримувати його життєздатність і охороняти від розвитку необоротних змін.

Це означає, що найважливішою функцією коронарного кровообігу є адекватне забезпечення міокарда киснем. Його споживання дорівнює 8–10 мл/хв на 100 г маси в стані спокою і зростає до 70–90 мл/хв при вираженому зростанні серцевої активності. У той же час однією з умов повноцінного скорочення міокарда є його еластичність, а наявність крові в інтраміокардіальних судинах значно підвищує жорсткість міокарда, перешкоджає його скороченню і збільшує роботу серця. Тому серце одержує тільки той мінімальний об'єм крові, що необхідний для здійснення його функції, а адекватність забезпечення міокарда киснем досягається за рахунок його максимальної екстракції з крові. Міокард поглинає з кожних 100 мл крові до 10 мл кисню, мозок — 5 мл, скелетні м'язи — 4 мл, нирки <1 мл. Якщо в середньому в організмі екстрагується із крові тільки 30% розчиненого в ній кисню, то міокард утилізує до 70–75% кисню з крові, що протікає, навіть в умовах спокою.

Поняття «коефіцієнт безпеки» характеризує ступінь зниження тканинного кровотоку, який ще не супроводжується зменшенням постачання тканин різними речовинами, що знаходяться в крові. Коефіцієнт безпеки за киснем для організму дорівнює 3, тобто при зменшенні кровопостачання в 3 рази забезпечення киснем може не змінитися завдяки підвищенню його екстракції із крові. Коефіцієнт безпеки міокарда за киснем дорівнює тільки одиниці, збільшення забезпечення киснем можливе тільки за рахунок збільшення його кровопостачання, але не може досягатися в результаті зростання екстракції кисню із крові. Це означає наявність високого ступеня організації кровопостачання міокарда, але також і високу його вразливість відносно порушень перфузії і якоюсь мірою пояснює високу поширеність ІХС.

Однією з найважливіших особливостей судин серця є високорозвинена здатність до ауторегуляції, що зумовлює підтримку кровопостачання міокарда у фізіологічних умовах, і особливо при атеросклеротичному ураженні коронарних судин. Інтраміокардіальні судини мають високий базальний тонус і тому розширювальний резерв; при максимальному їх розширенні кровотік може зростати у 4–6 разів і забезпечувати адекватне постачання міокарда киснем та енергетичними субстратами у різних екстремальних ситуаціях.

Адаптивні реакції резистивних судин серця на зменшення пропускної здатності великих коронарних артерій сприяють підтримці повноцінного кровопостачання міокарда до тих пір, поки ступінь стенозування не досягає критичного значення — зменшення просвіту на 75–80%. У цих умовах відзначають не тільки відносну коронарну недостатність, тобто зменшення розширювального резерву, що забезпечує адекватність кровопостачання міокарда при збільшенні роботи серця, але з'являються клінічні ознаки коронарної недостатності навіть в умовах спокою. При цьому істотний градієнт розширювального резерву між судинами поверхневих і глибоких шарів стінки ЛШ набуває роль найважливішого патогенетичного фактора розвитку переважно субендокардіальної ішемії.

ОСОБЛИВОСТІ ПОРТАЛЬНОГО КРОВООБІГУ І КРОВОПОСТАЧАННЯ ПЕЧІНКИ

Підтримка нормального портального кровообігу має найважливіше значення не тільки для кровопостачання органів черевної порожнини, але й для центральної гемодинаміки. Пропускна

здатність портального судинного русла становить у середньому 1,5 л/хв, портальний кровотік досягає 25–33% ХОК.

Особливістю портального відділу судинної системи є те, що приплив крові до нього здійснюється з двох джерел: портальної вени, по якій до печінки притікає венозна кров, що відтікає від органів черевної порожнини, і печінкової артерії, що відходить безпосередньо від черевної аорти. Кров у руслі портального кровообігу проходить через дві, а не одну, як звичайно, систему капілярів. Перша сітка капілярів відходить від артеріальних судин і забезпечує нутритивне кровопостачання шлунка, кишечнику та інших органів черевної порожнини, а кров, що відтікає від них, збирається у воротну вену, яка розпадається на капілярну сітку безпосередньо в печінці. У цьому відділі портальний кровообіг забезпечує обмінну, детоксикаційну та екскреторну функції печінки. Нутритивні потреби печінкової тканини забезпечуються припливом крові по печінковій артерії.

Характерною рисою судин портальної системи, що утворюється при злитті брижових вен, вен селезінки і шлунка, є наявність спонтанних ритмічних скорочень. Фізіологічний зміст цього визначається тим, що величини тиску крові на вході в мезентеріальну судинну мережу недостатньо для проштовхування крові через дві мережі судинних капілярів, і спонтанні скорочення стінки портальних судин зумовлюють просування крові мережею печінкових синусоїдів.

Підтримці тканинного кровотоку в печінці сприяє також наявність великої сітки артеріовенозних анастамозів між гілками печінкової артерії та судинами системи воротної вени. До печінкових клітин надходить не окремо артеріальна і венозна кров, а їх суміш, що забезпечує одночасне здійснення як нутритивної, так і обмінної функцій системи кровопостачання печінки.

Воротною веною до печінки притікає в 4–6 разів більше крові, ніж печінковою артерією, при тому, що тиск крові в печінковій артерії досягає 100–130 мм рт. ст., а у воротній вені він нижчий приблизно в 10 разів і дорівнює 12–15 мм рт. ст. При цьому наявність системи тонко регульованих сфінктерів не дозволяє артеріальній крові блокувати потік венозної крові системою печінкових синусоїдів.

Система артеріовенозних анастомозів у печінці настільки добре розвинена, що виключення як артеріального, так і портального припливу крові не призводить до загибелі гепатоцитів. Після перев'язки портальної вени різко зростає частка артеріального припливу крові в підтримці печінкового кровотоку, тоді як після перев'язки печінкової артерії кровотік у портальній вені збільшується на 30–50% і практично повністю компенсує обмеження припливу артеріальної крові. Більше того, напруження кисню в крові печінкових синусоїдів у цих умовах залишається в межах нормальних значень, зберігаються нормальними обмінна та детоксикаційна функції печінки.

Однією з відмінних рис портальної судинної мережі є її функція як депо крові, оскільки судини печінки можуть вміщати до 20% всієї крові організму. Розширення синусоїдів супроводжується депонуванням великої кількості крові, скорочення — її викидом у системну циркуляцію. Висока ємність печінкових судин визначає роль печінки у водно-сольовому обміні. Крім того, ендотелій печінкових синусоїдів має високу проникність, через нього здійснюється інтенсивна фільтрація рідкої частини крові. Завдяки цьому в печінці утворюється велика кількість багатої білками лімфи, частина якої іде до грудного лімфатичного протоку, частина з течією жовчі у ШКТ.

Значення функції депонування крові полягає в тому, що завдяки їй забезпечується адекватна регуляція ОЦК, венозного повернення та серцевого викиду. В екстремальних ситуаціях, при різкому зростанні фізичного навантаження швидке вивільнення крові з портального депо супроводжується зростанням роботи серця і підтримкою системної гемодинаміки на рівні, що відповідає потребам організму. При крововтраті викид депонованої крові з печінкового депо відновлює до певного ступеня ОЦК, сприяє підтримці АТ, тобто розвивається ефект, що називається внутрішнім переливанням крові. Ці реакції здійснюються завдяки наявності вираженого нейрогуморального контролю за тонусом і кровонаповненням портального русла, адекватна мобілізація крові з нього є важливим компонентом багатьох фізіологічних і поведінкових реакцій організму, яка забезпечує його пристосування до умов зовнішнього середовища, що постійно змінюються.

Проте в патологічних умовах здатність печінки депонувати великий об'єм крові може становити істотну небезпеку для організму. При анафілактичному шоці в портальному судинному руслі може накопичуватися до 60–80% усієї циркулюючої крові з вираженим падінням АТ та порушенням системної гемодинаміки.

При тому, що приплив крові до печінки здійснюється по двох каналах, відтік відбуваєть-

ся тільки через печінкові вени. Порушення відтоку, зокрема при цирозі печінки, призводить до розвитку портальної гіпертензії з поступовим розвитком портокавальних анастомозів і транспортування крові з портальної вени в нижню порожнисту вену, минаючи печінку. Якщо в нормі всі 100% крові, що притікають до печінки портальною веною і печінковою артерією, відтікають через печінкову вену, то при вираженому цирозі печінки до 90% відтоку портальної крові здійснюється через портокавальні анастомози.

Найбільш тяжким наслідком портальної гіпертензії є утворення асциту — накопичення рідини в черевній порожнині в результаті її транссудації через стінку капілярів. Безпосередньою причиною розвитку асциту є зростання гідродинамічного тиску в синусоїдах печінки, що супроводжується появою на її поверхні крапельок прозорої, але багатої білком рідини, що стікає в черевну порожнину. Розвитку асциту сприяє також зниження колоїдно-осмотичного тиску плазми крові, зумовлене гіпопротеїнемією в результаті підвищення проникності ендотелію печінкових синусоїдів. У хворих із портальною гіпертензією, але без асциту колоїдно-осмотичний тиск досягає 220–240 мм вод. ст., а у хворих із асцитом він знижений до 140–200 мм вод. ст.

Гіпопротеїнемія у цих умовах пов'язана не тільки з виходом білка крові із судинного русла, але й значною мірою є наслідком затримки натрію і води в організмі. Встановлено, що такі ефекти у хворих виникають ще до появи ознак порушень портального кровообігу, розвитку асциту і набряків. При цьому в більшості випадків фільтраційна та видільна функція нирок зберігається повноцінною, але поєднується з посиленням зворотного всмоктування натрію в канальцях у результаті зростання концентрації в крові кортикостероїдів, насамперед альдостерону, і АДГ нейрогіпофізу.

Проте в міру накопичення рідини в перитонеальній порожнині активується і процес зворотного всмоктування. Коли тиск у ній підвищується до 400–450 мм вод. ст., між процесами транссудації та зворотного всмоктування рідини відновлюється рівновага на новому патологічному рівні й асцит перестає наростати. При цьому асцитична рідина не перебуває в статичному стані, за 1 год змінюється до 80% води, що утримується в ній.

РЕГУЛЯЦІЯ КРОВООБІГУ В ЛЕГЕНЯХ У НОРМІ І ПАТОЛОГІЇ

На відміну від більшості органів і тканин подвійне кровопостачання мають і легені. Специфічна функція легень — газообмін здійснюється через мале коло кровообігу, тобто систему ЛА, капілярів і вен, тоді як живлення легеневої тканини, включаючи і стінку самої ЛА, зумовлене функціонуванням бронхіальних артерій, що є частиною великого кола кровообігу.

Відмінною рисою судин малого кола кровообігу є їх низький опір і відповідно тиск, що в 5–7 разів нижчий, ніж у відповідних відділах великого кола. У ЛА САТ становить 20–30 мм рт. ст., ДАТ — 8–12 мм рт. ст., середній — 15–18 мм рт. ст. Середній тиск у легеневих капілярах, який ще називають легеневим АТ заклинювання, становить 7–10 мм рт. ст., що приблизно на 35% вищий, ніж тиск у лівому передсерді. Підвищення тиску заклинювання є найважливішим показником гіперензії малого кола кровообігу, зумовленої стенозом мітрального клапана та цілим рядом інших патологічних станів.

Значно (у 6–7 разів) нижчий тиск крові в системі ЛА порівняно з аортою при тій же об'ємній швидкості кровотоку пояснюється значно більшим сумарним значенням зрізу мікросудин. Це зумовлює меншу лінійну швидкість потоку крові і збільшення часу для здійснення газообміну через стінку капілярів у легеневих альвеолах. Опір легеневих судин настільки незначний, що навіть дворазове збільшення ХОК не супроводжується зростанням тиску в ЛА, підвищенням лінійної швидкості потоку крові і не порушує газообмін у легенях. Навіть при збільшенні кровотоку через легені в 6–7 разів тиск в основному стовбурі ЛА підвищується незначно.

Цей ефект деякою мірою зумовлений і значною розтяжністю легеневих судин із відповідним збільшенням ємності легеневого судинного русла. Об'єм крові в легенях дорівнює 180–630 мл/м^2 поверхні тіла, при цьому на частку капілярного русла припадає 38%, артеріального — 27%, венозного — 35%. При різкому зростанні ОЦК ємність легеневого депо зростає більшою мірою, ніж в інших органах, а при крововтраті відбувається швидка мобілізація крові з легень. Особливу депонуючу роль легеневе судинне русло виконує при розбалансуванні роботи ПШ і ЛШ: коли ЛШ викидає менший об'єм крові, ніж ПШ, то наповнення легеневих судин зростає, при ослабленні роботи ПШ кров, депонована в легеневих судинах, відтікає до лівого серця. Таким чином, перевага роботи ПШ сприяє збільшенню внутрішньолегеневого об'єму крові, перевага роботи ЛШ — його зменшенню. Крім цього, кров, депонована в малому колі кровообігу, швидко мобілізується при зростанні потреби організму

в кровопостачанні, під час фізичної роботи, після прийому їжі. При цьому ОЦК значно зростає за рахунок зменшення ємності легеневих судин, а при відновленні стану спокою або при збільшенні ОЦК її надлишок накопичується в малому колі.

Встановлено, що в легенях утримується до 1000–1200 мл крові, з них у газообміні одномоментно бере участь не більше 60 мл. Таким чином, об'єм депонованої в легенях крові в 15–20 разів перевищує ту кількість, яку необхідно для виконання специфічної функції легень.

Для судинної системи легень характерна також наявність великої кількості анастомозів, що відходять від ЛА і впадають у легеневі вени в обхід артеріол і капілярів. У цих анастомозів значно більший діаметр, ніж у судин мікроциркуляції легень, потужна м'язова стінка, що може забезпечити як звуження, так і повне закриття просвіту. Фізіологічне значення цих анастомозів полягає в тому, що при зростанні тиску в системі ЛА вони забезпечують відтік крові в обхід мікроциркуляторного русла і запобігають перевантаженню ПШ. Проте кровотік через шунти неефективний відносно газообміну, його значне збільшення може призвести до розвитку гіпоксемії.

Легеневі судини виконують і барорецепторну функцію, підвищення тиску крові в ЛА супроводжується розвитком рефлексів, що змінюють функціональний стан серця і тонус судин інших областей. При гострому розвитку легеневої гіпертензії відзначається розширення судин основного депо крові — селезінки, зменшується ОЦК, повернення венозної крові до серця, частота і сила серцевих скорочень, у результаті чого знижується тиск крові в артеріях великого і малого кола кровообігу. Зниження тиску в легеневих судинах супроводжується зворотною реакцією.

Рецепторне русло судин легень значною мірою визначає гостре падіння АТ і розвиток колапсу в умовах емболізації ЛА. Показано, що виключення з кровообігу навіть половини судинного русла малого кола кровообігу не супроводжується розвитком виражених негативних наслідків. У той же час навіть неповне закриття емболом або тромбом просвіту ЛА другого–третього порядку може призводити до розвитку дуже тяжкого колапсу з летальним кінцем. Провідною причиною подібної реакції є не порушення легеневого кровотоку, а подразнення емболом барорецепторів легеневих судин. У цих умовах ваго- і симпатикотомія, застосування гангліоблокаторів значно зменшують вираженість задишки, змін АТ, роботи серця.

Важливу роль рефлекторні реакції легеневих судин відіграють і у розвитку набряку легень, який не можна розглядати тільки як наслідок гострої недостатності ЛШ при збереженні функціональних можливостей ПШ. Показано, що різке зростання тонусу дрібних артерій і артеріол легень, тиску в ЛА і вихід рідкої частини крові в альвеоли є природною реакцією на виражене зростання активності симпатичної нервової системи, внутрішньовенне введення норепінефрину, епінефрину і серотоніну. Навіть у нормальних умовах випаровування рідини зі стінок легеневих альвеол поряд із посиленням видільної функції нирок, активацією потовиділення є одним із компонентів загальної реакції організму на неадекватне зростання ОЦК, однак це не призводить до порушення дихальної функції легень. У патологічних умовах різке зростання вираженості цієї реакції, особливо у поєднанні з рефлекторними змінами тонусу легеневих судин і зростанням проникності їх стінок, призводить до розвитку набряку легень.

У нормальних умовах кровотік у системі бронхіальних артерій не відіграє ролі у здійсненні газообміну, а забезпечує живлення легеневої тканини, включаючи бронхи, альвеоли і навіть стінку ЛА. Повне виключення бронхіального кровотоку не призводить до порушення структури і функції легень, тому що приплив крові з легеневих капілярів через бронхопульмональні анастомози забезпечує живлення легеневої тканини. Проте припинення кровотоку в руслі ЛА навіть однієї легені може компенсуватися збільшенням бронхіального кровотоку тільки в незначному ступені. Крім того, при захворюваннях легень, насамперед туберкульозі, пневмоконіозі, навколо вогнищ емфіземи відзначається компенсаторне розширення бронхіальних артерій і бронхопульмональних анастомозів, що може бути джерелом кровотеч. Пов'язано це з дією високого тиску крові, що характерний для бронхіальних судин, на мікросудини системи ЛА.

РЕГУЛЯЦІЯ КРОВОТОКУ В НИРКАХ

Відмінні риси характерні також для організації і регуляції кровотоку в нирках, що визначаються їх функціональним призначенням. Кров надходить у нирку по нирковій артерії, що відходить безпосередньо від аорти. Після розподілу на дрібні артеріальні гілки утворюються аферентні артеріоли, по яким кров надходить у гломерулярні капіляри, що проникають у капсулу Боумена. Поєднання гломерулярних капілярів і капсули Боумена утворює гломерулу — початковий ком-

понент нефрону, що є основною функціонуючою структурою нирки. Гломерулярні капіляри впадають не у вени, як у всіх інших тканинах, а в еферентні артеріоли, через які кров відтікає від гломерул. Кожна еферентна артеріола потім ділиться на другий ряд капілярів, які утворюють мережу, що оточує канальці, далі — впадають у вени, що відводять кров від нирки.

Найважливішу роль у регуляції як ниркового, так і системного кровотоку відіграють секреторні гранулярні клітини, розміщені в стінці аферентних артеріол. Поєднання цих клітин із клітинами щільної плями (macula densa), розміщеної в безпосередній близькості від висхідного коліна петлі Генле, де вона переходить у дистальний каналець, утворює юкстагломерулярний апарат. Гранулярні клітини секретують гормон ренін, що входить у систему регуляції тиску і водно-сольового обміну. Щільна пляма функціонує як найважливіша рефлексогенна зона, сенсор інтенсивності канальцієвого потоку рідини та концентрації в ній натрію, регулюючи секрецію реніну та швидкість фільтрації рідини в клубочках.

Процес утворення сечі відбувається в три етапи: а) клубочкова фільтрація, що здійснюється через стінку ниркових капілярів; б) канальцева секреція і в) канальцева реабсорбція, що здійснюється на рівні перикальцевих капілярів. Інтенсивність капілярної фільтрації визначається співвідношенням капілярного гідростатичного тиску і онкотичного тиску крові. Капілярний тиск у клубочках вищий, ніж у звичайних капілярах, досягає 55 мм рт. ст., що забезпечує можливість капілярної фільтрації. Високий рівень клубочкового капілярного тиску в нирках визначається відносно великим діаметром і меншим опором аферентних артеріол, ніж ті, які характерні для більшості артеріол організму.

Капілярна фільтрація стримується двома факторами — гідростатичним тиском у капсулі Боумена, що дорівнює 15 мм рт. ст., і високим градієнтом онкотичного тиску між плазмою крові і рідиною в капсулі Боумена, яка практично позбавлена білків. Дія цього градієнта еквівалентна дії гідростатичного тиску, що дорівнює 30 мм рт. ст. У результаті взаємодії цих трьох сил утворюється тиск клубочкової фільтрації, що приблизно становить 10 мм рт. ст. З урахуванням високої проникності ендотелія капілярів клубочка у людини з масою тіла 70 кг інтенсивність клубочкової фільтрації досягає 180 л/добу, тоді як сумарна швидкість фільтрації через усі капіляри тіла дорівнює тільки 4 л/добу. Значною мірою це забезпечується тим, що через нирки проходить до 20–25% усього викиду ЛШ, хоча маса обох нирок не перевищує 1% маси тіла.

Втраті рідини і речовин, що містяться у фільтраті, перешкоджає процес канальцевої реабсорбції. Багато з компонентів фільтрату присутні в сечі в більш низькій концентрації (сечовина) або повністю відсутні (глюкоза). Цей процес має переважно активний і регульований характер і здійснюється завдяки наявності певних систем транспорту, хоча реабсорбція різних речовин часто має взаємозалежну природу. Завдяки цьому механізму забезпечується також підтримка водно-сольового балансу. Проте частина компонентів фільтрату піддається зворотній дифузії, оскільки в міру реабсорбції води зростає їх концентрація, вони повертаються в перикальцеві капіляри по градієнту концентрації. Існує ще процес активної канальцевої секреції, що зумовлює вихід протонів та іонів калію з капілярів у просвіт канальців.

Підтримка видільної функції нирок є життєво важливою функцією, і навіть мінімальні зміни ниркового кровотоку супроводжуються різкою активацією механізмів, спрямованих на відновлення порушеного гомеостазу. Це відбувається незважаючи на відсутність у цей момент недостатності нутритивного кровопостачання нирок, значення якого не перевищує 10–15% величини ниркового кровотоку. Секреторні клітини юкстагломерулярного апарату є сенсорами як тиску, так і вмісту натрію, і зниження тиску в аферентних артеріолах, як і зниження концентрації натрію, супроводжуються посиленою продукцією ферменту реніну. Під дією цього ферменту відбувається розщеплення білка плазми крові ангіотензиногену з утворенням поліпептиду ангіотензину I. Останній під дією АПФ, який фіксований на поверхні ендотелію капілярів, перетворюється в ангіотензин II, що володіє потужною вазоконстрикторною активністю і здатністю активувати синтез альдостерону в корі надниркової залози. Альдостерон активує реабсорбцію натрію і води, у поєднанні з ангіотензином II сприяє підтримці циркуляторного гомеостазу.

Обмін води в нирках, роздільно з обміном натрію, також центрально регулюється через АДГ або вазопресин, що продукується в задній частині гіпофізу. Цей гормон стимулює продукцію цАМФ в епітелії дистальних канальців, призводить до появи в їх люмінальній мембрані білків, які функціонують як канали, через які здійснюється реабсорбція води. Тому наявність високої концентрації АДГ в плазмі крові зумовлює різке зростання реабсорбції води в дистальних каналь-

цях і об'єм кінцевої сечі може не перевищувати 1% об'єму канальцевого фільтрату. При низькому вмісті АДГ зростає екскреція сечі з низьким осмотичним тиском — водний діурез. При цьому відбувається хронічна втрата рідини, об'єм добової сечі може досягати 25 л з розвитком виражених порушень центральної гемодинаміки і мікроциркуляції.

Протилежну функцію виконують передсердний і мозковий натрійуретичні фактори, які продукуються кардіоміоцитами відповідно передсердь і шлуночків при перевантаженні цих камер серця. Ці фактори пригнічують реабсорбцію натрію в нирках як безпосередньо, так і шляхом зменшення секреції реніну та альдостерону.

ПРИНЦИП ЦЕНТРАЛІЗАЦІЇ КРОВООБІГУ. ЗНАЧИМІСТЬ ЇЇ В РОЗВИТКУ АДАПТИВНИХ І КОМПЕНСАТОРНИХ РЕАКЦІЙ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

Впливи, що мають фізіологічний, екстремальний або патологічний характер і що призводять до зниження тиску крові як в артеріальному, так і у венозному відділах судинної системи, супроводжуються розвитком цілого комплексу реакцій, що називається централізація кровообігу. Комплекс спрямований на нормалізацію системної гемодинаміки або локально на забезпечення адекватного кровопостачання життєво важливих органів — головного мозку і серця.

В основі розвитку реакції на гіпотензію лежить пригнічення тонічної імпульсації з барорецепторних зон серця і судин. Це супроводжується підвищенням активності бульбарного серцево-судинного центру з посиленням симпатичних впливів на серце, судини артеріального та венозного відділів системи кровообігу, зростанням вмісту в крові гуморальних і гормональних факторів, що впливають на судинний тонус і діяльність серця. У результаті відбувається скорочення судин резистивного (артеріального) і ємнісного (венозного) відділів судинної системи, що супроводжується як збільшенням ЗПСО, так і мобілізацією крові з депо, збільшенням ОЦК і венозного повернення до серця. Крім того, переважання реакцій з боку артеріальних судин м'язового типу і артеріол над реакціями з боку венозних і таким чином більш виражене зростання прекапілярного опору порівняно з посткапілярним супроводжується зниженням капілярного тиску і переміщенням тканинної рідини в судинне русло, що також сприяє збільшенню внутрішньосудинного об'єму крові. Рефлекторна активація сили і ЧСС забезпечує перекачування збільшеного припливу крові в артеріальний відділ судинної системи, що (у поєднанні зі збільшеним опором артеріальних судин) сприяє відновленню та підтримці АТ. Паралельно активуються гормональні механізми регуляції АТ з підвищенням вмісту в крові катехоламінів, ангіотензину II, альдостерону, що потенціює регулюючу дію нейрогенних факторів.

Найбільш потужна активація системи нейрогуморальної регуляції кровообігу виникає при зменшенні мозкового кровообігу, що супроводжується ішемією мозку. Це відбувається при зниженні тиску в артеріальних мозкових судинах <50 мм рт. ст., коли системне АТ зростає до ⩾270 мм рт. ст. При цьому ступінь звуження судин внутрішніх органів черевної порожнини настільки значна, що може призводити до їх майже повної або навіть повної оклюзії. Проте у міру розвитку необоротних змін у мозку, які виникають при різко вираженій ішемії через 3–10 хв, активність центральних регуляторних впливів знижується, АТ знижується до 40–50 мм рт. ст.

Реакція на гіпотензію має стереотипний детермінований характер, розвивається в повному обсязі, незалежно від причини, що лежить в основі зниження АТ, спостерігається при зменшенні припливу крові до серця в результаті геморагії, при ортостатичній пробі, пов'язаній з переходом тіла з горизонтального положення у вертикальне, при судинному колапсі в умовах різкої ендотоксемії або анафілактичних реакціях.

Реалізація принципу централізації кровообігу має найбільш виражений характер при гіпотензії, пов'язаній з геморагією. У цих умовах відбувається максимальна активація нейрогуморальних впливів, що сприяє зростанню активності серця, мобілізації екстраваскулярної рідини і відновленню ОЦК, скороченню судин органів черевної порожнини, шкіри, м'язів із відповідним зменшенням їх кровопостачання і підтримкою АТ та кровопостачання серця і мозку.

У нормальних умовах практично всі органи і тканини, за винятком життєво важливих, мають так званий резерв по кровотоку, що визначається значним перевищенням їх кровопостачання над нутритивними потребами. Пов'язано це з тим, що інтенсивність кровопостачання більшості органів визначається не тільки рівнем їх метаболізму, але й специфічністю виконуваної функції, зміна якої не супроводжується миттєвими порушеннями гомеостазу. У середньому по організму величина цього резерву дорівнює 3, тобто зменшення кровотоку в 3 рази не супроводжується розвитком ішемії органів та активацією їх локальних регуля-

торних механізмів, що оптимізують кровопостачання клітин і тканин відносно потреб.

На відміну від цього, мозок і серце позбавлені резерву по кровопостачанню, і навіть незначне його обмеження створює загрозу для виживання як самих органів, так і організму в цілому. Тому локальні механізми регуляції кровопостачання мозку і серця чітко домінують над центральними нейрогенними і гуморальними впливами, і навіть в умовах різкого підвищення активності симпатичної нервової системи і вмісту в крові гуморальних вазоконстрикторних агентів судини цих органів не скорочуються, забезпечуючи оптимальний перерозподіл потоку крові. Завдяки цим механізмам втрата навіть 500 мл крові не супроводжується помітним порушенням центральної гемодинаміки і появою загрози для виживання організму. Більше 50% собак виживають при втраті 40% маси крові, тоді як майже всі тварини з симпатектомією гинуть при втраті крові, що досягає тільки 30%. З іншого боку, гостре падіння тиску до 50 мм рт. ст. при геморагії у тварин з функціонуючою РААС супроводжується відновленням тиску до 83 мм рт. ст., а при блокаді цієї системи — тільки до 60 мм рт. ст. Проте активація РААС здійснюється значно повільніше, ніж активація нейрогенних впливів, і розвивається тільки протягом 20 хв, але підвищена її активність зберігається значно довше. Відстрочену, але важливу роль в усуненні гіпотензії відіграє і вазопресин — гормон задньої долі гіпофізу, що зменшує екскрецію води та сприяє відновленню ОЦК.

Аналогічно централізація кровообігу здійснюється у випадку відсутності крововтрати, але при зменшенні маси циркулюючої крові в результаті її секвестрації, тобто скупчення в різних внутрішніх депо, при екстравазації рідкої частини крові або її переміщенні в ємнісний (венозний) відділ судинної системи. Так, централізація кровообігу дозволяє запобігти падінню АТ при анафілактичних реакціях, при тяжкому запаленні, що супроводжує сепсис. В обох випадках відбувається падіння судинного тонусу в результаті появи в крові вазодилататорних речовин у гранично високих концентраціях. При анафілаксії це гістамін, що вивільняється з тучних клітин при їх стимуляції імуноглобулінами класу Е, при запаленні — оксид азоту, що продукується запальними клітинами крові, насамперед активованими макрофагами.

Послідовність розвитку реакцій, що сприяють централізації кровообігу, чітко виражена у людини при переході з горизонтального у вертикальне положення, що супроводжується миттєвим переміщенням потоку крові в нижню частину тіла. Цей ефект пов'язаний із дією гідростатичного тиску, який дорівнює висоті стовпа крові від серця до конкретної судинної області. Значення цього тиску додається до значення тиску крові у відділах, розміщених нижче рівня серця, і віднімається від рівня тиску у відділах, розміщених вище серця, що сприяє зростанню припливу крові в нижню частину тіла і утрудненню відтоку крові від неї. При відсутності адекватного функціонування адаптивних механізмів відбувається переміщення циркулюючої крові в нижню частину тіла, зменшується венозне повернення, серцевий викид, розвивається системна гіпотензія, що у своїй крайній формі проявляється порушенням кровопостачання мозку, запамороченням, втратою свідомості.

Проте у здорових досліджуваних не відзначається значної зміни АТ навіть на початку переміщення тіла з горизонтального положення у вертикальне, попереджується також перерозподіл потоку крові в нижню частину тіла. Більше того, кровотік у судинному руслі органів черевної порожнини і нижніх кінцівок зменшується, супроводжуючись дворазовим зростанням різниці за вмістом кисню в крові стегнової артерії і вени, що свідчить про значне обмеження кровопостачання кінцівок. Ці реакції відзначають уже через 10–15 с, що свідчить про надзвичайно швидку констрикцію судин скелетних м'язів, органів черевної порожнини і про їх нейрогенну природу. Тому після виключення нейрогенного компонента реакції при симпатектомії у хворих може розвиватися ортостатична гіпотонія. Проте вона поступово послаблюється, і через кілька тижнів відновлюється нормальна відповідь на ортостатичну пробу. Це пов'язане із включенням більш уповільненого гуморального механізму компенсаторної реакції на гіпотонію, в основі якого лежить активація РААС, зростання вмісту в крові ангіотензину II. У зв'язку з цим тривалий прийом блокаторів адренорецепторів, інгібіторів АПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину II може також супроводжуватися послабленням компенсаторних реакцій на гіпотензію; врахування характеру відповіді на ортостатичну пробу дозволяє вчасно скоригувати терапію, що проводиться.

Принцип централізації кровообігу лежить також в основі гемодинамічного забезпечення підвищеної фізичної активності організму, складних поведінкових реакцій типу реакції тривоги, захисту та ін. Проте основною відмінністю в походженні відповіді, що виникає в цих умовах є те,

що вона розвивається первинно, а не як відповідна реакція на порушений гомеостаз серцево-судинної системи. Вона поєднана не з нормалізацією АТ, а з його підвищенням, збільшенням серцевого викиду і створенням у такий спосіб більшого гемодинамічного резерву, який може бути реалізований залежно від характеру подальшого розвитку подій. Зростання тонусу нейронів бульбарного серцево-судинного центру в цих умовах відбувається в результаті спадних регуляторних впливів із вищерозміщених центрів, ці впливи пов'язані з особливостями умов, які доводиться переборювати організму. При цьому характер реакції периферичних судин визначається ступенем залучення органів, що постачаються кров'ю, у виконання загальної реакції. При підвищенні фізичної активності кровопостачання працюючих скелетних м'язів збільшується в результаті розширення їх судин за рахунок локальних впливів, що зумовлюють функціональний симпатиколіз — зниження чутливості до нейрогенних констрикторних впливів, тоді як судини органів черевної порожнини, судини непрацюючих скелетних м'язів звужуються, що створює умови для централізації кровообігу. В умовах важкого фізичного навантаження при зростанні серцевого викиду в середньому в 3 рази приплив крові до мозку не змінюється, до серця збільшується в 3 рази, до скелетних м'язів — у 10 разів, у той час як до органів черевної порожнини зменшується в середньому в 2 рази.

Шок — це складна патологічна реакція, що характеризується зниженням АТ і зменшенням ХОК до рівня, при якому неможлива підтримка нормального кровопостачання життєво важливих органів. Основною причиною розвитку шокової реакції є відносна або абсолютна недостатність ОЦК або зменшення швидкості її переміщення, що може бути наслідком крововтрати, тяжкої СН, зневоднення організму в результаті опіку, тривалої гіпертермії, тяжкої форми діареї. На початковій стадії шоку зміни мають компенсований характер у результаті централізації кровообігу, спрямованої на підтримку кровопостачання серця і головного мозку, клітини яких високочутливі до дії ішемії й гинуть уже через кілька хвилин після припинення припливу крові. Це забезпечується підтримкою АТ на достатньому рівні в результаті рефлекторного посилення симпатичної активності, нейрогенного звуження судин шкіри, скелетних м'язів, органів черевної порожнини, розвитку тахікардії, констрикції артеріол і венул зі зменшенням ємності венозних судин і мобілізацією екстраваскулярної рідини і крові з різних депо. Відбувається значне зменшення ниркового кровотоку з розвитком олігурії і навіть анурії. Зростає продукція реніну та ангіотензину II у концентраціях, що зумовлюють не тільки звуження периферичних судин, але й секрецію альдостерону, що призводить до затримки натрію і води в канальцях. Активація рецепторів об'єму, локалізованих у ємнісному відділі судинної системи, супроводжується посиленою секрецією АДГ. Ці реакції створюють умови для відновлення ОЦК, але у поєднанні зі зниженням її онкотичного тиску, оскільки при цьому відбувається відносне зниження концентрації білків у плазмі крові.

Проте можливості реакції, що компенсує зниження АТ і порушення системної гемодинаміки, не безмежні, її зрив призводить до судинного колапсу, що є найважливішим компонентом шокової реакції і значною мірою визначає її результат. Якщо дія факторів, що порушують функціональний стан системи кровообігу, має тривалий і виражений характер і тяжкість гіпотензії зростає, то локальні фактори регуляції судинного тонусу включаються не тільки в життєво важливих, але й в інших органах. Це призводить до розвитку симпатиколізу і вислизання периферичних судин з-під дії центральних нейрогенних і гуморальних тонічних впливів. Оскільки місцеві регуляторні фактори впливають переважно на прекапілярні резистивні судини, то їх активація супроводжується зниженням прекапілярного опору, зростанням капілярного тиску і екстравазацією рідини, тобто виходом її із судинного русла. В експериментах показано, що на початкових етапах геморагії подразнення симпатичних нервів супроводжувалося в скелетних м'язах вираженим переходом тканинної рідини в судинне русло, а у міру підтримки геморагічної гіпотензії ця реакція послаблюється, а наприкінці періоду ішемії у відповідь на стимуляцію відбувається переміщення рідини з судин у тканини. Це перекручення реакції пов'язане з тим, що в пізній стадії шоку тільки посткапілярні судини зберігають здатність скорочуватися при активації симпатичних впливів, тоді як прекапілярні вже втрачають реактивність у результаті накопичення великої кількості вазодилататорних метаболітів. Тому симпатична імпульсація призводить до підвищення, а не зниження капілярного гідростатичного тиску, до втрати рідкої частини крові, а не її поповнення. У результаті виникає згущення крові з різким порушенням мікроциркуляції, розвитком сладж-синдрому — агрегацією формених елементів крові і закупоркою мікросудин агрегатами. Ці зрушення ще більшою мірою поглиблюють порушення, пов'язані з втра-

тою крові; продовжує наростати вираженість гіпотензії, АТ знижується до такого рівня, коли стає неможливою підтримка кровопостачання мозку і серця. Поповнення об'єму крові шляхом її переливання на цій стадії вже не дає ефекту і не призводить до відновлення АТ, оскільки рідка частина крові миттєво залишає судинне русло. У кінцевій стадії відбувається зниження активності симпатичної нервової системи, на цьому етапі порушення набувають необоротного характеру.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зайко Н.Н. (ред.) (1977) Патологическая физиология. Вища школа, Киев, 605 с.
2. Захаржевский В.Б. (1979) Нервный контроль коронарного кровообращения. Наука, Ленинград, 172 с.
3. Иваницкий Г.Р. (1981) Биомеханика сердечной мышцы. Наука, Москва, 325 с.
4. Иванов Е.П. (1991) Руководство по гемостазиологии. Беларусь, Минск, 302 с.
5. Куприянов В.В., Караганов Я.Л., Козлов В.И. и др. (1975) Микроциркуляторное русло. Медицина, Москва, 215 с.
6. Рашмер Р. (1981) Динамика сердечно-сосудистой системы. Медицина, Москва, 600 с.
7. Сперелакис Н. (ред.) (1988) Физиология и патофизиология сердца. Т. 1, 2. Медицина, Москва, 623 с.
8. Фолков Б., Нил Э. (1976) Кровообращение. Медицина, Москва, 464 с.
9. Хаютин В.М., Сонина Р.С., Лукошкова Е.В. (1977) Центральная организация вазомоторного контроля. Медицина, Москва, 352 с.
10. Чазов Е.И. (ред.) (1982) Руководство по кардиологии. Т. 1. Медицина, Москва, 672 с.
11. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. (1975) Микроциркуляция. Медицина, Москва, 456 с.
12. Allard M.F., Parsons H.L., Saeedi R. et al. (2007) AMPK and metabolic adaptation by the heart to pressure overload. Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol., 292: H140–H148.
13. Chen-Izu E., Chen L., Bányász T. et al. (2007) Hypertension-induced remodeling of cardiac excitation-contraction coupling in ventricular myocytes occurs prior to hypertrophy development. Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol., 292: H3301–H3310.
14. Cherry E.M., Fenton F.H. (2007) A tale of two dogs: analyzing two models of canine ventricular electrophysiology. Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol., 292: H43–H55.
15. Goldman J., Zhong L., Liu S.Q. (2007) Negative regulation of vascular smooth muscle cell migration by blood shear stress. Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol., 292: H928–H938.
16. Chien S. (2007) Mechanotransduction and endothelial cell homeostasis: the wisdom of the cell. Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol., 292: H1209–H1224.
17. Guyton A.C. (1976) Textbook of medical physiology. W.B. Saunders Company Phyladelphia, 1194 p.
18. Haddad G.E., Coleman B.R., Zhao A., Blackwell K.N. (2005) Regulation of atrial contraction by PKA and PKC during development and regression of eccentric cardiac hypertrophy. Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol., 288: H695–H704.
19. Hernandez O.M., Housmans P.R., Potter J.D. (2001) Plasticity in Skeletal, Cardiac, and Smooth Muscle Invited Review: Pathophysiology of cardiac muscle contraction and relaxation as a result of alterations in thin filament regulation. J. Appl. Physiol., 90(3): 1125–1136.
20. Iribe G., Helmes M., Kohl P. (2007) Force-length relations in isolated intact cardiomyocytes subjected to dynamic changes in mechanical load. Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol., 292: H1487–H1497.
21. Joho S., Ishizaka S., Sievers R. et al. (2007) Left ventricular pressure-volume relationship in conscious mice. Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol., 292: H369–H377.
22. Katz A.M. (1977) Physiology of the heart. Am ex ercin ut adio dio euis nis aut prat pratem zzriustrud te dio cor si bla faccumsan eum dolor ad ea faci enim il esequat. Met ilismol oreet, verat, cor amcorperit. Raven Press, New York, 450 p.
23. Kondratyev A.A., Ponard J.G.C., Munteanu A. et al. (2007) Dynamic changes of cardiac conduction during rapid pacing. Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol., 292: H1796–H1811.
24. Phillips S.A., Hatoum O.A., Gutterman D.D. (2007) The mechanism of flow-induced dilation in human adipose arterioles involves hydrogen peroxide during CAD. Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol., 292: H93–H100.
25. Tailor A., Cooper D. Granger D.N. (2005) Platelet-Vessel Wall Interactions in the Microcirculation. Microcirculation, 12(3): 275–285.
26. Tusscher T.K., Bernus O., Hren R., Panfilov A.V. (2006) Comparison of electrophysiological models for ventricular cells and tissues. Prog. Biophys. Mol. Biol., 90: 326–345.
27. Wiernsperger N., Nivoit P., Kraemer De Aguiar L.G. et al. (2007) Effect of Inflammation on the Aging Microcirculation: Impact on Skeletal Muscle Blood Flow Control. Microcirculation, 14(4/5): 403–438.
28. Wu Y., Yu Y., Kovács S.J. (2007) Contraction-relaxation coupling mechanism characterization in the thermodynamic phase plane: normal vs. impaired left ventricular ejection fraction. J. Appl. Physiol., 102: 1367–1373.
29. Xiao L., Zhang L., Han W. et al. (2006) Sex-based transmural differences in cardiac repolarization and ionic-current properties in canine left ventricles. Vol. 291, H570–H580.

СЕКЦІЯ 2

ПРОБЛЕМИ КАРДІОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ НАСЕЛЕННЮ УКРАЇНИ ТА НАПРЯМКИ ЇЇ ПОКРАЩАННЯ

В.М. Корнацький

ПРОБЛЕМИ КАРДІОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ НАСЕЛЕННЮ УКРАЇНИ ТА НАПРЯМКИ ЇЇ ПОКРАЩАННЯ

В.М. Корнацький

МЕДИКО-СОЦІАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ 120
КАРДІОЛОГІЧНА ПАТОЛОГІЯ ЯК СКЛАДОВА ЗАГАЛЬНОЇ ЗАХВОРЮВАНОСТІ ТА СМЕРТНОСТІ В УКРАЇНІ ТА ЇЇ СТРУКТУРА 121
ПРОБЛЕМИ ТА ЗАВДАННЯ СИСТЕМИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я В АСПЕКТІ КАРДІОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ 128
ЛІТЕРАТУРА 132

МЕДИКО-СОЦІАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ

На рубежі третього тисячоліття популяційне здоров'я набуло безпрецедентного значення, а суспільство усвідомило його роль як визначального чинника соціально-економічного розвитку.

Сприйняття здоров'я як найвищої людської цінності, вирішального складника якості життя та розуміння важливості його зміцнення, зумовлює пошук оптимальних моделей побудови системи охорони здоров'я, здатних захистити людство від численних ризиків і загроз, попередити хвороби, ефективно їх лікувати та забезпечити якісне медичне обслуговування згідно зі стандартами з урахуванням можливостей сучасного економічного і технологічного розвитку суспільства та відповідно до очікувань громадян.

Із особливою гостротою ці питання постають у сучасних умовах. Початок XXI століття ознаменувався значними досягненнями у сфері медичної науки і практики, у тому числі профілактичної медицини, що дозволило взяти під контроль багато інфекційних хвороб, успішно лікувати хронічну патологію, подовжити тривалість життя населення та підвищити його якість.

Основні рекомендації ВООЗ щодо політики держав регіону у XXI столітті (Здоров'я для всіх в 21-му столітті, Копенгаген, 1999 р.) сформульовані як 21 завдання на шляху її реалізації. Обов'язковою умовою є їх адаптування до умов кожної конкретної країни та врахування тенденцій: постаріння населення, зниження народжуваності, підвищення смертності, технізація та подорожчання медичних послуг, підвищення стресогенності соціальних умов, зростання рівня освіченості населення і основ медичних знань.

Основні напрямки політики охорони здоров'я визначені Указами Президента України від 07.12.2000 р. № 1313/2000 «Про концепцію розвитку охорони здоров'я України», від 06.12.2006 р. № 1694/2005 «Про невідкладні заходи щодо реформування системи охорони здоров'я населення», Постановою Кабінету Міністрів від 9 серпня 2001 р. № 960 «Про затвердження заходів щодо виконання Концепції розвитку охорони здоров'я населення України». Чинною є і Міжгалузева комплексна програма «Здоров'я нації» на 2002–2011 рр., затверджена Постановою Кабінету Міністрів України від 10.01.2002 р. № 14, а також Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії (Указ Президента України від 4 лютого 1999 року № 111/99), Постанова Кабінету Міністрів України від 31 травня 2006 року № 761 «Про затвердження Державної програми запобігання і лікування серцево-судинних та судинно-мозкових захворювань» на 2006–2010 роки.

Відповідальність за стан здоров'я населення та інвестиції на покращання розглядаються як внесок у розвиток економіки та боротьбу з бідністю. Пріоритетний розвиток відображено у Національному плані дій з охорони здоров'я (так звана «дорожня карта реформування системи охорони здоров'я»).

Рівень здоров'я, його збереження і покращання є медико-соціальною проблемою, яка потребує свого оптимального вирішення залежно від тих чи інших умов сьогодення, при зміні яких виникає необхідність вдосконалення організації та управління системи заходів на досягнення мети — продовження тривалості якісного життя.

Незадовільний стан здоров'я негативно впливає на якість і продуктивність праці, реалізацію

основних функцій життєдіяльності населення, призводить до економічних та соціальних втрат.

Особливою загрозою майбутньому країни є нинішній стан здоров'я і спосіб життя дітей і молоді. Нині кожна п'ята дитина народжується з відхиленням у стані здоров'я. Різко прогресують хронічні хвороби серця, гіпертонія, неврози, остеопороз, артрити, ожиріння тощо.

Така ситуація становить реальну загрозу генофонду нації, безпеці України та стала пріоритетною проблемою загальнодержавного значення і вимагає адекватного розв'язання. Національні інтереси потребують нагального вживання ефективних заходів для розв'язання соціально значущої проблеми запобігання захворюваності шляхом зміцнення здоров'я здорових людей як найвищої соціальної цінності відповідно до Конституції України, законів України «Основи законодавства про охорону здоров'я», «Про освіту», «Про фізичну культуру і спорт», «Про заходи щодо попередження та зменшення вживання тютюнових виробів і їх шкідливого впливу на здоров'я населення», «Про державні цільові програми», Указу Президента України від 19 вересня 2007 року № 895 «Про рішення Ради національної безпеки і оборони України від 19 вересня 2007 року «Про заходи щодо подолання демографічної кризи та розвитку трудоресурсного потенціалу України», резолюції Всеукраїнського форуму «Здорова нація» від 13 вересня 2007 року та інших рекомендаційних та нормативно-правових документів.

На сьогодні інтенсивно розробляються нові методи оцінки стану здоров'я населення, які доповнюють такі стандартні показники, як захворюваність та смертність. Серед них оцінка якості життя займає одне із перших місць. У зв'язку з цим ВООЗ прийняла рішення про організацію уніфікованого міжнародного критерію оцінки цього показника. Із 38 завдань розробленої ВООЗ Європейської стратегії досягнення здоров'я до 2000 р. друге місце посідає здоров'я та якість життя.

КАРДІОЛОГІЧНА ПАТОЛОГІЯ ЯК СКЛАДОВА ЗАГАЛЬНОЇ ЗАХВОРЮВАНОСТІ ТА СМЕРТНОСТІ В УКРАЇНІ ТА ЇЇ СТРУКТУРА

Основними чинниками, які зумовлюють втрати населення, в тому числі і працездатного, зменшення тривалості здорового життя та підвищення рівня передчасної смертності в Україні, є неінфекційні хронічні захворювання, зокрема серцево-судинні (63%) та онкологічні (11,7%), а також зовнішні причини смерті (8,6%).

У 2007 р. серед дорослих і підлітків хвороби системи кровообігу зареєстровані у близько 24,5 млн осіб, тобто >53% населення, із них працездатного майже 9 млн. Найбільш поширена АГ, яка склала 11,3 млн чоловік (46,2%), серед них працездатного віку — 4,8 млн осіб. Зареєстровано 49 142 випадків ІМ і 105 513 — інсульту. Причиною розвитку цих та інших ускладнень, а також випадки смертності від хвороб системи кровообігу є сукупність різних факторів ризику.

За даними, які отримані в ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» АМН України, серед населення країни кількість осіб без факторів серцево-судинного ризику складає всього 15,3%, з одним фактором ризику — 33,9%, з двома — 28,2%, з трьома і більше — 22,6%.

У зв'язку з цим серед багатьох факторів кардіоваскулярного ризику найбільшу увагу заслуговують модифіковані, до яких належать підвищений рівень АТ, тютюнопаління, підвищений рівень ХС та ТГ у сироватці крові, надлишкова маса тіла, так як вони найбільше впливають на прогноз пацієнтів.

Дані, отримані в ННЦ вказують, що ситуація з виявленням цих факторів залишається несприятливою. Якщо підвищений АТ діагностовано приблизно у третини випадків, то інші фактори ризику — рідше. Особливо низьким є виявлення дисліпідемій, до того ж терапія, спрямована на нормалізацію ліпідного профілю крові, є недостатньою. Вплинути на фактори, які пов'язані із тютюнопалінням, ожирінням, гіподинамією, — взагалі важко і основною причиною цього є недостатня просвітницька робота.

Досвід 10-річного спостереження (1995–2005 рр.) відділу популяційних досліджень ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» АМН України показав, що рекомендації відмовитися від тютюнопаління дають не більше 14,5% медичних працівників (1995 р. — 8%), зменшення маси тіла — до 10% (8,8%), підвищення фізичного навантаження — 6,6% (15,3%).

За період 1995–2007 рр. поширеність хвороб системи кровообігу серед дорослих і підлітків зросла у 2,1 раза, а захворюваність у 1,9 раза.

У формуванні показника поширеності і захворюваності на серцево-судинні хвороби провідну роль відіграють гіпертонічна хвороба, ІХС та цереброваскулярна патологія, частка яких відповідно становить 46,2; 33,8; 12,7% та 41,7; 27,5; 15,8% (табл. 1.1).

Потребує детального вивчення коливання показників поширеності та захворюваності на-

Таблиця 1.1

Структура поширеності і захворюваності від хвороб системи кровообігу серед дорослих і підлітків у 2007 р. в Україні (на 100 тис. населення)

Назва нозології	Поширеність	Питома вага (%)	Захворюваність	Питома вага (%)
Хвороби системи кровообігу	64676,2	100	6217,0	100
У тому числі: • Гіпертонічна хвороба (усі форми)	29899,0	46,2	2591,6	41,7
• ІХС	21877,5	33,8	1712,3	27,5
• Гострий ІМ	129,6	0,2	129,6	2,1
• Цереброваскулярні захворювання	8219,3	12,7	984,8	15,8
• Інсульт (усі форми)	278,2	0,4	278,2	4,5

Таблиця 1.2

Стандартизований за віком і статтю показник смертності від хвороб системи кровообігу (на 100 тис. населення)

Країна	Населення в цілому					Віком до 64 років				
	1985	1990	1995	2000	2005	1985	1990	1995	2000	2005
Україна	751,5	589,0	780,2	790,7	827,2	162,1	154,2	230,6	217,2	238,0
Російська Федерація	739,1	668,7	799,1	798,7	837,3	177,7	172,1	264,4	256,7	283,9
СНД	708,9	628,9	775,5	771,5	799,8	170,9	167,3	245,9	232,3	249,6
Польща	611,4	589,2	532,2	444,0	384,2	151,4	157,4	133,6	105,4	88,6
Великобританія	433,5	365,2	319,9	260,2	223,8	109,0	86,5	70,3	55,4	45,4
Німеччина	–	398,6	343,8	292,5	262,8	–	75,7	64,1	50,1	43,7
Франція	264,8	205,6	182,7	167,4	145,4	53,5	40,8	35,6	32,1	27,1
Фінляндія	482,7	414,5	354,0	291,8	240,6	120,8	98,5	73,4	62,2	50,4
Нідерланди	340,4	291,1	269,3	233,8	197,4	76,6	61,0	54,3	46,3	36,6
Греція	379,4	370,8	340,9	312,5	293,6	69,1	65,3	59,2	56,1	49,9
Швеція	398,1	339,7	295,9	255,3	218,8	73,7	59,6	49,8	40,4	33,2
Італія	373,2	302,7	269,9	231,8	225,5	67,4	51,5	46,1	37,6	37,5
Євросоюз	418,7	373,6	331,5	281,0	275,5	89,9	80,1	69,2	55,6	54,1

Таблиця 1.3

Показники та структура смертності в Україні від хвороб системи кровообігу в 1995 і 2007 р.

Назва нозології	Абсолютні дані		На 100 тис. населення		Питома вага (%)	
	1995	2007	1995	2007	1995	2007
Хвороби системи кровообігу	450 407	480 624	875,0	1034,4	100	100
Із них: • Гіпертонічна хвороба	49 197	645	95,6	1,4	7,0	0,1
• ІХС	270 134	321 106	524,8	691,1	60,0	66,8
• Гострий ІМ	10 730	10 125	20,8	21,8	2,4	2,1
• Цереброваскулярні захворювання	132 735	102 503	257,9	220,6	29,5	21,3
• Ревматизм	1176	1710	2,3	3,7	0,3	0,3

Таблиця 1.4

Смертність населення за причинами в містах і селах України

Хвороби	Місто і село (2007 р.)		Місто (2007 р.)		Село (2007 р.)	
	Осіб	На 100 тис.	Осіб	На 100 тис.	Осіб	На 100 тис.
Усі причини	762 877	1641,8	466 253	1479,1	296 624	1984,9
У тому числі: хвороби системи кровообігу	480 624	1034,4	286 250	908,1	194 374	1300,7
Із них: • Ревматизм (усі форми)	1710	3,7	1138	3,6	572	3,8
• Гіпертонічна хвороба	645	1,4	421	1,3	224	1,5
• ІХС	312 106	691,1	182 869	580,1	138 237	925,0
• Гострий ІМ	10 125	21,8	8382	26,6	1743	11,7
• Атеросклероз	26 108	56,2	11 588	36,8	14 520	97,1
• Атеросклеротичне ураження серця	248 886	535,6	137 231	435,6	111 565	746,6
• Цереброваскулярні захворювання; із них:	102 503	220,6	72 728	230,7	29 775	199,2
• Інсульт	42 405	91,2	29 991	95,1	12 414	83,1

селення на хвороби системи кровообігу в різних областях. Не дивлячись на те, що показники поширеності і захворюваності від хвороб системи кровообігу за період 1995–2007 рр. значно зросли, показник інвалідності від цієї патології в Україні зменшився на 48%.

Смертність від хвороб системи кровообігу зросла порівняно з 1995 р. від 875,0 на 100 тис. населення до 1034,4 та посідає одне з перших місць у Європі як серед всього населення, так і населення працездатного віку (табл. 1.2–1.4).

Особливо хвороби системи кровообігу відіграють значну роль у формуванні здоров'я населення працездатного віку і є провідною причиною інвалідності та смертності. На кожні 100 тис. осіб працездатного віку у 2007 р. уперше виявлено 1 225 537 випадків хвороб, що на 5,2% більше, ніж у 2005 р. (табл. 1.5–1.6).

У структурі смертності від окремих нозологій хвороб також значний відсоток складають особи працездатного віку (див. табл. 1.6).

Незважаючи на те що в Україні виконуються програми профілактики та лікування АГ та запобігання і лікування серцево-судинних та цереброваскулярних захворювань, показники поширеності, захворюваності, інвалідності та смертності є значними серед населення працездатного віку (особливо захворюваність). Так, питома вага пацієнтів працездатного віку у поширеності хвороб системи кровообігу складає 36,6%, з гіпертонічною хворобою — 42,5%, ІХС — 29,7%, цереброваскулярними захворюваннями — 21,5%, ІМ — 31,7%.

Первинній ланці охорони здоров'я слід звернути увагу на покращання диспансерної роботи як серед всього населення, так і серед працездатного, особливо, де показник смертності залишається високим.

Інвалідність внаслідок хвороб системи кровообігу продовжує займати перше рангове місце в структурі первинної інвалідності як дорослого населення (26,7%), так і населення працездатного віку (20,4%). У 2007 р. серед дорослого населення відбулося зниження первинної інвалідності внаслідок хвороб системи кровообігу порівняно з 1995 р. (від 21,2 до 14,3 на 10 тис. населення). Така ж тенденція спостерігається і серед населення працездатного віку: 2005 р. — 12,4; 2007 р. — 11,5 (внаслідок зниження інвалідності від ревматичних хвороб). Незважаючи на поширеність гіпертонічної хвороби відзначається

Таблиця 1.5

Поширеність, захворюваність, динаміка та структура хвороб системи кровообігу серед населення працездатного віку в Україні (на 100 тис. населення)

Назва нозології	Поширеність		Питома вага (%)		Захворюваність		Питома вага (%)	
	2005	2007	2005	2007	2005	2007	2005	2007
Хвороби системи кровообігу	30297,6	31874,6	100	100	4939,4	4355,1	100	100
У тому числі: • Гіпертонічна хвороба (усі форми)	16240,7	17133,3	53,6	53,7	2038,8	2022,2	41,2	46,4
• ІХС	8280,5	8754,2	27,3	27,5	1047,9	1043,6	21,2	24,0
• Гострий ІМ	57,9	55,4	0,2	0,2	57,9	55,4	1,2	1,3
• Цереброваскулярні захворювання	2273,0	2385,0	7,5	7,5	450,1	453,0	9,1	10,4
• Інсульт	114,5	98,8	0,4	0,3	95,1	98,8	1,9	2,3
• Ревматизм (усі форми)	542,7	487,1	1,8	1,5	18,7	14,3	0,4	0,3

Таблиця 1.6

Показники смертності працездатного населення України від хвороб системи кровообігу на 100 тис. населення у 2007 р.

Хвороби	Усе населення		У тому числі працездатні		% працездатності від усього населення
	Осіб	Показник	Осіб	Показник	
Хвороби системи кровообігу	480 624	1034,4	56 451	200,6	11,7
Із них: • Ревматизм (усі форми)	1710	3,7	732	2,6	42,8
• Гіпертонічна хвороба	645	1,4	261	0,9	40,5
• ІХС	312 106	691,1	30 369	107,9	9,5
• Гострий ІМ	10 125	21,8	2642	9,4	26,1
• Атеросклероз	26 108	56,2	479	1,7	1,8
• Атеросклеротичне ураження серця	248 886	535,6	16 586	58,9	6,7
• Цереброваскулярні захворювання	102 503	220,6	10 228	36,3	10,0
Із них: інсульт	42 405	91,2	8900	31,6	21,0

Таблиця 1.7

Показники первинної інвалідності населення України за класами та нозологічними формами захворювань у 2007 р.

Нозологічні форми населення	Число первинно визнаних інвалідами на 10 тис. дорослого населення		Число первинно визнаних інвалідами на 10 тис. населення у працездатному віці	
	Показник	Структура (%)	Показник	Структура (%)
Хвороби системи кровообігу	14,3	100,0	11,5	100,0
У тому числі: • Гостра ревматична гарячка та хронічні ревматичні хвороби серця	0,4	2,8	0,5	4,3
• Гіпертонічна хвороба	0,8	5,6	1,0	8,7
• ІХС	4,9	34,3	3,9	33,9
• Цереброваскулярні захворювання серця	5,9	41,2	4,2	36,5
Хвороби артерій, артеріол, капілярів та вен	1,1	7,7	0,9	7,8
Хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини	5,7	100,0	6,2	100,0
У тому числі: • Деформуючий артроз	1,2	21,0	0,9	14.5
• Остеохондроз хребта	1,7	30,0	2,2	35,5

за останні роки зниження первинної інвалідності внаслідок цієї патології (табл. 1.7).

У структурі поширеності і захворюваності хвороб системи кровообігу серед дорослих і підлітків у 2007 р. на першому місці стоїть гіпертонічна хвороба (відповідно 46,2 і 41,7%). Аналогічно і серед працездатного населення: відповідно — 53,7 та 46,4% (див. табл. 1.5).

За час реалізації Національної програми профілактики і лікування АГ (початок — 1998 р.) відзначається позитивна динаміка показників здоров'я населення. Так, майже у 2 рази підвищився показник поширеності АГ, що свідчить про краще виявлення цього захворювання та помітне зниження кількості випадків інсульту і смерті від нього. Крім цього, необхідно відзначити, що основним фактором ризику ІХС та цереброваскулярних захворювань, які на 88% визначають рівень смертності від хвороб системи кровообігу — головної причини смерті населення України, є АГ.

Поширеність хвороб системи кровообігу, асоційованих із АГ, у 2007 р. серед дорослих і працездатних наведена у табл. 1.8.

За даними епідеміологічних досліджень поширеність АГ у різних країнах світу складає від третини до половини всіх обстежених. Так, у Німеччині з більш ніж 7 тис. обстежених АГ була зареєстрована у 55%, в Іспанії з більше 2 тис. — у 45%, у Великобританії з 11,5 тис. — у 39%, у Японії з більше 10 тис. — у 46%, у Китаї майже із 16 тис. — у 27%. В Україні із 4034 обстежених АГ зареєстрована у 34% (Свіщенко Є.П. Гіпертонічна хвороба: реальність проблеми і перспективи її вирішення у XXI сторіччі. Здоров'я України, № 12/1 (додатковий) 2007 р., С. 39).

Таблиця 1.8

Поширеність хвороб системи кровообігу, асоційованих із АГ, у 2007 р. в Україні

Хвороба	Дорослі та підлітки		Працездатні	
	Абс. число	На 100 тис.	Абс. число	На 100 тис.
ІХС	8 298 062	21877,5	2 463 437	8754,2
У тому числі з АГ	5 026 375	13251,8	1 333 570	4739,1
%	60,6		54,1	
Цереброваскулярні хвороби	3 117 564	8219,3	671 136	2273,0
У тому числі з АГ	1 931 721	5092,9	377 314	1340,8
%	62,0		56,2	
Інсульт, усі форми	105 513	278,2	27 813	98,8
У тому числі з АГ	56 148	148,0	14 921	53,0
%	53,2		53,6	

За результатами досліджень, проведених відділом популяційних досліджень ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска», АГ візначалась у третини населення (36%), частіше серед чоловіків. Так, навіть у молодому віці (25–34 роки) підвищення АТ виявляють у кожного шостого чоловіка, в 35–44 роки — у кожного третього, а в 45–54 — у кожного другого. Серед жінок віком 25–34 роки АГ зафіксована у кожної двад-

цятої, а у подальшому динаміка її поширеності аналогічна такій у чоловічій популяції.

Стандартизований за віком показник поширеності АГ складає 29,3%, у тому числі 32,5% серед чоловіків і 25,3% серед жінок. У сільській популяції України поширеність АГ вища — 36,3%, серед чоловіків — 37,9%, серед жінок — 35,1%.

У Російській Федерації поширеність АГ (АТ >140/90 мм рт. ст.) дуже висока. Серед чоловіків вона складає 39,2%, серед жінок — 41,1%, а знають, що в них підвищений АТ 37,1% чоловіків і 58,9% жінок; та отримують лікування відповідно 21,6 і 46,7%.

Моніторинг за 25 років показав, що поширеність АГ у чоловічій популяції зросла на 9% за рахунок підвищення середнього рівня САТ на 4 мм рт. ст., а ДАТ — на 1 мм рт. ст. Серед жінок залишилася на тому ж рівні, хоча середній рівень АТ знизився відповідно на 3 і 4 мм рт. ст.

У структурі домінує м'яка АГ, питома вага якої становить 50%, помірна АГ відзначається приблизно у 30%, а тяжка — у 17% осіб з підвищеним АТ.

Аналіз розподілу АГ за формами свідчить, що незалежно від статі найбільш поширеною є змішана форма (у 68%), причому частота її зростає з віком. Поширеність ізольованої систолічної форми становить 17%, а діастолічної — 15% (дані досліджень відділу популяційних досліджень ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска»).

Найбільш несприятливий віддалений прогноз незалежно від статі визначається для хворих із змішаною формою АГ. У жінок загальний ризик смерті при наявності змішаної форми АГ у 1,6 раза вищий, ніж відповідний показник у осіб із ізольованою систолічною формою.

Протягом 25 років ситуація щодо контролю АГ істотно поліпшилась, але залишається недостатньою. У багатьох країнах частка ефективно пролікованих хворих перевищує 30%: у США — 37%, Франції — 33%, Італії — 21%, Великобританії близько 20%, Чехії — 17,3%, Росії — 5–7% чоловіків і 17,5 % жінок, у Китаї — 8,1%. В Україні цей показник складає 18,7% за даними спеціалізованих закладів, хоча в цілому по країні він значно нижчий.

У 2007 р. кількість пацієнів з АГ досягла 11,3 млн. Порівняно з 1995 р. спостерігається зростання на 6,2 млн. чоловік, тобто у 2,4 раза. Щорічно виявляється майже 1 млн. нових захворювань і показник склав 2591,6 на 100 тис. населення.

Про якісне проведення диспансерного обліку свідчать показники первинного виходу на інвалідність та смертності і як показали результати дослідження (Сіренко Ю.М., Радченко Г.Д., Казмирук В.І.), активне ведення хворих (4 візити пацієнтів до лікаря) та надання їм рекомендацій щодо корекції способу життя призвели до покращання АТ: у цілому на 15,8% збільшився контроль САТ та 20,1% — ДАТ. Проте він залишився все ж таки низьким: у цілому 17,9% пацієнтів мали САТ <140 мм рт.ст. і 36,6% — ДАТ <90 мм рт.ст. У сільській популяції обстежених контроль САТ був значно нижчим, ніж у міській, — тільки 7,6% проти 42,7% мали САТ <140 мм рт. ст.

Незважаючи на те що всім пацієнтам давалися рекомендації щодо зміни способу життя, відсоток пацієнтів, які дотримувалися їх, був низьким: а в цілому ні середній індекс маси тіла, ні кількість курців суттєво не змінилися за рік диспансеризації пацієнтів.

АГ, особливо нелікована, є значним фактором розвитку СН, у тому числі застійної. Але офіційна статистика України не подає даних про стан її поширеності й захворюваності.

Лікування СН — одна із найважливіших проблем здоров'я, яка відзначається у 1–2% населення в загальній популяції. Незважаючи на досягнення у медикаментозній хірургії, серед хворих із стійкою ХСН щорічно помирає 10%. При наявності СН протягом 6 років летальність зростає: у чоловіків — 80%, у жінок — 65%.

Вирішення проблеми оптимізації контролю АГ можливе через створення так званого інформаційного поля або через відповідний інформаційний вплив за трьома напрямками: удосконалення переддипломної підготовки і післядипломної освіти медичних працівників, робота з хворими із підвищеним АТ та донесення інформації населенню в цілому через засоби масової інформації.

Основними джерелами інформації з питань здоров'я для 56,5% населення є телевізійні передачі, 34,1% — газетні публікації, для 30,2% — публікації у журналах і для 13,2% — радіопередачі (дані досліджень відділу популяційних досліджень ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска»).

У цілому атеросклероз, ІХС та гіпертонічна хвороба — це хвороби століття, які домінують у структурі захворюваності і смертності, маючи велике соціальне і клінічне значення, а також є основною причиною смертності у більшості країн (США, країни Європи та Азії).

Таблиця 1.9

Стандартизований за віком і статтю показник смертності від ІХС (на 100 тис. населення)

Країна	Серед усього населення					0–64 роки				
	1985	1990	1995	2000	2005	1985	1990	1995	2000	2005
Україна	492,8	317,1	465,8	505,5	543,8	90,5	83,5	130,0	128,0	143,8
Російська Федерація	387,9	325,4	381,0	375,4	402,7	93,7	93,4	141,0	130,2	140,3
СНД	405,1	330,6	411,2	408,8	414,6	90,9	90,6	132,1	120,5	126,6
Польща	106,7	121,0	107,1	141,0	114,4	58,7	65,7	51,9	45,4	33,2
Великобританія	252,5	215,7	182,1	140,4	113,3	78,5	61,6	46,4	34,0	26,9
Німеччина	–	153,0	151,2	126,9	110,1	–	37,0	32,9	24,3	20,6
Франція	76,0	61,9	53,6	49,4	41,6	21,3	16,0	13,2	12,0	9,9
Фінляндія	274,0	238,7	207,4	176,5	142,0	83,2	62,2	44,2	37,3	27,4
Нідерланди	164,6	130,2	110,5	85,6	64,0	48,8	35,3	27,8	21,5	15,0
Греція	88,7	95,6	90,4	84,6	78,8	32,5	31,4	30,6	30,4	29,6
Швеція	244,7	185,8	158,1	123,8	104,6	50,8	38,3	30,8	23,5	18,2
Італія	104,0	94,2	87,3	73,8	72,2	30,3	24,2	20,0	15,5	14,8
Євросоюз	153,4	142,1	129,4	111,8	104,6	45,6	40,8	34,3	26,8	24,3

Серед усіх причин смертності від хвороб системи кровообігу 66,8% припадає на ІХС, причому більше ніж у ⅔ випадків з них раптово, та чоловіків віком >45 років і жінок >65 років (див. табл. 1.3).

У країнах Східної Європи (у тому числі і в Україні), спостерігається невпинний ріст захворюваності і смертності як наслідок захворювань, патогенетично зумовлених розвитком атеросклерозу (див. табл. 1.4, 1.6; табл. 1.9). Так, з 1995 по 2007 р. поширеність і захворюваність на ІХС в Україні збільшилась у 2 рази; на гострий ІМ — на 8,9 і 20%. У всіх вікових групах смертність внаслідок хвороб систем кровообігу серед населення України значно перевищує західноєвропейські показники, а у працездатному віці у 10 разів таку у Франції (див. табл. 1.2, 1.9).

Захворюваність на ІХС серед чоловіків значно вища, ніж у жінок, і з віком зростає. У жінок вона стрімко зростає після менопаузи, а у 20% чоловіків відзначається у віці 50–59 років.

У структурі поширеності і захворюваності хвороб системи кровообігу серед дорослих і підлітків у 2007 р. на ІХС припадає відповідно 33,8 і 27,5%. Серед працездатного населення питома вага відповідно склала 27,5 та 24,0%. Тільки за зверненнями до лікаря зареєстровано >8,2 млн пацієнтів із ІХС, з яких особи зі стенокардією становили 37,2% (3 098 593 особи); у працездатному віці — 43,4% (1 070 062).

За період 1995–2007 рр. ці показники збільшилися у 2–2,5 раза. Із загальної кількості хворих, які померли у стаціонарі і на дому (321 106), тільки 6,3% отримували стаціонарну допомогу.

Встановлено прямий кореляційний зв'язок між захворюваністю і смертністю від ІХС, з одного боку, і рівнем ХС у сироватці крові —з другого, а гіперхолестеринемія поряд з тютюнопалінням, ожирінням, АГ, цукровим діабетом і віком визначена головним предиктором розвитку атеросклерозу і його ускладнень. Наукові дані свідчать, що гіперхолестеринемія серед дорослих, наприклад у США, діагностується у 19%, а гіперліпідемія серед пацієнтів із ІХС виявляється лише у 50%. У той же час важчий перебіг хвороб описується у пацієнтів із гіперхолестеринемією.

У 2007 р. в Україні з приводу атеросклерозу до лікарів звернулося 264 146 хворих, із них 20% — особи працездатного віку (52 854).

Державні програми з профілактики атеросклерозу сприяли зменшенню захворюваності і смертності від ІХС на 30–50% у більшості країн Європи і Америки, а тому для покращання ситуації потрібне негайне впровадження у практику первинної ланки охорони здоров'я Національної програми по профілактиці і лікуванню атеросклерозу.

Профілактика і лікування ІМ залишається важливою кардіологічною проблемою. У 2007 р. зареєстровано 49 142 хворих, що складає 7,5% усіх форм ІХС, а серед працездатних — 15 583, що складає 42,7% усіх хворих з ІМ.

Протягом року після перенесеного ІМ помирає кожний п'ятий хворий (майже 10 125), серед працездатного населення — 2642 особи, що складає 26,1% усіх померлих від ІМ. У багатьох випадках має місце раптова коронарна смерть. Слід зазначити, що лише 66,9% хворих із ІМ помирає у стаціонарах, а решта на дому.

Потребують аналізу і вивчення причини значних коливань показників смертності від ІМ як серед усього населення, так і працездатних, а найважливішим завданням є розробка більш досконалих методів і схем вторинної профілактики ІМ.

Завдяки розробці нових методів лікування і впровадження сучасних високоефективних препаратів за останні 20 років вдалося суттєво знизити смертність, зумовлену ІМ. За даними дослідження Minnesota Heart Survey 3-річна ви-

живаність пацієнтів збільшилася від 72 до 81% серед чоловіків і від 68 до 73% серед жінок за період 1985–1990 рр. Не дивлячись на це, показники смертності і захворюваності серед хворих, які перенесли серцево-судинну катастрофу, все ще залишаються дуже високими. Найгірші показники виживаності відзначаються в групі осіб із цукровим діабетом та гострим ІМ в анамнезі, більше половини яких помирає протягом 8 років після коронарної події.

У структурі летальності постінфарктних хворих одне з перших місць посідає раптова коронарна смерть, частота якої не перевищує 1% , але у пацієнтів із гострим коронарним синдромом в анамнезі цей показник складає 7%, із зупинкою серця поза лікарнею — 25%, із гострим ІМ, низькою фракцією викиду і шлуночковою тахікардією — 33%.

Своєчасне встановлення ступеню ризику раптової коронарної смерті й проведення відповідних лікувально-профілактичних заходів дозволяє суттєво знизити смертність хворих після гострого ІМ. Найбільш частою причиною раптової коронарної смерті є гострий коронарний синдром (близько 80% усіх випадків); близько 15% випадків причиною є ГКМП або ДКМП, 5% — стеноз аорти, пролапс мітрального клапана, AV-блокада та ін.

У структурі смертності від ІМ поряд з атеросклеротичним ураженням коронарних судин істотні життєво загрозливі порушення серцевого ритму, які є причиною раптової смерті.

Порушення серцевого ритму належать до найбільш частих і тяжких первинних захворювань серця і вторинних — при інших, є однією з основних причин швидкого розвитку СН і летальності при цій патології, а також раптових смертей.

Дані офіційної статистики поширеності аритмій, як і у попередні роки, не відображають реальної ситуації, а навіть при реєстрації незадовільно здійснюється диспансерний нагляд.

Використання нових засобів діагностики та лікування дозволило здійснити революцію у веденні хворих із порушеннями ритму серця. Розробка і удосконалення засобів медикаментозної і немедикаментозної терапії, особливо радіочастотної абляції і нових імплантованих пристроїв, забезпечило краще лікування, зменшення частоти нападів аритмії, а також виліковування рефрактерних і життєво небезпечних аритмій серця.

Впровадження у практику методу електрофізіологічної електрокардіостимуляції відкрило шлях для ефективної кардіохірургічної допомоги і збереження життя багатьом хворим із блокадою серця та іншими складними порушеннями провідності і ритму. В Україні потреба в нових стимуляторах ритму серця близько 5 тис. в рік, але щорічно виконується лише 2 тис. таких втручань, що задовольняє потребу на 40%.

Одне із провідних місць щодо поширеності, захворюваності та смертності посідають цереброваскулярні хвороби. У структурі поширеності і захворюваності хвороб системи кровообігу серед дорослих і підлітків у 2007 р. на цереброваскулярну патологію припадало відповідно 12,7 і 15,8%, а у працездатних — 7,5 та 10,4% (див. табл. 1.5).

На сучасному етапі судинні захворювання головного мозку залишаються однією із важливих медико-соціальних проблем. У 2004 р. ВООЗ оголосила інсульт глобальною епідемією, яка загрожує життю і здоров'ю населення всього світу, а 2006 рік проходив під девізом «Інсульт — виліковна і відворотна катастрофа».

За даними ВООЗ щорічно від цереброваскулярних захворювань помирає близько 5 млн чоловік. В Україні у 2007 р. померли 102 503 особи (у працездатному віці — 10 228, що складає 10,0%). Стандартизований за віком і статтю показник перевищує такий у Франції у 4,5 раза і в 9 разів — серед працездатного населення.

Найбільший відсоток у смертність від цереброваскулярної патології вносить інсульт. В Україні у 2007 р. у структурі смертності від цереброваскулярних захворювань питома вага інсульту складала 41,3%, а серед населення працездатного віку — 87,1%, що потребує покращання диспансеризації і профілактики.

У 2005 р. інсульт став причиною 5,7 млн смертей в усьому світі і прогнозується ріст смертності від нього до 6,7 млн чоловік у 2015 р. і до 7,8 млн — у 2030 р. Згідно з даними Американської кардіологічної асоціації серця за 2005 рік на земній кулі кожні 3 хв від інсульту помирає 1 людина. Відомо, що 12% ішемічного і до 38% геморагічного інсультів призводять до смерті пацієнтів протягом місяця. Близько 80% хворих, які перенесли інсульт, стають інвалідами, із них 10% — тяжкохворими, які потребують постійної сторонньої допомоги, і лише 15% можуть повернутися до своєї попередньої роботи. Повне відновлення порушених функцій уже у перші тижні захворювання спостерігається у 10% пацієнтів.

Поширеність і захворюваність всіх форм інсульту по Україні у 2007 р. склала 278,2 на 100 тис. населення. І хоча за останні 5 років поширеність інсульту у нашій країні суттєво не змінилася, серед тих, які захворіли, невпинно збільшується кількість осіб працездатного віку, і на сьогодні

вона складає близько 30%. Зазначимо, що частота інсультів в Україні перевищує аналогічний показник у розвинутих країнах Європи в 11–13 разів. У Росії щорічно виникає 400–450 тис. інсультів, з них частка ішемічного інсульту складає >80% (320–340 тис. в рік).

За даними європейських дослідників на кожні 100 тис. населення припадає 600 хворих з наслідками мозкового інсульту, з них 60% є інвалідами. Економічні витрати в Європі складають 200 млрд євро в рік.

Проблема вторинної профілактики мозкового інсульту стала одним із важливих питань на III Національному конгресі неврологів, психіатрів і наркологів України, де були обговорені практичні аспекти медикаментозної профілактики повторного інсульту.

Щорічно в Україні реєструється 25–28 тис. повторних інсультів (у Росії 25% інсультів — повторні). Навіть якщо пацієнт переніс транзиторну ішемічну атаку, ризик розвитку повторного гострого порушення мозкового кровообігу протягом першого року складає 15–20%, паралельно на 30–38% підвищується ризик виникнення кардіоваскулярних ускладнень, що в цілому знижує шанси хворого на повноцінне життя. Протягом року помирає від 15 до 40%, а в 5-річний термін спостереження — 40–60% хворих.

Профілактика повторних інсультів є важливою медичною проблемою, що зумовлена наступними обставинами: по-перше, вони поглиблюють наявну неврологічну симптоматику та інвалідизацію; по-друге, призводять до більш високої смертності. Основні принципи стратегії профілактики повторних інсультів включають проведення профілактичних заходів із врахуванням факторів ризику розвитку інсульту (однакових як для первинного); спеціальну програму профілактики з урахуванням патогенетичних механізмів розвитку (які є спільними і для первинного).

Розрізняють некориговані (не піддаються медикаментозному впливу) фактори ризику (вік, стать, спадковість) і коригувані (повністю або частково).

До коригованих факторів ризику належать:
- АГ;
- тютюнопаління;
- захворювання серця;
- патологія магістральних артерій голови;
- порушення ліпідного обміну;
- цукровий діабет;
- гемостатичні порушення;
- зловживання алкоголем;
- застосування оральних контрацептивів;
- ожиріння і мала фізична активність;
- довготривалі стреси.

АГ — один із основних факторів ризику розвитку не тільки геморагічного, але і багатьох видів ішемічного. При рівні ДАТ 105 мм рт. ст. ризик розвитку інсульту у 10 разів вищий, ніж при 76 мм рт. ст.

У 2006 р. в Україні була прийнята Державна програма запобігання і лікування серцево-судинних та судинно-мозкових захворювань на 2006–2010 рр., одним із завдань якої є організація спеціалізованих центрів, що відповідають міжнародним стандартам по наданню лікувально-профілактичної допомоги хворим. На перших етапах передбачена їх організація в Донецьку, Львові й Одесі.

ПРОБЛЕМИ ТА ЗАВДАННЯ СИСТЕМИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я В АСПЕКТІ КАРДІОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ

Профілактика серцево-судинних подій, зменшення їх ризику незмінно перебувають у центрі уваги як медичних працівників, так і пацієнтів. Хворі прагнуть отримувати якнайбільше інформації про стан свого організму і рекомендації щодо змін стилю життя, спрямовані на покращання його якості.

У Європейському Союзі широко впроваджується популяційна стратегія профілактики серцево-судинних захворювань, чому присвячена Люксембургська декларація здорового серця (29.06.2005 р.). Проголошена нею стратегія полягає у наступному:
- утримання від споживання тютюну;
- підтримання адекватної фізичної активності (>30 хв щоденно);
- споживання здорової їжі і запобігання надмірній масі тіла;
- контроль рівня загального ХС крові (<5 ммоль/л);
- контроль АТ (<140/90 мм рт. ст.)

Нещодавно Європейське товариство кардіологів прийняло нову Настанову із серцево-судинної профілактики (Настанова ВООЗ по оцінці і зниженню кардіоваскулярного ризику, Женева, 2007 р.), попередня версія якої була ухвалена в 2003 р. і активно обговорювалася загалом фахівцями.

Зазначено, що хвороби системи кровообігу — основна причина непрацездатності і передчасної смертності у всьому світі. Хвороби системи кро-

вообігу виникають внаслідок атеросклерозу, який розвивається протягом багатьох років і до моменту виникнення симптомів (середній вік), як правило, значно прогресує. Гострі коронарні (ІМ) і цереброваскулярні (інсульт) події часто виникають раптово, і фатальний кінець наступає ще до надання медичної допомоги. Корекція факторів ризику може знизити частоту клінічних подій і передчасну смерть як у пацієнтів, у яких уже є серцево-судинні захворювання, так і у осіб з високим кардіоваскулярним ризиком.

Указана Настанова містить рекомендації, які ґрунтуються на даних доказової медицини, за допомогою яких можна знизити частоту розвитку первинних і вторинних хвороб системи кровообігу, цереброваскулярної патології, а також захворювання периферичних судин.

Запобігання зазначеним хворобам можна досягти таким чином:

- відмовою від тютюнопаління;
- запровадженням раціонального харчування;
- підтримкою фізичної активності;
- зниженням індексу маси тіла;
- зниженням АТ;
- зниженням концентрації загального ХС і ХС ЛПНЩ у крові;
- контролем глікемії;
- антиагрегантною терапією (при необхідності).

Особливу увагу приділяють гендерним особливостям профілактики хвороб системи кровообігу. Від цих хвороб жінок помирає більше, ніж чоловіків, хоча це і настає у більш пізньому віці. У жінок порівняно з чоловіками ІХС є причиною смерті дещо частіше, а інсульт — помітно частіше. Ризик ІХС відрізняється у чоловіків і жінок на 10 років: ризик у 55-річної жінки приблизно такий самий, як у 45-річного чоловіка. Зменшення смертності від хвороб системи кровообігу за останні 10 років більше стосується чоловіків, ніж жінок, а виникнення серцево-судинних захворювань у жінок у цілому помітно зросло, особливо у найстаршій віковій групі. Основними особливостями серцево-судинних факторів ризику у жіночій популяції є такі:

- систолічна гіпертензія у жінок почастішала;
- застосування оральних контрацептивів збільшує ризик серцево-судинних захворювань, особливо помітний цей зв'язок у жінок, що курять;
- рівень загального ХС досягає пікових значень у жінок віком 60 років, тобто на 10 років пізніше, ніж у чоловіків;
- цукровий діабет у жінок несе вищий ризик фатальних серцево-судинних захворювань;
- на ожиріння частіше страждають жінки середнього і старшого віку.

З метою зміцнення здоров'я, дотримання соціальної справедливості і підвищення чуйності до потреб людей, країни, які перебувають на різних стадіях соціального і економічного розвитку, вважають необхідним вести пошук шляхів поліпшення організації та фінансування охорони здоров'я, виділяючи зростаючу частку своїх ресурсів на вирішення цих завдань.

У країнах Західної Європи перед урядами стоїть складна проблема забезпечення бюджетних потреб, пов'язаних із ростом витрат на охорону здоров'я, та задоволення вимог населення щодо якості допомоги і більшої свободи вибору. У країнах Центральної і Східної Європи першочергового вирішення вимагають питання акумуляції необхідних ресурсів на охорону здоров'я в умовах соціально-економічних і політичних перетворень, які викликали зменшення бюджетів медичної сфери.

Розвиток і впровадження нових медичних технологій, ефективних лікарських препаратів, які мають високу вартість, потребують значних коштів для їх впровадження у практику. Це призводить до подорожчання медичної допомоги та зростання обсягів витрат на охорону здоров'я. За таких умов породжується та поглиблюється конфлікт інтересів, пов'язаний з невідповідністю між завданнями, що стоять перед охороною здоров'я в плані підвищення доступності та якості послуг, забезпечення рівності і справедливості, та фінансово-економічними можливостями їх реалізації.

Отже, перед системами охорони здоров'я в сучасному світі постають завдання щодо задоволення зростаючих потреб у якісній і доступній медичній допомозі, з одного боку, і стабілізації чи стримуванні зростання витрат на охорону здоров'я — з іншого. Це вимагає вдосконалення їх структурно-функціональних моделей.

Для поліпшення існуючої ситуації в Європі останнім часом були прийняті різні за характером стратегії зміцнення і розвитку систем охорони здоров'я, покликані забезпечити широкомасштабні зміни в організації і фінансуванні галузі. Усі вони своєю кінцевою метою визначають поліпшення здоров'я населення, забезпечення загального доступу до послуг охорони здоров'я, дотримання принципу справедливості і захисту від фінансових ризиків та адекватне врахування

очікувань населення і оперативне реагування на їхні потреби.

Така ситуація стала пріоритетною проблемою загальнодержавного значення і вимагає адекватного розв'язання. Національні інтереси потребують нагального впровадження ефективних заходів для розв'язання соціально значущої проблеми запобігання захворюваності шляхом зміцнення здоров'я здорових людей як найвищої соціальної цінності відповідно до Конституції України, законів України «Основи законодавства про охорону здоров'я», «Про освіту», «Про фізичну культуру і спорт», «Про заходи щодо попередження та зменшення вживання тютюнових виробів і їх шкідливого впливу на здоров'я населення», «Про державні цільові програми», Указу Президента України від 19 вересня 2007 року № 895 «Про рішення Ради національної безпеки і оборони України від 19 вересня 2007 року «Про заходи щодо подолання демографічної кризи та розвитку трудоресурсного потенціалу України», резолюції Всеукраїнського форуму «Здорова нація» від 13 вересня 2007 року та інших рекомендаційних та нормативно-правових документів, виконання яких дасть можливість:

• збільшити тривалість життя чоловіків на 2 роки, а жінок — на 1 рік;

• зменшити на 15% смертність населення працездатного віку;

• щорічно зменшувати на 4–5% кількість травм у побуті, на виробництві та під час дорожньо-транспортних пригод;

• створити умови для регулярної організованої рухової активності кожного жителя України заради зміцнення здоров'я з урахуванням його інтересів, побажань, здібностей та індивідуальних особливостей шляхом щорічного збільшення на 1–2% рівня охоплення населення руховою активністю щодня до 30 хв;

• створити умови для забезпечення доступності безпечних харчових продуктів у достатній кількості й асортименті для кожного громадянина України, задоволення його потреби у повноцінному харчуванні;

• зменшити негативні наслідки вживання алкоголю в суспільстві, у тому числі через зниження на 100% рівня споживання міцних алкогольних напоїв дітьми віком до 18 років;

• створити умови, які сприятимуть зменшенню тютюнопаління та наркозалежності від дії тютюнового диму шляхом зменшення поширеності тютюнопаління серед дорослого населення з 41 до 25%.

Державна підтримка щодо попередження смертності та інвалідності дорослого та працездатного населення внаслідок серцево-судинних та судинно-мозкових захворювань ґрунтується на тому, що профілактична робота значно ефективніша за соціальними наслідками, ніж клінічний підхід до розв'язання проблем. Розрив, який існує між профілактичною і клінічною медициною сьогодні, та підхід до принципів профілактики хронічних неінфекційних хвороб взагалі і серцево-судинних зокрема, не дає змоги на сучасному етапі розвитку суспільства підвищити рівень здоров'я такою мірою, як це зроблено в багатьох розвинених країнах. Звичайно, первинна профілактика потребує великих матеріальних ресурсів, але в будь-якому разі це значно менше від тих збитків, які має суспільство.

Світовий розвиток розглядається як взаємозв'язок між здоров'ям людини, політикою в області охорони здоров'я і економічним розвитком. З метою забезпечення його умов уряди країн повинні вирішувати завдання:

• створити економічний клімат для самостійного зміцнення здоров'я громадян за рахунок покращання свого благополуччя;

• спрямувати державні витрати на оздоровлення суспільства та надання медичної допомоги, в першу чергу біднішій його частині;

• залучити до фінансування заходів по організації охорони здоров'я всі джерела, у тому числі допомогу міжнародної спільноти.

Це потребує розробки та доопрацювання законодавчих нормативних актів:

• забезпечення народження генетично здорового покоління із механізмом економічної зацікавленості всіх громадян у його збільшенні;
• гарантовану охорону збереження здоров'я із передбаченням всебічної відповідальності за нанесену йому шкоду;
• передбачення компенсації роботодавцями у шкідливих умовах праці;
• впровадження обов'язкового медичного страхування громадян із персоніфікованим рахунком збереження коштів, тобто економічну профілактику збереження і покращання здоров'я;
• надання гарантованої медичної невідкладної належної допомоги як мінімальної, що забезпечується громадянам державою

Медична допомога як система спеціальних медичних закладів і засобів, що сприяють здоров'ю, запобіганню захворювань та попередженню передчасної смерті, забезпеченню активної життєдіяльності і працездатності людини протягом життя, повинна мати відповідну економічну базу для здійснення заходів та наявні ресурси. Необхідне також розмежування в забез-

печенні їх за рахунок та під відповідальність держави та громадян.

Проведений розрахунок показав, що для забезпечення необхідної медичної допомоги у межах лише рівня 1990 р. (150 дол. США у рік на 1 жителя), виникає потреба щорічного фінансування в сумі не менше 37,5 млрд грн., а мінімально обґрунтована у 3 рази більша. Витрати в більшості інших країн становлять від 1500 до 3500 дол. США. Збільшення фінансування галузі дозволяє передбачити кошти на вирішення питань, пов'язаних із трансплантацією органів, впровадженням інституту сімейної медицини, створення інформаційно-аналітичної системи з питань надзвичайних ситуацій тощо.

Заробітна плата медичних працівників є однією із найменших в Україні, що спонукає до її збільшення за рахунок хворих та стало предметом обговорення у суспільстві. Для об'єктивної оцінки необхідно порівняти якщо не з іншими країнами, де вона у десятки разів вища, то хоча б із 1913 р., з яким порівнювалися досягнуті здобутки радянської влади. На той час оплата праці лікаря середньої кваліфікації становила 150 царських карбованців, а 1 хлібина коштувала 5 коп. Отже, лікар отримував у натуральному вимірі 3000 хлібин, що сьогодні коштує 4 тис. грн., або 800 дол. США, що більше ніж у 5 разів перевищує сьогоднішню оплату праці.

Уже багато років пропонується встановити як базову оплату праці середнього медичного працівника на рівні середньої у державі, що хоча б відносно створило соціальну справедливість, але політика залишкового принципу для охорони здоров'я не дозволяє вирішити цю проблему.

Значне збільшення фінансування системи охорони здоров'я в Україні до рівня розвинутих країн безумовно очікувати складно, але суттєве покращання просто необхідне. Для цього повинні бути використані різні джерела, як внутрішні так і зовнішні, а також прийняті відповідні радикальні заходи щодо більш раціонального використання існуючих. Уже зараз спостерігається тенденція до збільшення обсягу позабюджетних надходжень.

На забезпечення належного здоров'я нації мусить бути державне замовлення із чітким регулюванням відносин мікроекономіки (пацієнт — медичний працівник — медичний заклад). Економіка охорони здоров'я повинна бути спрямована на основний фактор виробництва — робочу силу та бути невід'ємною складовою економіки держави в цілому.

Стаціонарна допомога в оздоровленні хворих є найбільш значимою в затратах, вимогливою в забезпеченні умов, складною за морально-психологічним впливом, а тому цей вид медичної допомоги потребує диференційованого підходу. У різних країнах її обсяг має свої відмінності, частка у фінансуванні системи охорони здоров'я відповідна особливостям, відрізняється за середнім перебуванням хворого на ліжку.

У той час як частка витрат на стаціонарну допомогу в загальних витратах охорони здоров'я за даними ВООЗ у Німеччині становили 36,1% (682 дол. США), Великобританії — 43,9% (508 дол.), Франції — 44,4% (815 дол.), Фінляндії — 44,7% (815 дол.), Швеції — 49,5% (1062 дол.),в Україні від 70 до 75%. Середнє перебування хворого в стаціонарі в Україні більше, ніж в інших країнах: Угорщина — 11,3, Франція — 11,7; Англія — 12,3; Болгарія — 13,6; Німеччина — 15,8 дня. У різних регіонах України від 13,5 до 18,5; середній — 16,9 дня.

Отже, при більш ефективній роботі ліжка, зменшенні середнього перебування хворого на ліжку хоча б на 20%, а також розширення мережі денних стаціонарів і стаціонарів вдома — є можливим і зменшення витрат на стаціонарну допомогу, що відповідає практиці інших країн та дасть можливість перерозподілити відповідні асигнування, сприятиме збільшенню соціальних закладів, у яких Україна відстає порівняно з іншими.

З метою підвищення рівня підготовки медичних кадрів вбачається доцільним половину від потреби навчати на умовах контракту, з можливістю переведення кращих на навчання за державний рахунок і, навпаки, студентів з незадовільними успіхами — за власний рахунок.

Існуюча система, зважаючи на істотні суспільно-політичні та економічні зміни в сучасних умовах, потребує відповідної адаптації для забезпечення її якісного покращання. Завдання полягає у виборі її оптимальної моделі із врахуванням вітчизняного і зарубіжного досвіду: при мінімальних економічних затратах — найбільш ефективний результат.

Вважається за доцільне перш за все визначитися у принципах, які є ключовими саме в умовах нашого суспільства:

• організація її в комплексі медичної допомоги населенню;

• максимальна доступність усьому населенню України;

• переважаюча профілактична спрямованість в організації роботи;

• забезпечення невідкладної медичної допомоги відповідно до стандартів, зменшення кількості соціально-небезпечних захворювань, збереження і державна охорона рівня стану здоров'я населення;

• визначення найбільш оптимальної моделі системи, враховуючи особливості історичного, психологічного, соціального та економічного розвитку країни та її перспективи.

У випадку обмежених можливостей державного бюджету повинні залучатися цільові інвестиції на реалізацію найбільш актуальних проблем, які можуть вважатися загрозою для громадського здоров'я. Сукупно ці кошти повинні реально забезпечувати розроблену довготривалу Національну програму збереження і покращання здоров'я населення, виходячи з основних принципів організації системи охорони здоров'я в країні.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко В.М., Криштопа Б.П., Корнацький В.М. (2002) Проблема здоров'я та оптимізації медичної допомоги населенню України. Моріон, Київ, 202 с.
2. Корнацький В.М. (2006) Проблеми здоров'я суспільства та продовження життя. Ферзь-ТА, Київ, 136 с.
3. Гайдаєв Ю.О., Корнацький В.М. (2007) Державні цільові програми покращання здоров'я народу. Укрмедкнига, Тернопіль, 208 с.
4. Health for all (2003) Date Base. Copenhagen: WHO Regional Office Europe Update, 315 p.
5. Health for all (2004) Statistical Data Base, Vers. D.1&2. Copenhagen. Vol. 1&2, 453 p.

СЕКЦІЯ 3

ПОПУЛЯЦІЙНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

І.М. Горбась

Глава 1. ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ 134

Глава 2. ПРОФІЛАКТИЧНІ ОСНОВИ ВИРІШЕННЯ СУЧАСНИХ ПРОБЛЕМ КАРДІОЛОГІЇ 141

ГЛАВА 1 ■ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

І.М. Горбась, І.П. Смирнова

В останні десятиліття у структурі захворюваності та смертності населення хвороби системи кровообігу (ХСК) займають одне з перших місць. Актуальність цієї проблеми для охорони здоров'я зумовлена їх значною поширеністю, високою смертністю та інвалідністю, значними соціально-економічними втратами, що впливають на трудовий потенціал країни. У наш час серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються основною причиною смерті населення більшості розвинених країн Європи, становлячи майже 40% всіх випадків смерті у цьому регіоні. Практично все доросле населення страждає атеросклерозом, найнебезпечнішим проявом якого є ІХС. За статистичними даними різних країн її клінічні форми діагностують у 15–20% дорослого населення.

У 2007 р. в Україні ХСК зумовили 63,0% всіх смертей (у містах — 61,4%, у селах — 65,5%). На цю патологію припадає >60% смертей осіб пенсійного віку. Для працездатного населення хвороби серця і судин — перша за значимістю причина смерті.

Смертність чоловіків нижча, ніж жінок (999,9 та 1063,9 на 100 тис. населення відповідно).

У розвинених країнах смертність внаслідок ХСК постійно знижується, в Україні ж вона з кінця 60-х років XX ст. (за винятком 1984–1990 рр.; 1996–1998 рр.) неухильно росте. За останні 10 років смертність від ХСК зросла майже на 40%, причому її рівень підвищився в більшості вікових груп, за винятком дітей віком від 10 до 15 років і людей старше 85 років. Внесок працездатного населення у формування смертності від ССЗ у 2007 р. становив 18,5%.

У структурі смертності населення внаслідок ХСК перше місце займає ІХС. На сьогодні саме ця патологія на 66,8% (у містах — на 63,9 %, у селах — на 71,1%) визначає рівень смертності від ХСК усього населення і на 54,4% — його працездатної частини.

Аналіз статистичних показників здоров'я населення України свідчить про більш несприятливу ситуацію серед сільського населення, де дуже помітні такі негативні демографічні тенденції, як старіння населення, зниження рівня народжуваності, підвищення загальної та повікової смертності. У сільського населення порівняно з міським показники частоти звернень за медичною допомогою і тимчасової непрацездатності з приводу ССЗ нижчі, а показники поширеності цієї патології, інвалідності та смертності значно вищі.

Смертність від ХСК за останні роки неухильно зростає серед усього населення, але у сільських жителів її приріст дещо більший, а рівень в 1,5 раза перевищує такий серед міських жителів.

Зміни характеру патології у сільських жителів найчастіше пов'язують з процесом урбанізації села. Науково-технічний прогрес, що все ширше проникає в сільське господарство, пов'язаний зі спеціалізацією і концентрацією виробництва, застосуванням нових видів технічних засобів, введенням у дію високопродуктивних машин і механізмів, складного устаткування, підвищенням робочих швидкостей машинно-тракторних агрегатів і транспортних засобів, впровадженням нової технології обробки і збору врожаю, утриманням сільськогосподарських тварин і доглядом за ними. При цьому зменшується тяжкість фізичної праці, підвищується її кваліфікованість, ускладнюється програма трудових дій, зростає навантаження на органи чуття і ЦНС. Підвищена стомлюваність, нервово-психічне напруження праці збільшуються внаслідок несприятливих кліматичних умов, необхідності виконання робіт у стислий термін, впливу фізичних, хімічних, біологічних факторів, пов'язаних з професійною діяльністю.

Одночасне підвищення захворюваності ХСК серед сільського населення розглядається як зростаючий в останні роки результат поліпшення діагностики хвороб, а також точної реєстрації випадків захворювання.

Рівень захворюваності залежить від доступності медичної допомоги, ступеня її спеціалізації, а також якості обліково-статистичної роботи. На захворюваність ХСК впливають рівень освіти, характер роботи й особливості професії, матеріальний стан родини, особливості трудової та суспільної діяльності, пов'язаної з високим нервово-психічним напруженням. Істотний вплив на їх виникнення чинять хронічно діючі стресові фактори: самітність, наявність тяжких переживань, незадоволеність посадою чи професією, недоброзичливі відносини в робочому колективі, родині.

Рівень захворюваності сільського населення на ІХС за частотою звернень коливається у межах 2,1–5,1%, однак результати проведених досліджень свідчать про наявність значних розбіжностей в рівнях цього показника за даними звернень і комплексних медичних оглядів. Рівень захворюваності за даними останніх у 4–6 разів вищий.

Існуюча різниця поширеності ССЗ за даними лікувально-профілактичних закладів і епідеміологічних досліджень пов'язана з недостатнім впровадженням у практику стандартних методів обстеження населення, недостатньою активністю лікарів щодо своєчасного діагностування захворювань, низьким охопленням населення профілактичними оглядами та диспансеризацією.

Донедавна питання етіології, патогенезу, профілактики і лікування захворювань вивчали переважно у клінічних умовах і в ході експериментів. Разом з тим можливості клінічних досліджень обмежені, оскільки не дозволяють одержати повну картину про етіологію та патогенез хвороби у селективній групі хворих, які перебувають під наглядом лікаря переважно в період загострення, а в латентній фазі, на ранній стадії захворювання та в період ремісії пацієнти рідко звертаються до лікаря.

Дані експерименту не завжди можна перенести в клініку, особливо якщо врахувати розмаїтість і складність патогенетичних механізмів, хвилеподібний і багаторічний перебіг атеросклеротичних захворювань.

У зв'язку з цим виникає необхідність спеціального (епідеміологічного) підходу до вивчення цих хвороб.

Епідеміологічний метод дозволяє встановити реальну поширеність захворювання, визначити причини його виникнення, деякі об'єктивні закономірності перебігу, а також умови, що спричиняють прогресування патологічного процесу, і розробити наукові основи профілактики. У своїй роботі епідеміологи використовують клінічний досвід, накопичений протягом тривалого часу, і розробляють методи, що визначаються метою і завданнями цих досліджень.

Доказова медицина являє собою нову технологію збору, аналізу й інтерпретації наукової інформації. Вона розвивалася переважно на основі епідеміологічних досліджень, тому деякі терміни і методи запозичені нею з епідеміології.

Вимоги до епідеміологічних досліджень:

• вибірка має бути випадковою і репрезентативною (відгук не менше 70%);

• методи дослідження мають бути чітко визначені й стандартизовані;

• аналіз необхідно проводити за єдиною методологією незалежними експертами.

Епідеміологія — розділ медицини, що вивчає причини і закономірності виникнення, масового розповсюдження хвороб і методи боротьби з ними. Популяція — група осіб, об'єднаних за будь-якою загальною ознакою (наприклад територіальною).

Існує 2 види популяційних досліджень: спостережливі (одномоментні або проспективні) і експериментально-клінічні.

Об'єктом епідеміологічних досліджень частіше є відібрана популяція або її репрезентативна (представницька) вибірка, що дає можливість спостерігати і вивчати природний перебіг хвороби з урахуванням взаємодії внутрішніх факторів організму зі специфічними і неспецифічними умовами зовнішнього середовища.

Перші дослідження з використанням такого підходу почали проводити наприкінці 40-х років XX ст., однак вони мали методичні розбіжності, внаслідок чого отримані результати не можна було порівнювати.

Справжня епідеміологія виникла лише тоді, коли ВООЗ (1967) розробила єдині методи збору і оцінки інформації.

Епідеміологічні дослідження поширеності ССЗ стали одним із важливих напрямків вивчення причин їх росту.

Епідеміологія ІХС пройшла значний шлях за порівняно короткий період. Узагальнюючи отримані дані, варто відзначити, що епідеміологію цього захворювання можна вивчати різними методами:

а) порівнюючи показники смертності внаслідок ХСК у різні часові проміжки в окремій країні або зіставляючи результати, отримані в різних країнах;

б) за даними патологоанатомічних розтинів;

в) проводячи одномоментні й проспективні спостереження за репрезентативними групами населення;

г) вивчаючи захворюваність ІМ тощо.

ІХС нерівномірно поширена в різних країнах навіть з однаковим рівнем економічного розвитку. Початок зростання її частоти припадає на період після Другої світової війни і в багатьох країнах триває досі.

Аналіз динаміки смертності від ІХС у різних країнах свідчить про її різноспрямованість в останні десятиліття. Визначилися держави, де рівень смертності зростає, знижується чи залишається стабільним. Максимальне зниження смертності внаслідок ІХС зареєстроване в США, а серед європейських країн — у Фінляндії. Не слід, однак, робити висновок про те, що в країнах з низькою смертністю вона підвищується, а в країнах з високою — знижується. Кількість померлих від цієї патології навіть у розташованих географічно поруч країнах значно відрізняється.

Морфологічні дослідження, проведені з ініціативи ВООЗ у різних містах Європи, свідчать про розбіжності в частоті й вираженості атеросклерозу судин. Серед європейців ця патологія поширена більше, ніж серед жителів Середньої Азії.

Є істотні розбіжності в ступені ураження судин у корінного та некорінного населення. Дослідники це пов'язують з певними географічними та генетичними відмінностями, а також особливостями харчування.

Розбіжності, виявлені під час морфологічних досліджень атеросклерозу в різних регіонах, узгоджуються з даними одномоментних обстежень населення. Останні свідчать про наявність тісного зв'язку між частотою клінічних форм ІХС і морфологічними проявами атеросклерозу коронарних артерій.

Перші спроби вивчення епідеміології ІХС були початі у 1949 р., коли у Фремінгемі (США) почалося проспективне дослідження за участю 5209 жителів міста віком від 20 до 69 років, яке триває досі. Обстеження населення проводять кожні 2 роки. Основна його мета — оцінка значення коронарних факторів ризику.

Подібні дослідження за участю дорослого населення проведені в Текумсі (США, 1972), Каунасі (Литва, 1980) та багатьох інших містах і країнах, природно-кліматичні умови яких значно відрізняються. Найбільше таке дослідження проведене під керівництвом A. Keys (1970) в семи країнах світу: США, Японії, Греції, Італії, Югославії, Нідерландах, Фінляндії. У ньому взяли участь 12 770 чоловіків віком 40–59 років.

Епідеміологічні обстеження неорганізованого населення дають можливість одержувати необхідну інформацію про людей, об'єднаних за територіальною ознакою. Жорстка стандартизація методів і використання єдиних критеріїв оцінки дозволяють порівнювати отримані дані з результатами досліджень, проведених в інших географічних зонах.

Серед чоловіків, які проживають у Гетеборзі (Швеція), ІМ і стенокардію напруження відзначають у 2,7 і 2,1% обстежених відповідно.

У населення сільської місцевості Тузла і передмісті Загреба (Хорватія) ІМ діагностували у 2,5 і 4,3% пацієнтів, а у сільських жителів півночі Італії — лише в 1,2% випадків.

В Англії серед 18 403 чоловіків віком 40–64 років стенокардію напруження відзначено у 5%.

Порівняння поширеності ІХС має, з одного боку, науковий, з іншого — практичний інтерес.

За даними дослідження, проведеного в Текумсі, ІХС діагностують у середньому у 20% дорослих американців, в Чехії серед чоловіків віком 50–54 роки — у 18%, в Німеччині — у 20,3%, в Польщі серед 40–49-літніх чоловіків — у 8%, серед населення Монголії віком 40–69 років — у 4,7%. Слід зазначити, що в Японії, Індії, Китаї та деяких інших країнах Азії та Африки ІХС реєструють значно рідше.

Найпоширеніша форма ІХС — стенокардія напруження. Частота її виникнення коливається в різних регіонах від 1,8 до 6,5%.

Аналіз частоти ІХС залежно від статі обстежених дає суперечливі результати. Одні дослідники відзначають, що ІХС більше поширена серед жінок, інші ж стверджують, що серед чоловіків. За нашими даними визначається істотна різниця у структурі ІХС: якщо для чоловіків характерна більша частота виникнення ІМ, то для жінок — стенокардії напруження (табл. 1.1 і 1.2).

Більша розповсюдженість стенокардії серед жінок, можливо, пов'язана з меншою, порівняно з чоловіками, специфічністю опитувального методу її виявлення. Повторне опитування жінок зі стенокардією напруження свідчить, що відтворення позитивної відповіді за стандартною анкетою ВООЗ становить лише 26,0% і тільки у 34,2% жінок при поглибленому обстеженні діагностують ІХС. Деякі автори у зв'язку з цим пропонують використовувати кардіологічну анкету ВООЗ або її модифікації для виявлення стенокардії напруження тільки для жінок віком старше 45 років.

Поширеність ішемічних змін на ЕКГ спокою, що характеризують безбольову і можливу ІХС, також коливається в різних географічних регіонах від 2,3 до 9,3%.

Щодо більшої поширеності безбольової форми ІХС серед жінок, то зміни на ЕКГ спокою, особливо 4 і 5 класів Міннесотського коду, менш специфічні для жінок, ніж для чоловіків і часто залежать від електролітних зрушень, клімактеричних порушень нейрогуморальної регуляції, обмінних порушень у зв'язку з ожирінням тощо.

Найточнішу оцінку діагностичних критеріїв ІХС дають результати проспективного спостереження за обстеженим контингентом. Результати проведених досліджень свідчать, що смертність внаслідок ІХС, частота нелетального ІМ і загальної смертності підвищуються залежно від вираженості патології. Серед обстежених з ЕКГ-ознаками визначеної, можливої ІХС і практично нормальної ЕКГ співвідношення показників смертності від ІХС відповідно становить 9,0:3,9:1,0; частоти нефатального ІМ — 3,6:2,9:1,0; загальної смертності — 6,0:3,3:1,0.

Загальна смертність за наявності можливої ІХС більше ніж у 2 рази, а смертність від ХСК в 3 рази перевищує відповідні показники серед

Таблиця 1.1

Динаміка поширеності різних форм ІХС в популяції чоловіків віком 20–64 років

Вік (років)	Рік обстеження	Форми ІХС, %					
		Діагностований ІМ	Типова стенокардія напруження	Безбольова форма	Визначена ІХС	Можлива ІХС	Загальна частота ІХС
20–29	1980	–	0,8	–	0,8	2,3	3,1
	2005	–	0,5	8,6	9,1	0,5	9,6
30–39	1980	0,3	1,7	0,7	2,7	2,7	5,4
	2005	0,5	2,5	4,9	7,8	1,0	8,8
40–49	1980	1,0	5,4	1,0	7,3	2,9	10,2
	2005	0,4	3,6	4,4	7,9	4,0	11,9
50–59	1980	3,2	12,5	2,5	18,2	6,4	24,6
	2005	5,9	8,2	4,5	15,9	4,1	20,0
60–64	1980	4,2	11,7	3,3	19,2	5,8	25,0
	2005	10,5	17,7	4,0	27,4	9,7	37,1
20–64	1980	1,4	5,8	1,3	8,5	3,9	12,4
	2005	2,8	4,3	5,3	12,4	3,5	15,9

Таблиця 1.2

Динаміка поширеності різних форм ІХС в жіночій популяції віком 20–64 років

Вік (років)	Рік обстеження	Форми ІХС, %					
		Діагностований ІМ	Типова стенокардія напруження	Безбольова форма	Визначена ІХС	Можлива ІХС	Загальна частота ІХС
20–29	1980	–	1,6	–	1,6	2,0	3,6
	2005	–	-	3,8	3,8	1,1	4,9
30–39	1980	–	5,8	0,4	6,2	2,2	8,4
	2005	–	3,8	2,7	6,6	1,1	7,7
40–49	1980	1,6	12,4	0,8	14,1	3,6	17,7
	2005	–	8,8	3,8	12,6	1,6	13,8
50–59	1980	3,1	17,0	1,5	19,7	10,4	30,1
	2005	2,7	8,4	6,1	17,1	5,3	22,4
60–64	1980	4,1	16,3	5,7	23,6	18,7	42,3
	2005	5,5	30,3	6,4	36,7	4,6	41,3
20–64	1980	1,5	10,0	1,2	11,8	6,1	17,9
	2005	1,3	9,5	4,5	13,7	2,7	16,4

осіб без зазначених змін на ЕКГ. Ризик смерті від ІХС та інших ССЗ серед пацієнтів з можливою ІХС відповідно у 2,4 і 4 рази вищий, ніж у обстежених без її ознак. Отже, можливі ішемічні зміни мають високу прогностичну цінність щодо ризику загальної смертності й смерті внаслідок ІХС.

Найбільш правильний підхід до вивчення географічних особливостей поширеності ІХС — проведення кооперативних досліджень за єдиною програмою.

За результатами одного з них під назвою «Багатофакторна профілактика ІХС», проведеного у 1980–1990 рр. в Москві, Ташкенті, Бішкеку, Каунасі, Мінську, Києві й Харкові, серед чоловіків віком 40–59 років найвища частота виникнення ІХС виявлена в Москві та Мінську (14,5 й 12,6% відповідно), а найнижча — у Ташкенті — 8,4%.

Встановлено, що ХСК нерівномірно поширені не лише в розташованих поряд країнах, але і в окремих популяціях однієї держави. Це стало підставою для проведення епідеміологічних досліджень у нашій країні з характерними для неї національними особливостями, зокрема харчування і способу життя.

Скорочення трудового потенціалу країни внаслідок смерті, спричиненої ІХС, і пов'язані з цим соціально-економічні наслідки призвели до того, що проблема боротьби з цим захворюванням набула загальнодержавного значення.

Проведене нами епідеміологічне обстеження неорганізованої міської популяції чоловіків показало, що в цілому зі 100 чоловіків 16 мають ознаки ІХС, причому співвідношення визначеної ІХС до можливої — 3,5:1,0. Повіковий аналіз поширеності ІХС свідчить про поступове її зростання з віком. Вже в 30–39-літньому віковому інтервалі ІХС представлена всіма її формами. У 40–49-літньому віці кожен 12-й чоловік має ознаки ІХС. У 3–4 із 100 чоловіків цього віку відзначають типову стенокардію напруження. У 50–59-літньому віці частота діагностованого ІМ становить 5,9%, стенокардії — 8,2%. Зростання показників окремих форм ІХС зумовлює достовірне збільшення в цьому віковому десятилітті питомої ваги пацієнтів з визначеною ІХС (15,9%). У 4,1% чоловіків відзначають ЕКГ-зміни, що трактуються як можлива ІХС. Загалом кожен 5-й чоловік віком 50–59 років і кожен 3-й у 60–64 роки має ознаки ІХС (див. табл. 1.1).

За 25-літній період загальна частота ІХС дещо збільшилась — від 12,4 до 15,9%. Відзначається перерозподіл визначеної та можливої форм ІХС: у популяції збільшилася кількість пацієнтів з першою з них і залишилася незмінною з другою (див. табл. 1.1).

Зростання показника визначеної ІХС пов'язане із чотириразовим збільшенням в популяції пацієнтів з безбольовою формою і підвищенням поширеності ІМ в 2 рази.

Несприятливим є факт збільшення питомої ваги осіб зі змінами на ЕКГ за відсутності больового синдрому.

Максимальне зростання поширеності ІХС визначається в 50–59 років. У цьому віці підвищується частота больових форм ІХС порівняно з попереднім десятиліттям, можливо, за рахунок істотних змін у гормональній регуляції, обміні білків і ліпідів, гемодинаміці тощо.

Таким чином, старіння створює передумови для розвитку патології взагалі та ІХС зокрема. Особливу увагу слід звернути на те, що значне підвищення частоти ІХС відзначають саме у осіб віком 50–59 років. Про це необхідно пам'ятати при проведенні комплексних профілактичних заходів, зосереджуючи більшу увагу на особах старшого віку, тим самим сприяючи подовженню періоду їх працездатності.

Результати проведеного нами епідеміологічного обстеження неорганізованої популяції жінок свідчать, що в цілому зі 100 осіб 16–17 мають ознаки ІХС, причому співвідношення визначеної ІХС до можливої — 5,0:1,0 (див. табл. 1.2). Повіковий аналіз поширеності ІХС свідчить про поступове її зростання з віком. Так, серед жінок 20–29 років визначена ІХС представлена безбольовою формою. Кожна 12-та обстежена цього віку має ознаки ІХС. В наступній віковій декаді поширеність ІХС підвищується в 1,6 раза, становлячи 7,7%. У цій віковій групі ІХС представлена як безбольовою формою (2,7%), так і стенокардією напруження (3,8%). У 40–49-літньому віці вже кожна 14-та жінка має ознаки ІХС. У цій віковій декаді типова стенокардія напруження діагностується у 8,8% жінок, а безбольова ІХС — у 3,8%. У віці 50–59 років частота ІМ становить 2,7%, в 1,6 раза підвищується поширеність безбольової форми ІХС, а частота стенокардії напруження залишається незмінною. Зазначене зростання поширеності окремих форм ІХС приводить до достовірного збільшення в цій віковій декаді питомої ваги осіб з визначеною ІХС (17,1%). У 3,3 раза частіше реєструють ЕКГ-зміни, що трактуються як можлива ІХС. Загалом кожна 5-та жінка віком 50–59 років має ознаки ІХС (див. табл. 1.2).

У віці 60–64 років у 5,5% жінок визначається ІМ, у 30,3% — типова стенокардія напруження, а загальна частота ІХС становить 41,3%.

Проведене обстеження жінок віком 20–64 років свідчить про несприятливу епідеміологічну ситуацію щодо поширеності ІХС (див. табл. 1.2).

В сільській популяції цього ж віку 11 жителів із 100 мають ознаки ІХС, причому у 7–8 — має місце визначена ІХС, а у 3–4 — можлива (табл. 1.3).

Повіковий аналіз поширеності ІХС свідчить про монотонне її зростання з віком. Так, серед чоловіків частота розвитку ІХС за строгими критеріями зростає від 1,9% у осіб віком 18–24 років до 15,0% в 55–64 роки, за нестрогими критеріями — від 1,3 до 12,9%, за розширеними — від 3,2 до 27,9%.

Найбільше (в 3,6 раза) зростання частоти визначеної ІХС відзначають при переході від декади 45–54 років до декади 55–64 років. Ця особливість притаманна розповсюдженості можливої ІХС, але темпи її зростання дещо повільніші. Якщо у 18–24 роки 2 чоловіки зі 100 мають визначену ІХС і 1 — можливу, то в 55–64 роки визначену ІХС виявляють у 15 зі 100, а можливу — у 13.

Результат аналізу частоти форм визначеної ІХС свідчить, що із 100 чоловіків, які проживають у сільській місцевості, приблизно у 2 — визначений ІМ, у 3 — типова стенокардія напруження і у 1–2 — ознаки безбольової форми ІХС. Після 40 років у 3 рази зростає поширеність ІМ і стенокардії напруження. В 55–64 роки у 8 чоловіків із 100 виявляється ІМ, у 9–10 — типова стенокардія напруження (див. табл. 1.3).

Серед жінок поширеність ІХС за строгими критеріями зростає від 2,5% у віці 18–24 років до 21,3% — в 55–64 роки, за нестрогими критеріями — від 0,8 до 6,3%, за розширеними — від 3,3 до 27,5% (див. табл. 1.3).

Між двома наймолодшими віковими групами частота визначеної ІХС залишається незмінною, у 2,5 раза зростає при переході від декади 25–34 років до декади 35–44 років, а між наступними віковими десятиліттями вона збільшується ще в 1,9 і 1,6 раза відповідно.

Поширеність можливої ІХС серед жінок віком 18–44 років становить 0,8–0,9%, зростає до 3,1% — в 45–54 роки і до 6,3% у віковий період 55–64 років.

Відносно форм визначеної ІХС можна сказати, що серед сільських жінок у 0,9% реєструється ІМ, у 4,7% — типова стенокардія напруження і у 4,3% — безбольова форма ІХС. До 35 років немає жодного випадку ІМ або стенокардії і лише у 2–3 жінок із 100 на ЕКГ спокою відзначають ознаки безбольової ІХС. В 55–64 роки із 100 сільських жінок у 5–6 діагностують ІМ, у 11 — типову стенокардію напруження і у 7 — безбольову форму ІХС.

Підводячи підсумки, відзначимо:

• поширеність визначеної ІХС становить 12,4% серед міських і 5,5% серед сільських чоловіків і відповідно 13,7 і 9,7% серед сільських жінок; із врахуванням можливої ІХС — відповідно 9,9 і 11,9%;

Таблиця 1.3

Поширеність різних форм ІХС в сільській популяції (%)

Вікові групи (років)	Стать	Форми ІХС					
		Діагностований ІМ	Типова стенокардія напруження	Безбольова форма	Визначена ІХС	Можлива ІХС	Загальна частота ІХС
18–24	чол.	–	–	1,9	1,9	1,3	3,2
	жін.	–	–	2,5	2,5	0,8	3,3
25–34	чол.	–	–	2,0	2,0	1,5	3,5
	жін.	–	–	2,8	2,8	0,9	3,7
35–44	чол.	0,8	1,3	1,7	3,8	1,7	5,4
	жін.	0,3	3,7	3,0	7,0	0,9	7,9
45–54	чол.	2,8	4,4	1,6	6,9	6,0	12,9
	жін.	0,3	7,3	5,9	13,5	3,1	16,6
55–64	чол.	8,2	9,5	–	15,0	12,9	27,9
	жін.	5,6	11,3	6,9	21,3	6,3	27,5
18–64	чол.	2,1	2,8	1,5	5,5	4,3	9,9
	жін.	0,9	4,7	4,3	9,7	2,3	11,9

• поширеність ІХС підвищується з віком у осіб обох статей; найбільший приріст частоти різних форм ІХС відзначається після 30 років;

• найпоширеніша форма визначеної ІХС — типова стенокардія напруження; ІМ діагностують у 2,8% міських і 2,1% сільських чоловіків і відповідно у 1,3 і 0,9% жінок.

За даними офіційної статистики у 2007 р. поширеність ІХС серед працездатного населення України становила 8754,2 на 100 тис. населення, або 8,7%. Існують значні коливання цього показника залежно від регіональних особливостей: від 3,4% у Житомирській області до 16,5% у Закарпатській. Частота гострого ІМ становить 0,06% і коливається від 0,04 % у Житомирській області до 0,1% у Донецькій, а стенокардії — 3,8%: коливаючись від 2,3% в АР Крим, Рівненській та Львівській областях до 7,8% — у Закарпатській.

Існуючі відмінності в показниках поширеності ІХС за даними офіційної статистики і результатами епідеміологічних досліджень — свідчення того, що на сьогодні первинними структурами охорони здоров'я виявлені далеко не всі хворі. Це стосується як виявлення пацієнтів із стенокардією, поширеність якої за результатами проведеного епідеміологічного обстеження серед працездатного населення становить 4,2%, а за даними офіційної статистики — 3,8%, так і ІМ, показники поширеності якого становлять 1,3% за епідеміологічними і 0,06% — за даними офіційної статистики.

Наявність відмінностей у показниках поширеності ІХС значною мірою зумовлена розбіжностями в діагностичних критеріях цього захворювання. Епідеміологи в усьому світі, користуючись критеріями ВООЗ, діагностують ІХС на підставі даних стандартної кардіологічної анкети, позитивна відповідь на яку свідчить про наявність типової стенокардії напруження, і характері змін на ЕКГ спокою. При аналізі окремих форм враховують визначену ІХС, а саме: ІМ — документований або за категоріями Міннесотського коду від 1–1–1 до 1–2–7, типову стенокардію напруження, безбольову форму за категоріями 4–1,2; 5–1,2 без 3–1, 3–3 і можливу ІХС за категоріями 1–2–8, 1–3, 6–1, 7–1, 8–3, 4–3, 5–3, 4–1,2; 5–1,2 з 3–1, 3–3.

У рубрику ІХС за даними офіційної статистики відповідно до МКХ-10 входять: стенокардія (І20), гострий ІМ (І22), деякі поточні ускладнення гострого ІМ (І23), інші гострі форми ІХС (І24), хронічна ІХС (І25).

Таким чином, відносно стенокардії епідеміологічні критерії більш жорсткі, оскільки діагностується лише типова стенокардія напруження. Статистичний показник, формуючись первинними структурами охорони здоров'я, які відзначають всі форми стенокардії, має бути не менший, а більший порівняно з епідеміологічним.

Порівнювати показники поширеності ІМ практично неможливо, тому що офіційна статистика подає розповсюдженість лише гострого ІМ, а епідеміологи виявляють всі випадки цього захворювання, незалежно від часу його виникнення (ІМ в анамнезі). За статистичним даними поширеність ІМ майже повністю співпадає з показником захворюваності і не відображає дійсної поширеності, а саме накопиченої кількості хворих, як це має місце відносно інших захворювань.

Разом з тим, питання щодо низького діагностичного рівня ІМ, низької, внаслідок цієї ж причини захворюваності та смертності в Україні порівняно з іншими країнами неодноразово обговорювались в періодичних медичних виданнях і на нарадах науково-медичної спільноти.

Відомо, що дані офіційної статистики відображають рівень захворюваності й поширеності за зверненням населення і, на жаль, не свідчать про дійсний рівень розповсюдженості патології. Значна кількість пацієнтів не знає про наявність захворювання і далеко не завжди звертається до лікаря. Відсутність своєчасного і адекватного лікування спричиняє виникнення тяжких ускладнень і передчасну смерть.

ЛІТЕРАТУРА

1. Доклад о состоянии здоровья в мире (2000) ВООЗ, Женева.
2. Корнацький В.М. (2006) Проблеми здоров'я суспільства та продовження життя. Київ.
3. Keys A. (1970) Coronary heart disease in seven countries. Circulation, 41 (4): Sup. 1, 1–211.
4. Rose G.A., Blackburn H., Gillum R.F., Prineas R.J. (1982) Cardiovascular Survey Methods. WHO, Geneva.
5. Метелица В.И., Мазур Н.А. (1976) Эпидемиология и профилактика ишемической болезни сердца. Медицина, Москва.

ГЛАВА 2 ■ ПРОФІЛАКТИЧНІ ОСНОВИ ВИРІШЕННЯ СУЧАСНИХ ПРОБЛЕМ КАРДІОЛОГІЇ

І.М. Горбась, І.П. Смирнова

Визначення
Профілактика гіперліпідемії
Профілактика АГ
Профілактика тютюнопаління
Профілактика гіподинамії
Профілактика нераціонального харчування
12 принципів здорового харчування
Профілактика алкоголізму
Профілактика психоемоційних порушень
ЛІТЕРАТУРА.....152

ВИЗНАЧЕННЯ

Результати наукових досліджень в галузі профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ) продемонстрували високу ефективність всеосяжних програм боротьби з ними.

Доведено, що:

• у осіб, які відмовилися від тютюнопаління, нижчий ризик розвитку ССЗ, ніж у тих, у кого ця звичка зберігається;

• зниження рівня ХС у крові сприяє зменшенню захворюваності й смертності внаслідок ІХС; є дані про позитивний вплив зниження ХС на загальну смертність хворих;

• чим ефективніше зниження підвищеного АТ, тим менший ризик розвитку ІМ і мозкового інсульту.

Переконливим прикладом цього є проект «Північна Карелія» у Фінляндії: зниження на 82% смертності від ІХС серед чоловічого населення працездатного віку протягом 30 років значною мірою зумовлене зменшенням рівнів трьох факторів ризику: високого АТ, високого вмісту ХС у крові й тютюнопаління. Крім того, смертність від раку легені знизилася на 60%.

Аналогічним чином у Литві, за рахунок зниження рівнів АТ, ХС, ІМТ і частоти тютюнопаління знизилася смертність загальна і від ІХС за 10- літній період. Ефективні заходи щодо боротьби з факторами ризику можуть сприяти зниженню частоти виникнення ІХС до 86%.

В умовах сучасної соціально-економічної ситуації в країні стає незатребуваним головний напрямок охорони здоров'я — профілактичний, розвиток якого є пріоритетним у більшості цивілізованих країн. Успішному розвитку профілактики перешкоджає нерозуміння політиками, урядом, організаторами охорони здоров'я, громадськими і науковими діячами того, що соціально-економічної вигоди, збільшення кількості років здорового життя і продуктивності працюючого населення можна досягти, вкладаючи ресурси у профілактику захворювань і програми зміцнення здоров'я.

Цьому заважають також і традиційні пріоритети охорони здоров'я — лікувальна допомога, а також невіра в те, що профілактика може бути ефективною. Усе ще піддається сумніву теорія поведінкових факторів ризику в розвитку ССЗ, ігнорується роль таких факторів ризику, як тютюнопаління, нездорове харчування, недостатня фізична активність. Однією з причин такого нерозуміння є те, що користь від профілактики хвороб системи кровообігу (ХСК) буде очевидна через багато років після прийняття сьогодні політичних рішень.

Нам необхідно не лише повернутися до проголошеного в минулому профілактичного напрямку охорони здоров'я, але й шукати нові активні форми розвитку профілактики ССЗ та їх ускладнень. Лише заходи, спрямовані на збереження та зміцнення здоров'я, тобто профілактичні заходи, можуть змінити несприятливу демографічну ситуацію в країні.

Профілактичні втручання традиційно розділяють на первинні та вторинні, але за вмістом вони часто співпадають. Проведення первинної профілактики базується на концепції факторів ризику захворювань.

Оцінюючи їх наявність і рівень у пацієнта, можна визначити ступінь ризику розвитку захворювання за спеціальними алгоритмами чи таблицями.

Профілактика в наш час трактується лише як індивідуальний підхід, що проявляється, у кращому випадку, в порадах щодо здорового способу життя, а частіше — у призначенні лікарями лікарських засобів. Немедикаментозні методи і популяційна профілактика практично не використовуються.

Досвід показує, що для досягнення ефекту необхідні популяційні підходи, які не лише змінюють поведінку населення, але й формують здорове соціальне середовище. Зниження серцево-судинної захворюваності можливе шляхом здійснення, з одного боку, стратегій, що заохочують здоровий спосіб життя і створюють сприятливі для здоров'я умови середовища на рівні всього населення, а з іншого — стратегій, спрямованих на зниження ризику за рахунок профілактичних заходів на індивідуальному рівні, для категорій підвищеного ризику.

Варто пам'ятати, що профілактичні втручання мають бути не епізодичними, а тривалими.

Населення — об'єкт профілактичної роботи і одночасно суб'єкт, що бере у ній участь. От чому особливо важлива освіта населення, яка сприяє формуванню потреби у здоровому способі життя.

Для поліпшення роботи структур охорони здоров'я в галузі профілактики і зміцнення здоров'я необхідна також перебудова системи освіти медичних працівників, а саме, навчання їх принципам профілактики, збереження і зміцнення здоров'я.

Один із провідних компонентів профілактичної роботи — дільничний або сімейний лікар.

Первинні структури охорони здоров'я мають унікальні можливості для оцінки ризику і контролю за ним. Працюючий у них персонал повинен активно залучатися до профілактики ССЗ: виявлення індивідуальних факторів ризику, надання рекомендацій щодо їх корекції, а за необхідності — і лікування.

Система стратегічних цілей і принципів в аспекті ХСК серед негативних факторів, пов'язаних зі способом життя, виділяє тютюнопаління, нездорове харчування, недостатню фізичну активність і зловживання алкоголем. Їх корекція буде сприяти зниженню індивідуального ризику за рахунок впливу на такі біологічні фактори, як надмірна маса тіла, АГ, порушення жирового і вуглеводного обміну.

Фактори ризику розвитку ССЗ прямо пов'язані із соціальними, економічними і екологічними детермінантами здоров'я. До них відносять освіту, наявність і доступність здорової їжі, психосоціальний стрес, доступність послуг охорони здоров'я та інфраструктур, що підтримують здоровий спосіб життя.

Профілактика не повинна фокусуватися лише на одному факторі ризику. Багатофакторний підхід як до оцінки ризику, так і до його зниження буде більш ефективним, ніж вибіркова увага до осіб з високими показниками кожного із цих факторів ризику.

Для проведення профілактичних заходів медичні працівники первинних структур охорони здоров'я можуть поєднувати пацієнтів у групи:

- група особливої уваги — особи з клінічними проявами ССЗ; вони потребують індивідуального спостереження, регулярних обстежень, рекомендацій щодо оздоровлення способу життя і медикаментозного лікування;
- група підвищеної уваги — особи з декількома факторами ризику без клінічних ознак ССЗ, що мають високий сумарний ризик (>5% у найближчі 10 років — SCORE). Вони потребують рекомендацій щодо корекції виявлених факторів ризику.

Далеко не завжди можна провести чітку грань між лікуванням і профілактикою. Під лікуванням, насамперед, розуміють заходи, спрямовані на корекцію змін в організмі, які вже виникли, а під профілактикою — заходи, спрямовані на попередження виникнення цих змін.

Працівники первинних структур охорони здоров'я зобов'язані підвищувати рівень знань пацієнтів про здоров'я, фактори ризику, можливості їх корекції шляхом зміни звичок і поведінки. Необхідно давати практичні індивідуальні поради відповідно до рівня ризику у конкретної людини і умов її життя. Всі рекомендації щодо способу життя і здоров'я повинні мати характер порад, а не наказів.

Масова санітарна освіта і стратегія високого ризику — два взаємопідсилюючі та доповнюючі один одного основні підходи до здійснення профілактичних заходів.

Багато чого у профілактичній роботі залежить від відповідного законодавства і адміністративних постанов. Законодавче, адміністративне, правове регулювання можливе не тільки на національному рівні, але й у регіонах. Правове регулювання розвитку профілактичних програм повинне сприяти збільшенню кількості фінансових джерел і ресурсів для їх виконання.

Профілактичні програми не можна ні починати, ні впроваджувати, ні оцінювати без моніторингу показників епідеміологічної ситуації. Такі показники здоров'я населення, як

захворюваність, смертність, частота і рівень факторів ризику потребують спостереження і оцінки. Моніторинг процесів і показників здоров'я дозволяє, насамперед, інформувати політиків і громадськість про тенденції змін цих показників і економічну ефективність зусиль, що прикладаються. Тенденції показників здоров'я населення досить точно відображають рівень економічного розвитку і добробуту країни. Здоров'я населення, з одного боку, чутливе до впливу профілактичних заходів, а з іншого — інертне за своєю природою. Розрив між початком проведення превентивних заходів та їх результатом може бути значним, досягаючи десятка років. Не слід очікувати швидкого перелому несприятливих тенденцій.

Рекомендації щодо профілактики порівняно прості, але домогтися їх реалізації досить важко.

Кінцева мета профілактики полягає в усуненні або хоча б зменшенні впливу на окремих людей і суспільство в цілому відомих причин, яких можна уникнути, а отже, у попередженні виникнення захворювання (первинна профілактика). Інша мета полягає у сприятливій зміні перебігу захворювання завдяки його виявленню та лікуванню на ранніх, доклінічних стадіях.

ПРОФІЛАКТИКА ГІПЕРЛІПІДЕМІЇ

Результати досліджень доводять, що немедикаментозні й медикаментозні втручання, пов'язані з високим рівнем ліпідів крові, приводять до зменшення кількості нових випадків ССЗ і смертності від них.

Існують 3 шляхи зниження рівня ліпідів:

- дієта з низьким вмістом жирів і ХС;
- застосування препаратів, що знижують рівень ХС і його окремих фракцій у крові;
- багатофакторна профілактика.

Дієта, що сприяє зниженню ліпідів, передбачає два етапи: на першому — обмеження вживання жирів до 30% загальної калорійності їжі, перерозподіл у раціоні насичених тваринних і поліненасичених жирів у співвідношенні 1:2. Кількість ХС у їжі — не більше 300 мг/добу. Якщо зниження ХС у крові не досягнуто протягом 3 міс, починають другий етап, тобто подальше обмеження вживання жирів до 7% загальної калорійності й харчового ХС до 200 мг/добу.

Харчування має бути збалансованим, регулярним, різноманітним, з достатньою кількістю вітамінів, мінеральних солей і мікроелементів. Потрібно збільшити вживання овочів, фруктів, зернових продуктів. Дієта призначається до медикаментозного втручання і дотримуватися її необхідно протягом усього періоду лікування.

Медикаментозну терапію призначають лише після застосування немедикаментозних методів лікування, якщо це не сприяло зниженню кількості ліпідів у крові до бажаного рівня.

Використовують наступні класи гіполіпідемічних препаратів: секвестранти жовчних кислот, статини, нікотинову кислоту і фібрати.

Лікар призначає гіполіпідемічні препарати з урахуванням наявних у пацієнта супутніх захворювань. Хворому необхідно пояснити медичні й економічні аспекти лікування, що знижують ризик ускладнень ІХС, розвиток нових випадків ІМ, ризик смерті.

В останні роки завершений цілий ряд великих багатоцентрових клінічних досліджень, у яких доведена ефективність гіполіпідемічних препаратів щодо зниження рівня ліпідів у людей з ССЗ, їх вплив на прогресування коронарного атеросклерозу.

Багатофакторна профілактика спрямована на усунення причин, що призводять до підвищення рівня ліпідів у крові й включає боротьбу з надмірною масою тіла, регулярні фізичні навантаження, відмову від тютюнопаління.

При лікуванні пацієнтів з гіперліпідемією з використанням дієти і/або медикаментозної терапії необхідно застосовувати як індивідуальний (стратегія високого ризику), так і популяційний підхід.

Гіполіпідемічна терапія ефективна як при первинній, так і вторинній профілактиці ССЗ.

Рівень ліпідів у крові бажано вимірювати кожні 5 років, а особам групи високого ризику — за призначенням лікаря. До групи ризику відносять пацієнтів:

- із встановленими клінічними проявами ІХС, або цукрового діабету II типу, або діабету I типу з мікроальбумінурією;
- без проявів ІХС, але що мають 2 і більше факторів ризику (АГ, тютюнопаління, ожиріння);
- у віці до 50 років з ксантелазмами або з ксантомами у будь-якому віці;
- в анамнезі яких передчасна смерть членів родини у віці до 50 років внаслідок ІХС;
- без симптомів захворювання з сімейною гіперхолестеринемією (ГХС).

При проведенні немедикаментозної і, особливо, медикаментозної корекції підвищеного рівня ХС слід вимірювати його кожні 3–6 міс одночасно з проведенням клініко-біохімічних тестів на виявлення побічної дії лікарського за-

собу (активність АлАТ, АсАТ, лужна фосфатаза, КФК, рівень креатиніну, глюкози, сечової кислоти, сечовини).

Кожне визначення рівня ліпідів у крові має супроводжуватися відповідними порадами щодо дієти і поясненням значення результатів обстеження (особливо при підвищених рівнях показників). Необхідно враховувати також інші фактори ризику розвитку ІХС, оскільки рівень ліпідів у крові значною мірою залежить і від них.

Дієтологічні рекомендації щодо зниження рівня ліпідів у крові корисні не тільки особам групи високого ризику, але й всьому населенню, незалежно від того, визначався рівень ліпідів у них чи ні.

Працівники первинних структур охорони здоров'я зобов'язані:

• виявляти і направляти для визначення рівня ліпідів у крові пацієнтів групи високого ризику розвитку ССЗ;

• інформувати хворих щодо необхідності й можливості дієтологічної та медикаментозної корекції ліпідних порушень;

• пацієнтам з підвищеним рівнем ліпідів рекомендувати дотримуватися дієти з низьким вмістом жиру, калорій і ХС;

• пропагувати здоровий спосіб життя, підкреслюючи його переваги не лише для пацієнтів з помірно підвищеним рівнем ліпідів, але й для здорових осіб.

ПРОФІЛАКТИКА АГ

Превентивні заходи щодо АГ спрямовані на впровадження здорового способу життя і корекцію виявлених факторів ризику. Вони передбачають:

• обмеження вживання кухонної солі;

• зменшення маси тіла при її надлишку;

• обмеження вживання алкогольних напоїв;

• зменшення вживання насичених жирів, солодощів і ХС;

• достатнє вживання калію, кальцію та магнію;

• підвищення фізичної активності в години дозвілля;

• відмову від тютюнопаління;

• психоемоційне розвантаження і релаксацію.

Доведено, що зменшення вживання кухонної солі з їжею до 5,0 г (стільки солі міститься в ½ чайної ложки), асоціюється зі зниженням САТ на 3–5 мм рт. ст., а ДАТ — на 1–3 мм рт. ст. Зниження АТ внаслідок обмеження вживання солі більш важливо для людей літнього віку.

Збільшення маси тіла корелює з підвищенням АТ, а її зменшення у хворих з ожирінням зумовлює значний антигіпертензивний ефект. Так, зменшення маси тіла на 1 кг супроводжується зниженням САТ на 1–2 мм рт. ст., а ДАТ — на 0,5–1 мм рт. ст.

Надмірне вживання алкоголю призводить до підвищення АТ і викликає резистентність до антигіпертензивної терапії. Вживання алкоголю не повинно перевищувати 30 мл етанолу на добу для чоловіків і 15 мл — для жінок.

Необхідно зменшити в раціоні кількість цукру і цукровмісних продуктів до 60 г/добу, кількість жирів тваринного походження, обмежити вживання продуктів, багатих на ХС. Рекомендується вживати рибу 3 рази на тиждень.

В харчовому раціоні має бути достатня кількість калію і магнію (щоденне споживання фруктів і овочів до 400–500 г), а також кальцію (молочні продукти) (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Продукти харчування з високим вмістом мікроелементів

Калій	Абрикоси, курага, урюк, родзинки, чорна смородина, чорнослив, картопля, гарбуз, буряк, редька
Кальцій	Молоко, сир, йогурт та інші молочні продукти, риба і рибопродукти
Магній	Гречка, пшоно, горох, соняшник, петрушка, хрін, гарбуз, картопля, буряк

Регулярні аеробні фізичні навантаження сприяють зниженню АТ. Достатньо швидкої ходьби протягом 30–45 хв щодня або хоча б 5 разів на тиждень. Статичні фізичні навантаження, навпаки, спричиняють пресорний ефект.

За наявності високого ступеня нікотинової залежності у хворих на АГ доцільне призначення препаратів нікотинзамісної терапії (НЗТ), зокрема, жувальної гумки, що містить нікотин.

Світовий досвід показує, що профілактика, спрямована на зміну способу життя, є універсальною «вакциною» проти АГ, а проведення зазначених заходів сприяє зменшенню появи нових випадків АГ на 50%.

Основним методом виявлення АГ є вимірювання АТ, на точність якого може впливати:

• обладнання: застосування некаліброваного приладу чи невідповідність розмірів манжети можуть привести до помилкових результатів. Анероїдні манометри, автоматичні й напівавтоматичні апарати з дисплеями повинні калібруватися 1 раз на 6 міс;

• підготовка пацієнта: вимірювання має відбуватися в положенні сидячи після 5 хв відпо-

чинку; повторне вимірювання здійснюється через 30 с;

• процедура вимірювання: випускання повітря з манжети зі швидкістю 2 мм/с; уникнення цифрових переваг, а саме округлення значень АТ, до таких, які закінчуються на 0 і 5;

• умови, у яких відбувається вимірювання: слід пам'ятати про «АГ білого халата» — стан, при якому АТ підвищується в присутності медичного працівника і знижується, коли пацієнт виходить із кабінету. Вимірювання, здійснювані медпрацівниками в домашніх умовах, зменшують, але не усувають ефект «білого халата».

Людям необхідно знати рівень свого АТ, розуміти підвищений він чи ні; за наявності АГ — лікувати її. Для цього необхідно регулярно вимірювати АТ практично здоровим людям.

Загальновизнана необхідність своєчасного виявлення підвищеного АТ з огляду на високу поширеність АГ і доказу того, що лікування АГ зменшує кількість її ускладнень. Підраховано, що зниження рівня САТ на 2 мм рт. ст. у популяції зумовлює зменшення щорічної смертності від ІМ на 6%, від ІХС — на 4% і від інших причин — на 3%. Зниження ж САТ на 3 мм рт. ст. зумовить зменшення рівня смертності відповідно на 8; 5; 4%.

Підвищений АТ необхідно виявляти під час звернення людини з будь-яких причин до медичних працівників первинних структур охорони здоров'я.

Організаційні заходи щодо контролю АГ:

• необхідно періодично вимірювати АТ дорослому населенню з мінімальним інтервалом 1 раз на 2 роки, особам віком старше 45 років — щорічно;

• вищезазначена рекомендація не поширюється на дітей і підлітків, проте вимірювання АТ потрібно включати в перелік обов'язкових процедур медичних оглядів цих контингентів;

• пацієнта необхідно інформувати про рівень АТ і пояснювати його значення;

• для одержання найбільш точних показників вимірювання АТ необхідно проводити двічі, фіксуючи середнє значення — це досить важливо для осіб з підвищеним АТ в анамнезі або у разі виявлення підвищеного АТ під час вимірювання;

• після вимірювання АТ визначається тактика спостереження. Якщо рівень АТ <140/90 мм рт. ст., пацієнтові рекомендують вимірювати АТ щорічно;

• при виявленні підвищеного АТ ⩾140/90 мм рт. ст. медичний працівник має переконатися в цьому шляхом повторних вимірювань під час трьох окремих візитів пацієнта. Не можна діагностувати АГ за результатами лише одного вимірювання;

• якщо підвищення АТ підтверджене, лікар визначає тактику лікування;

• незалежно від призначеного медикаментозного лікування всім хворим АГ необхідно надати рекомендації щодо зміни способу життя;

• медикаментозна тактика має відповідати сучасним клінічним підходам. Вибір фармакологічних засобів для конкретного хворого не повинен обмежуватися економічними факторами.

ПРОФІЛАКТИКА ТЮТЮНОПАЛІННЯ

Контроль за тютюнопалінням у суспільстві має бути багатоплановим і включати:

• заборону будь-якої реклами тютюнових виробів, а також спонсорства їхніми виробниками молодіжних і спортивних заходів;

• всебічну інформацію про шкідливість тютюнових виробів для здоров'я;

• захист на законодавчому рівні прав людей, які не курять;

• податкову і ціноутворювальну політику, а також інші економічні заходи, що не підтримують виробництво і продаж тютюнових виробів.

Вищезазначені заходи потребують певних дій з боку уряду, але й медичні працівники повинні сприяти запобіганню тютюнопаління серед населення і допомагати бажаючим кинути курити. Інформуючи своїх пацієнтів про шкоду тютюнопаління для здоров'я, вони повинні підкреслювати позитивні аспекти життя без тютюну, бути зразком для хворих, утримуючись від куріння. Результати досліджень показали, що відмова від тютюнопаління істотно знижує ризик виникнення ССЗ і онкологічних захворювань. У людей, які кинули курити, ризик смерті внаслідок раку легені протягом 5 років поступово знижується, досягаючи рівня у некурців. Ризик ССЗ знижується на 50% протягом 2 років після відмови від тютюнопаління.

Висока поінформованість медичних працівників про проблему тютюнопаління і усвідомлення ними свого значення в боротьбі з цим фактором ризику — передумова для успішної діяльності, спрямованої на припинення тютюнопаління. Працівники охорони здоров'я покликані розуміти, що:

• кожен медичний працівник несе відповідальність у боротьбі з епідемією тютюнопаління;

• припинення тютюнопаління — не лише питання профілактики; це одне із призначень лікаря пацієнтові при лікуванні захворювання і проведенні реабілітаційних заходів;

• звички самих медичних працівників — гарний приклад для пацієнтів.

Зусилля лікарів і медичних сестер мають бути спрямовані на усунення трьох основних перешкод у відмові від тютюнопаління:

• недостатня інформованість населення про наслідки тютюнопаління;

• відсутність особистої мотивації на відмову від тютюнопаління;

• нікотинова залежність, що виникла.

Підвищення якості індивідуальної роботи всіх лікарів в Україні щодо боротьби з тютюнопалінням дозволить зберегти життя тисячам пацієнтів і вплинути на громадську свідомість про користь відмови від нього.

Якщо людина курить, лікар або медична сестра повинні:

• дати пораду чи доступно пояснити, чому пацієнт повинен кинути курити; за наявності пам'яток або брошур щодо тютюнопаління запропонувати йому ознайомитися з ними;

• при повторному візиті поцікавитися, чи змінилася звичка щодо тютюнопаління;

• у разі відмови від тютюнопаління запропонувати пацієнту допомогу, використовуючи НЗТ з метою зменшення проявів абстинентного синдрому. При цьому важливо пояснити, як правильно застосовувати ці засоби.

Припинення тютюнопаління — тривалий і складний процес; підхід до кожного пацієнта має бути індивідуальним і залежати від того, на якій стадії відмови від тютюнопаління в цей момент він перебуває.

При лікуванні нікотинової залежності використовуються методи психотерапії, голкорефлексотерапії, медикаментозної терапії та різні їх комбінації. За допомогою методів доказової медицини проведено оцінку ефективності методик, які найчастіше застосовуються. Показано, що індивідуальні бесіди з лікарем і медичною сестрою, їх персоніфікована і тверда рекомендація з урахуванням стану здоров'я пацієнтів, підвищують вірогідність успішної відмови від тютюнопаління на 69%, психотерапія — на 71%, посібник для самостійного вивчення — на 23%, тоді як рефлексотерапія, акупунктура, колективне прослуховування лекцій — лише на 2–5%. Як і при інших хронічних станах, найдоцільніший комплексний підхід до лікування нікотинової залежності, невід'ємний компонент якого — фармакотерапія.

До препаратів першого ряду, рекомендованих ВООЗ, відносять 4 основні лікарські форми НЗТ: жувальна гумка, трансдермальний пластир, інгалятор і назальний спрей. Їх ефективність, безпека, надійність і рентабельність використання доведені в ході численних плацебо-контрольованих досліджень і багаторічним досвідом застосування у багатьох країнах світу.

Загалом медикаментозна терапія підвищує шанси на успіх в 1,5–2,0 рази.

Доступна форма НЗТ в Україні — жувальна гумка, що містить нікотин. Рекомендований курс лікування — 12 тиж.

Відмова від тютюнопаління за допомогою препаратів НЗТ передбачає тривале одержання нікотину. Безпека цих препаратів зумовлена повільним надходженням в організм нікотину (на відміну від тютюнопаління) і більш низькою (на 50%) його концентрацією в крові.

Жувальна гумка знижує тяжкість синдрому відміни і дозволяє спрямувати сили курця на подолання психологічної залежності.

Показання до застосування:

- з метою повної відмови від тютюнопаління для полегшення чи усунення симптомів відміни нікотину;

- за необхідності тимчасового утримання від тютюнопаління (під час тривалих перельотів, перебування в стаціонарі тощо);

- для зменшення кількості сигарет, що викурюють.

Зараз на території України широко застосовують препарати, що імітують дію нікотину і засоби аверсійної терапії. Вони доступніші за ціною, але відсутні дані з науково-обґрунтованою оцінкою їх ефективності.

До препаратів, що імітують дію нікотину, відносять Н-холіноміметик цитизин.

До препаратів аверсійної терапії належать відвар кореневища змійовика, розчин ляпісу і танину. Полоскання ротової порожнини цими розчинами викликає відразу до тютюну або тютюнопаління.

ПРОФІЛАКТИКА ГІПОДИНАМІЇ

Результати проведених досліджень переконливо довели, що регулярні тривалі аеробні фізичні навантаження, при виконанні яких працюють всі основні групи м'язів і зростає частота пульсу, створюють захисний ефект щодо ризику, пов'язаного з недостатньою фізичною активністю.

Фізичне навантаження характеризується інтенсивністю, обсягом і типом.

Інтенсивність — це кількість енергії, що витрачається за одиницю часу фізичної активності. Вона визначається співвідношенням фактично-

го показника споживання кисню до показника максимального споживання кисню (VO_2max), що залежить від віку, статі й маси тіла людини. Про максимальні можливості окремої людини свідчить потужність виконаного навантаження, ЧСС на рівні порога толерантності й поява задишки, що перешкоджає звичайній розмові.

Обсяг фізичного навантаження визначається загальною кількістю енергії, витраченої на виконання фізичної вправи чи фізичного заняття в цілому.

Тип визначається характером енергетичного метаболізму, що забезпечує рухову активність (аеробна, аеробно-анаеробна, анаеробна). Існує взаємозв'язок між цими показниками і захисним ефектом фізичного навантаження.

Основними стратегічними положеннями виконання програм підвищення рівня фізичної активності окремих осіб і населення в цілому є:

• створення оточення, що підтримує фізичний, соціальний і культурний розвиток населення;

• підвищення поінформованості населення про роль гіподинамії в розвитку ССЗ за допомогою засобів масової інформації;

• безпосереднє навчання і консультування населення представниками первинних структур охорони здоров'я.

Результати досліджень свідчать, що зниження ризику, пов'язаного з недостатньою фізичною активністю, прямо пропорційне інтенсивності індивідуальних фізичних навантажень, їх тривалості й участі у тренувальних профілактичних програмах. Лише постійна достатня фізична активність може підтримувати рівень досягнутих показників; припинення тренувань викликає повернення показників до початкового (дотренувального) рівня.

У виборі та призначенні профілактичних тренувальних програм необхідно зосередити увагу на 4 основних компонентах:

• *Частота.* Фізична активність 5 разів на тиждень вважається оптимальною.

• *Тривалість тренування* коливається від 30 до 60 хв і складається з трьох частин:

- вступна (5–10 хв);
- основна (20–40 хв);
- заключна (5–10 хв).

Чим старша і менш тренована людина, тим більшого значення набуває вступна частина.

• *Інтенсивність.* Для більшості дорослих людей інтенсивності субмаксимального фізичного навантаження, що рекомендується з метою підвищення тренованості, відповідає частота пульсу, розрахована за формулою:

частота пульсу = 200 — вік людини в роках.

Інтенсивність вступної та заключної частини вдвічі менша.

• *Тип фізичної активності.* Рекомендують аеробні фізичні навантаження: темпова ходьба, їзда на велосипеді, підйом по сходах, робота в саду, біг підтюпцем, плавання, веслування, катання на ковзанах і лижах, танці.

Частота, тривалість та інтенсивність рекомендованих фізичних навантажень повинні відповідати можливостям людини і залежати від рівня її тренованості. Особи, які ведуть малорухомий спосіб життя, повинні поступово, але регулярно, починаючи з нетривалих і не дуже інтенсивних фізичних навантажень, підвищувати свою фізичну активність протягом декількох тижнів.

Внаслідок відсутності простої, точної, надійної та стандартної техніки для оцінки рівня фізичної активності людини у первинних структурах охорони здоров'я доцільно використовувати анкетно-опитувальний метод.

Щоб уникнути травм та інших несприятливих наслідків, певні групи (діти; люди похилого віку; вагітні; жінки в менопаузальний період), а також ті, хто відчуває біль у грудній клітці, запаморочення, серцебиття під час фізичної активності, потребують особливої уваги. Спеціальні поради необхідні особам з певними хронічними захворюваннями, перебіг яких може погіршитися під впливом фізичних навантажень (ССЗ, цукровий діабет, хронічний бронхіт, ожиріння, захворювання кісток і суглобів, судин нижніх кінцівок).

ПРОФІЛАКТИКА НЕРАЦІОНАЛЬНОГО ХАРЧУВАННЯ

Різноманітні профілактичні програми переконливо довели, що здорове харчування базується, головним чином, на продуктах рослинного, а не тваринного походження; якість споживаної їжі відіграє головну роль у формуванні здоров'я людини.

Наукові дослідження свідчать, що раціон харчування зі значною кількістю насичених жирів, жирних м'ясних і молочних продуктів і недостатньою кількістю овочів і фруктів значною мірою зумовлює розвиток ССЗ, деяких онкологічних захворювань, а також ожиріння.

Нераціональне харчування є визначальним у виникненні та розвитку таких факторів ризику, як надмірна маса тіла, дисліпідемія, АГ, по-

рушення толерантності до вуглеводів тощо. Крім того, воно може зумовити розвиток дистонії та секреторних порушень з боку ШКТ, виникнення запальних і онкологічних захворювань.

Провідна роль харчування щодо здоров'я ще недостатньо розуміється медичними працівниками. Населення, навпаки, проявляє все більший інтерес до взаємозв'язку між харчуванням і здоров'ям.

Зображена на рис. 2.1 піраміда харчування, рекомендована ВООЗ як дієтологічна модель побудови здорового харчового раціону. В її основу покладені необхідні для здоров'я продукти, різноманітність і співвідношення яких вона ілюструє.

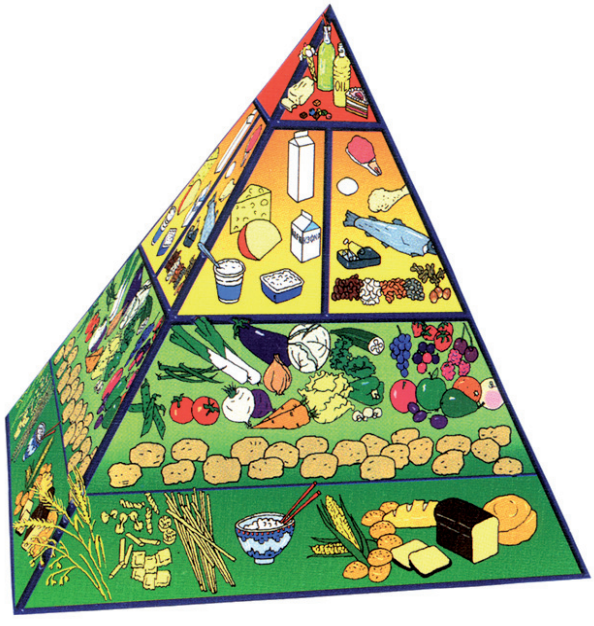


Рис. 2.1. *Піраміда створена з використанням кольорової схеми світлофора: зелений — вживай без обмежень; жовтий — споживай обачливо; червоний — подумай, чи варто вживати*

Традиційною одиницею вимірювання харчової енергії є кілокалорія або кілоджоуль (1 ккал = 4,2 кдж). Енергетичні витрати дорослої людини становлять близько 1500–3300 ккал/добу залежно від статі, віку, маси тіла і рівня фізичної активності. З урахуванням діапазону споживання енергії (низький — 1500–2200 ккал; середній — 2200–2800 ккал; високий — понад 2800 ккал) визначають відповідний раціон харчування. Чим вищий рівень фізичної активності людини, тим більше харчової енергії їй необхідно.

Зелений шар піраміди ілюструє різноманітність рослинних продуктів, необхідних для здорового харчування. Оскільки жоден з продуктів не може забезпечити організм всім необхідним, рослинна їжа має бути різноманітною. Наприклад, картопля забезпечує вітаміном С, але не забезпечує залізом, а зернові продукти — навпаки.

Продукти рослинного походження містять багато біологічно активних складових, які визначають їх потенційну захисну дію щодо багатьох захворювань. Більшість із них не є харчовими речовинами у традиційному розумінні й називаються нехарчовими. Сюди входять харчові волокна, фітостероли, лігніни, флавоноїди, глюкозинолати, феноли, терпени, сполуки, що містяться в цибулі і часнику, понад 2000 різних пігментів.

За рекомендаціями ВООЗ більше половини добової калорійності повинно надходити в організм з продуктами, які входять у два нижні зелені шари піраміди, а саме: з хлібом, зерновими, макаронними виробами, рисом і картоплею. Ці продукти містять мало жирів, але багаті білками, до їх складу входять харчові волокна, мікроелементи калій, кальцій, магній і вітаміни С, B_6, фолієва кислота, каротиноїди. Необхідно широко інформувати населення про поживну цінність цих продуктів і особливо про їх значення у запобіганні захворювань.

На жаль, багато хто помилково вважає, що від хліба і картоплі повніють. Насправді калорійність крохмалю набагато нижча, ніж жиру чи спирту: 1 г крохмалю містить 3,8 ккал, тоді як 1 г жиру — 9,0 ккал, а 1 г спирту — 6,9 ккал. Раціон харчування з високим вмістом жирів, рафінованого цукру і алкоголю та низьким вмістом мікроелементів, а також нехарчових речовин зумовлює переїдання, що веде до ожиріння.

Всі види хліба, зернові та картопля, боби, квасоля, овочі та фрукти містять різноманітні харчові волокна, значення яких у профілактиці багатьох захворювань важко переоцінити.

На жаль, медичні працівники схильні недооцінювати важливість споживання цих продуктів і приділяють занадто велике значення вживанню білків тваринного походження. Необхідно всіляко пропагувати і заохочувати споживання зернових продуктів, картоплі та хліба як основу здорового харчування.

З продуктів, що входять до верхнього зеленого шару піраміди, ВООЗ рекомендує вживати щодня не менше 400 г овочів (додатково до картоплі) та фруктів.

Результати епідеміологічних досліджень підтвердили, що при вживанні овочів і фруктів у такій або більшій кількості поширеність ССЗ і де-

яких онкологічних захворювань серед населення нижча.

Одним із аліментарних факторів, що, можливо, веде до підвищення захворюваності на ХСК, є недостатність антиоксидантів, а саме: каротиноїдів, вітамінів С і Е.

Вживання вітаміну С, що міститься в більшості овочів і фруктів, разом із продуктами, багатими на залізо, поліпшує засвоєння останнього і, таким чином, знижує ризик виникнення залізодефіцитної анемії. Найкращі джерела заліза — листова зелень, капуста, шпинат, квасоля. Засвоєння поліпшується при споживанні овочів разом із невеликою кількістю нежирного червоного м'яса, риби чи печінки. Овочі та фрукти також містять калій, магній і кальцій, які знижують ризик виникнення АГ.

В овочах і фруктах містяться вітаміни групи В і фолієва кислота. Загальновідома роль останньої у профілактиці анемії. Джерела фолієвої кислоти — червона квасоля, соєві боби, горох і арахіс, зелені овочі: шпинат, капуста брюссельська і брокколі, цитрусові, а також хліб і печінка. Фолієва кислота за рахунок зниження рівня гомоцистеїну в крові зменшує ризик розвитку ССЗ.

Організму людини необхідні харчові волокна як розчинні, так і нерозчинні, що містяться у продуктах двох нижніх зелених шарів піраміди. Розчинні волокна беруть участь в обміні жирів і вуглеводів, регулюючи рівень ХС і глюкози в крові.

Рослинні стероли сприяють зниженню рівня ХС у плазмі крові, а флавоноїди, крім антиоксидантної дії, зменшують тромбоутворення.

Краще вживати свіжі овочі та фрукти, бажано вирощені в нашій країні. Припустиме також вживання свіжозаморожених і сушених овочів і фруктів, корисні й консервовані, хоча вони і не містять вітаміну С.

Жовтий шар піраміди закликає до обачливості. У пропорційному співвідношенні для здорового раціону харчування продукти цієї зони необхідні в малих кількостях. Праворуч розміщені м'ясні та рибні продукти, яйця, горіхи і бобові. Жирні сорти м'яса і м'ясопродуктів доцільно заміняти квасолею, бобовими, рибою, яйцями, птицею і пісним м'ясом. Оскільки організму необхідно щодня 0,8 г білка на 1 кг ідеальної маси тіла, вживати ці продукти слід у малих кількостях.

Жири забезпечують організм енергією і незамінними жирними кислотами, що сприяють засвоєнню жиророзчинних вітамінів A, D, E, K. Вживання надмірної кількості жиру пов'язане з ризиком розвитку ССЗ.

За рекомендаціями ВООЗ у здоровому раціоні харчування кількість жирів не має перевищувати 30% добової калорійності, в тому числі насичених жирів — 10%, поліненасичених — 7%, а мононенасичених — 13%.

Насичені жири містяться, головним чином, у продуктах тваринного походження: салі, м'ясі і м'ясопродуктах, молоці та молочних продуктах, рослинних маргаринах, які залишаються твердими при кімнатній температурі. Існує тісний взаємозв'язок між вживанням великої кількості насичених жирів і високим рівнем ХС ЛПНЩ у крові. Насичені жири підвищують ризик виникнення тромбозу, який спричиняє мозковий інсульт та ІМ.

Поліненасичені жири містяться в рослинних оліях і жирній рибі. Деякі з них незамінні для людини, оскільки не синтезуються в організмі. Група поліненасичених жирних кислот, омега-3, міститься в жирній рибі (оселедець, скумбрія, форель і сардини). Наукові дані свідчать про те, що вживання жирної риби 2 рази на тиждень знижує ризик тромбоутворення, сприяє зниженню рівня ХС і ТГ у крові, високі концентрації яких підвищують ризик виникнення ССЗ.

Мононенасичені жири містяться переважно в маслинових, рапсових, арахісових оліях і авокадо. Вони підвищують рівень ХС ЛПВЩ.

Трансжирні кислоти утворюються при переробці рідкої рослинної олії і риб'ячого жиру у тверді маргарини. Їх біологічна дія подібна до впливу насичених жирів: вони сприяють підвищенню рівня ХС ЛПНЩ і зниженню концентрації ХС ЛПВЩ.

Квасоля, горох, боби, горіхи, м'ясо, птиця, риба і яйця, розміщені праворуч на жовтому шарі харчової піраміди, — важливі джерела білка і заліза. Вживання квасолі й бобів разом з невеликою кількістю нежирного м'яса, риби чи печінки значно поліпшує засвоєння заліза і є ефективним засобом профілактики та лікування залізодефіцитної анемії.

М'ясо і продукти тваринного походження містять найбільшу кількість насичених жирів; тому перевагу слід віддавати нежирним сортам м'яса, зрізуючи під час готування їжі помітний жир. Ковбасу, запечене м'ясо, м'ясні консерви доцільно заміняти квасолею, бобами, горохом, рибою, яйцями, птицею чи нежирними сортами м'яса, обмежуючи вживання червоного м'яса до 80 г на добу.

Молоко і молочні продукти, розміщені зліва на жовтому шарі харчової піраміди, потрібні організму також у помірній кількості. Намагайтеся обмежувати споживання вершків і сметани, які містять багато насичених жирів, але мало білка і незамінних мікроелементів.

Більшість молочних продуктів — важливе джерело білка та кальцію. Останній забезпечує розвиток здорових зубів і кісток, відіграє важливу роль у клітинному метаболізмі. У нашій країні добова норма вживання кальцію для дорослого населення коливається в межах 800–1200 мг.

Достатню кількість кальцію можна отримувати, споживаючи нежирне молоко і молочні продукти.

Люди, які не переносять або не люблять продукти цієї групи, можуть одержувати кальцій з іншими продуктами: рибними консервами, зерновими, листовими овочами, малосолоними сортами сиру.

На верхівці піраміди розташована червона зона продуктів, перед вживанням яких потрібно добре подумати. Сюди входять продукти з високою енергетичною цінністю і незначним вмістом мікроелементів. Продукти цієї групи в надзвичайно малих кількостях потрібні лише як джерело додаткової енергії.

Вуглеводи розділяють на дві основні групи: крохмалі (включаючи деякі харчові волокна) і прості сахариди, такі як моно- та дисахариди. У переважній більшості харчових продуктів вуглеводи містяться у вигляді крохмалю. Всі сахариди, незалежно від їх солодкості, вносять у раціон харчування однакову кількість калорій.

Рафінований цукор будь-якого типу (патока, фруктоза, концентрат фруктового соку, глюкоза, мед, лактоза, мальтоза, цукор-сирець, сахароза) не корисний для здорового харчування, оскільки висококалорійний.

Для підсолоджування їжі можна додавати штучні підсолоджувачі — замінники цукру, такі як сахарин і аспартам. Їх можна використовувати в раціоні харчування хворих на цукровий діабет. Але не всі замінники мають низьку калорійність, наприклад сорбітол.

Більшість людей люблять солодке і під час готування їжі широко використовують цукор. Однак за рекомендаціями ВООЗ і відповідно до вітчизняних норм фізіологічних потреб населення в основних харчових речовинах і енергії, цукор має становити не більше 10% добової калорійності.

Із вживанням великої кількості солі пов'язана висока поширеність АГ, підвищення захворюваності й смертності внаслідок ХСК. За рекомендаціями ВООЗ добова кількість вживаної солі не повинна перевищувати 6 г. Більшість людей споживають її набагато більше, навіть не підозрюючи про це, оскільки сіль міститься у хлібі, сирі, консервованих продуктах.

Багато хто звик до смаку солі й часто додає її в їжу для посилення солоного смаку. Проте поступове зниження споживання солі послабляє це бажання.

З метою зменшення споживання солі необхідно:

• харчові продукти з високим вмістом солі (копченості, консервовані, мариновані та в'ялені) вживати в невеликих кількостях і рідко;

• збільшити вживання овочів і фруктів, що містять невелику кількість солі;

• зменшити кількість солі під час готування страв, заміняючи її приправами і спеціями;

• не додавати сіль у їжу, не спробувавши її спочатку.

Харчові продукти, що пройшли спеціальну обробку (технологічну), повинні маркуватися щодо вмісту солі.

ВООЗ визначені 12 основних принципів здорового харчування.

12 ПРИНЦИПІВ ЗДОРОВОГО ХАРЧУВАННЯ

1. Раціон харчування — різноманітні продукти переважно рослинного, а не тваринного походження.

2. Споживання хліба, зернових продуктів, макаронних виробів, рису чи картоплі — кілька разів у день.

3. Вживання різноманітних овочів і фруктів, бажано свіжих і вирощених у місцевих умовах екологічно чистих зон, не менше 400 г/добу.

4. Підтримка маси тіла в рекомендованих межах (значення ІМТ 20–25 кг/м^2) за допомогою дієти та щоденних фізичних навантажень.

5. Контроль споживання жирів, питома частка яких не має перевищувати 30% добової калорійності; заміна більшості насичених жирів ненасиченими рослинними оліями чи м'якими маргаринами.

6. Заміна жирного м'яса і м'ясопродуктів квасолею, бобами, рибою, птицею чи нежирними сортами м'яса.

7. Вживання молока і молочних продуктів (кефір, кисле молоко, йогурт, сир) з низьким вмістом жиру і солі.

8. Вибір продуктів з низьким вмістом цукру, обмеження частоти вживання рафінованого цукру, солодких напоїв та інших солодощів.

9. Надавати перевагу продуктам з низьким вмістом солі, загальна кількість якої не повинна перевищувати 6 г/добу, включаючи сіль, що міститься в готових продуктах. В ендемічних зонах необхідно вживати йодовану сіль.

10. Обмеження вживання алкоголю до 20 мл етанолу на добу або еквівалентних алкогольних напоїв.

11. Готування їжі на пару, її варіння, тушкування, запікання чи обробка в мікрохвильовій печі допомагає зменшити кількість жиру.

12. Годування дітей перших 6 міс життя виняткове материнським молоком.

Політика здорового харчування для населення передбачає:

• зниження споживання жирів до 30% калорійності добового раціону, але не менше 15%, завдяки переходу від насичених (максимально 10% загальної калорійності їжі) до поліненасичених жирів (максимально 7% калорійності); коефіцієнт співвідношення між поліненасиченими і насиченими жирами має становити 0,45; споживання ХС — до 300 мг/добу;

• більше споживання складних вуглеводів (максимально — до 70%, мінімально — до 50% загальної калорійності їжі) та клітковини (максимально — 40 г/добу, мінімально — 27 г/добу) внаслідок використання овочів і фруктів (середньодобове споживання має становити не менше 400 г);

• зменшення споживання цукру (максимально 10% загальної калорійності їжі, що еквівалентно 60 г/добу);

• зменшення кількості споживаної солі (максимально 6 г/добу);

• обмеження прийому алкоголю;

• прагнення позбавитися надмірної маси тіла.

ПРОФІЛАКТИКА АЛКОГОЛІЗМУ

Існують 4 основні стратегії профілактики алкоголізму.

Перша — національна політика профілактики зловживання алкоголем, що включає законодавство щодо оподаткування, обмеження реклами алкоголю, часу і місця продажу алкогольних напоїв.

Друга спрямована на інформування населення про небезпеку алкоголю для здоров'я, його психологічну та соціальну шкоду.

Третя стратегія — виявлення осіб, які зловживають алкоголем, шляхом опитування пацієнтів про звички щодо вживання алкогольних напоїв або використання анкет, що містять питання про частоту вживання алкоголю протягом певного періоду (тиждень, місяць), тип алкогольного напою і звичайну кількість випитого за день. Такі анкети нескладні у використанні і мають високий ступінь надійності та вірогідності.

Четверта стратегія — участь медичних працівників первинних структур охорони здоров'я, які протягом декількох хвилин бесіди з пацієнтом можуть:

• відзначити певні проблеми, пов'язані з алкоголем, і визначити зв'язок між ними і вживанням алкоголю;

• переконатися, що пацієнт усвідомлює свою приналежність до категорії людей, яким загрожує алкоголізм;

• переконати людину в необхідності відмовитися від вживання алкоголю. При цьому бажано використовувати відповідні брошури і буклети.

Варто пам'ятати, що:

• межа найменшого рівня ризику для дорослих чоловіків становить 140–280 мл етанолу на тиждень; для жінок, які зазнають токсичного впливу алкоголю більшою мірою, і людей похилого віку вона менша і становить 140 мл етанолу на тиждень;

• ступінь ризику для здоров'я пацієнта не залежить від типу алкогольного напою.

ПРОФІЛАКТИКА ПСИХОЕМОЦІЙНИХ ПОРУШЕНЬ

З огляду на той факт, що психоемоційні розлади більшість дослідників вважають доведеними факторами ризику ССЗ, психопрофілактиці та психотерапії необхідно приділяти достатню увагу. На жаль, зараз психодіагностичним, психопрофілактичним і психотерапевтичним методам у кардіології не приділяється належної уваги. Це, можливо, пов'язано з недостатньою обізнаністю кардіологів про сучасні методи психодіагностики, психокорекції та існуючою думкою про недоцільність психотерапевтичного втручання.

Стратегії первинної профілактики спрямовані на виявлення і підтримку людей групи високого ризику.

Корекція психоемоційних факторів передбачає формування здорового способу життя, навчання поведінковим методикам запобігання стресових ситуацій, саморегуляції, м'язової та психічної релаксації. Слід використовувати та-

кож психостабілізуючий ефект фізичних вправ, санаторно-курортне лікування, психофізичні методи і психофармакотерапію. При лікуванні депресивних станів у пацієнтів з ССЗ необхідно віддавати перевагу антидепресантам нового покоління, що мають сприятливий кардіологічний профіль.

ЛІТЕРАТУРА

1. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the second joint task force of European and other societies on coronary prevention (1998) Eur. Heart. J., 19: 1434–1503.
2. Stamler J., Stamler R., Neaton J.D. (1993) Blood preasure, systolic and diagnostic, and cardiovascula risk: US population data. Arch. Intern. Med., 153: 598–615.
3. CINDI dietary guide. (2000) WHO. Eur/00/5018028: 1–33.

СЕКЦІЯ 4

ФАКТОРИ РИЗИКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТА ЇХ РОЛЬ У РОЗВИТКУ АТЕРОСКЛЕРОЗУ

І.М. Горбась
О.І. Мітченко

Глава 1. ФАКТОРИ РИЗИКУ ТА ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ІЗ СЕРЦЕВО-СУДИННИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ 154
Глава 2. ДИСЛІПІДЕМІЇ: ДІАГНОСТИКА, ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ 179
Глава 3. АТЕРОСКЛЕРОЗ: ПОЄДНАННЯ ЗАПАЛЕННЯ ТА МОДИФІКАЦІЇ ЛІПОПРОТЕЇНІВ КРОВІ ЯК ОСНОВА ЙОГО ПАТОГЕНЕЗУ ... 215
Глава 4. МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ, ДІАБЕТ І СЕРЦЕВО-СУДИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ 221

ГЛАВА 1 ■ ФАКТОРИ РИЗИКУ ТА ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ІЗ СЕРЦЕВО-СУДИННИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

І.М. Горбась, І.П. Смирнова

Наявність розбіжностей в частоті серцево-судинних захворювань (ССЗ) різних популяцій зумовлює необхідність вивчення етіології та патогенезу цих хвороб шляхом ретельного аналізу зовнішніх і внутрішніх умов їх виникнення в окремих групах населення.

На підставі результатів суцільного обстеження значних контингентів, об'єднаних територіально, виявлено зв'язок між клінічними проявами ССЗ, біохімічними порушеннями в організмі, особливостями фізіологічних величин та умовами зовнішнього середовища. Найбільш значущі фактори, вираженість яких асоціюється з найбільшою поширеністю клінічних проявів ССЗ, були названі ***факторами ризику***. Кількість їх постійно зростає; найбільш характерні для багатьох країн (АГ, гіперхолестеринемія, тютюнопаління, ожиріння тощо) називають основними.

Фактори ризику — частіше ***умови*** виникнення і лише іноді — ***причина*** захворювання. Однак їх розподіл на ті, які є причиною хвороби, та ті, що сприяють її розвитку, не завжди вдається, оскільки існує дуже тонкий перехід від групи «норма» до поняття «патологія» як для всієї популяції, так і для кожного її члена. Те, що з найбільшою вірогідністю є патологічним для значної групи людей, може бути малозначущим для одного з її представників. Перешкоджає визначенню факторів ризику як причини ССЗ і те, що далеко не всі з них можуть бути вимірені та виражені в абсолютних значеннях. Це психоемоційне навантаження, спадковість, недостатня фізична активність тощо.

J. Stamler (1973) запропонував класифікацію основних факторів ризику, розділивши їх на біологічні, що не підлягають впливу екзогенних умов (вік, стать); ендогенні, що підлягають впливу екзогенних причин (АГ, підвищений вміст ХС у крові, рівень сечової кислоти, ЧСС); фактори навколишнього середовища і спосіб життя (тютюнопаління, харчування, фізична активність) і патологічні зміни у внутрішній системі самого організму (зміни на ЕКГ). Пізніше було запропоновано поділяти фактори на ті, що спричиняють захворювання (психоемоційні, генетичні, аліментарні), що сприяють захворюванню (особливості конституції, вік, професійні шкідливості), і ті, що посилюють чи прискорюють процес його розвитку (АГ, інфекція, інтоксикація).

Таблиця 1.1

Фактори ризику

Спосіб життя	Біохімічні та фізіологічні параметри	Параметри, що не модифікуються
• Висококалорійне харчування з підвищеним вмістом жиру та ХС • Тютюнопаління • Надмірне вживання алкоголю • Недостатня фізична активність	• Підвищений рівень загального ХС у крові за рахунок ЛПНЩ • Підвищений АТ • Високий рівень ТГ • Гіперглікемія, цукровий діабет • Ожиріння • Тромбогенні фактори	• Вік • Стать • Спадковість • Наявність у родині гіперхолестеринемії

P. Houpkins (1981) зробив висновок про те, що серед досліджуваних факторів ризику (а їх >240) можна виділити ініціатори, тобто ті, що дають початок хворобі; активатори — ті, що сприяють її поширенню; потенціатори — ті, що посилюють її прогресування, і преципітатори – ті, що прискорюють розвиток патології.

Доведено, що виникнення ССЗ значною мірою залежить від способу життя людей (табл. 1.1). Усю різноманітність факторів, що впливають на здоров'я, розділяють на 2 основні групи: внутрішні (біологічні) й зовнішні (природні та соціальні). До першої групи факторів відносять стать, вік, конституціональні особливості, спадковість, тип вищої нервової діяльності. До другої групи належать спосіб життя і соціальні умови (географічні,

кліматичні, екологічні, професійні фактори, особливості способу життя тощо).

На підставі багаторічних досліджень встановлено, що здоров'я населення на 49–53% залежить від способу життя, на 17–20% — від зовнішнього середовища (екологія, клімат), на 18–22% — від спадкових причин (генотип, біологія людини) і на 8–10% — від стану системи охорони здоров'я.

Оскільки для розробки конкретних профілактичних заходів найважливіше значення мають фактори, на які можна впливати, найбільший інтерес із них викликають АГ, порушення обміну ліпідів, тютюнопаління, надлишкова маса тіла та ін.

Фактори ризику можна розділити на категорії залежно від доведеності їх впливу на виникнення і перебіг захворювання.

До факторів ризику I категорії, при зменшенні вираженості яких доведено достовірний позитивний профілактичний вплив на перебіг ІХС, відносять АГ, тютюнопаління, підвищений рівень ХС ЛПНЩ у крові, тромбогенні фактори.

До факторів ризику II категорії, при зменшенні вираженості яких доведена ймовірність позитивного впливу на перебіг ІХС, відносять цукровий діабет, ожиріння, недостатню фізичну активність, низький рівень ХС ЛПВЩ у крові.

До факторів ризику III категорії, зменшення вираженості яких, ймовірно, позитивно впливає на перебіг ІХС, відносять підвищений рівень ТГ у крові, зловживання алкоголем, психосоціальні фактори.

До IV категорії відносять фактори ризику, які не модифікуються: вік, стать, спадковість.

Пошук і визначення факторів, частота і рівні яких корелюють із захворюваністю і смертністю, — предмет епідеміологічних досліджень, що проводилися останнім часом. У результаті була сформульована концепція про фактори ризику, тобто звички, риси та відхилення від норми, які пов'язані зі значним збільшенням схильності до розвитку ССЗ, що найчастіше реєструють у поки ще здорових людей.

Епідеміологічні дослідження з тривалим проспективним спостереженням за захворюваністю та смертністю населення показали, що у класичному варіанті фактор ризику відповідає трьом вимогам:

• з підвищенням його рівня зростає захворюваність і смертність від певної хвороби;

• пацієнти з клінічними проявами захворювання мають більш високий рівнень факторів ризику порівняно зі здоровими;

• при немедикаментозному і медикаментозному зниженні рівня фактора ризику зменшується частота ускладнень і смертність від захворювання.

Численні епідеміологічні дослідження довели, що трьома найбільш значимими факторами ризику розвитку захворювань, пов'язаними з атеросклерозом, є гіперхолестеринемія, підвищений рівень АТ і тютюнопаління. Надто небезпечна комбінація цих факторів, навіть помірно виражених, у однієї людини, оскільки їх дія значно підсилюється.

Все більше поширення набуває оцінка сумарного ризику розитку ІХС у конкретного пацієнта. За результатами проведених проспективних епідеміологічних досліджень розроблені таблиці й моделі ризику ІХС.

Система оцінки ризику SCORE враховує всі варіанти фатальних серцево-судинних подій за 10-річний період і дозволяє визначити прогнозований загальний серцево-судинний ризик та шляхи його зниження.

Показниками високого загального ризику розвитку ССЗ є наявність, кількість та вираженість факторів ризику. Чим вище сумарний ризик розвитку ІХС, тим гірший прогноз захворювання, тим більш рішучою має бути тактика лікаря щодо медикаментозної корекції факторів ризику з метою зниження їх до найнижчого рівня.

Порушення обміну ліпідів. За сучасними уявленнями морфологічні прояви атеросклерозу пов'язані з відкладанням ліпідів на стінці судин. Тому епідеміологічні дослідження базувалися, в першу чергу, на визначенні вмісту ліпідів у крові обстежених і вивченні їх взаємозв'язку з клінічними проявами атеросклерозу.

Перші точні відомості про підвищений рівень ХС як фактор, що спричиняє розвиток ІХС, отримані в популяційному дослідженні у Фремінгемі; встановлено, що при високому вмісті ХС у крові ІХС розвивається у 4 рази частіше, ніж при низькому.

За результатами кооперативного дослідження в 7 країнах серед чоловіків віком 40–59 років поширеність гіперхолестеринемії (⩾250 мг/дл) в Японії та Югославії становила 7%, в Італії — 13%, у Греції — 14%, в Нідерландах — 32%, у США — 39%, у Фінляндії — 56%. За 4 роки проспективного спостереження за особами з низьким рівнем ХС ІХС розвилася в 13% обстежених, а при його вмісті ⩾260 мг/дл — у 80%.

В кооперативному дослідженні з багатофакторної профілактики встановлено, що поширеність гіперхолестеринемії (⩾260 мг/дл) становить

у Москві 21,1%, в Бішкеку — 20,0%, в Мінську — 23,6%, в Каунасі — 24,2%, в Ташкенті — 26,8%, в Києві — 16,9%, в Харкові — 14,0%.

Коливання поширеності гіперхолестеринемії зумовлені генетичними особливостями, відмінностями в характері харчування, способі життя тощо.

Вважають, що вживання їжі, багатої на ХС, підтримує його високий вміст у крові і сприяє прогресуванню атеросклеротичних змін у судинах. Саме завдяки додаванню його в їжу тваринам можна моделювати атеросклеротичні зміни в судинах. У вегетаріанців найнижчий рівень ХС у крові, що не перевищує 3,9 ммоль/л. Сприятлива антисклеротична дія рослинної їжі пояснюється наявністю в ній бета-ситостерину, який сповільнює всмоктування ХС в кишечнику. Крім того, харчова клітковина, адсорбуючи жовчні кислоти і ХС, виводить їх з організму.

Значна кількість епідеміологічних досліджень продемонструвала наявність вираженої кореляції між вмістом насичених жирів у раціоні, рівнем ХС у крові та частотою ІХС.

Загальний вміст ХС у крові корелює з ризиком розвитку ІХС більшою мірою у молодих людей, ніж у осіб літнього віку.

За рівнем ХС у крові можна певною мірою судити про вираженість атеросклеротичних уражень коронарних артерій. При гіперхолестеринемії частота раптової смерті підвищується в кілька разів, зростає і смертність від ІХС в цілому.

Оскільки причетність ХС до розвитку ІХС підтверджена даними багатьох досліджень, в подальшому його вміст був використаний як прогностичний тест розвитку нових випадків цього захворювання.

Залишається відкритим питання, при якому рівні ХС починається його значний вплив на судинну стінку. Поширеною є думка, що при значенні ХС менше 4,2–4,8 ммоль/л ІХС виникає рідко.

Визначення вмісту ХС у різних вікових групах показало, що в немовляти його загальний рівень у 2,0–2,5 раза нижчий, ніж у дорослих, і становить 1,3–2,6 ммоль/л. До 14 років цей показник повільно зростає, трохи знижуючись у період статевого дозрівання. Середній вміст ХС у крові підлітків — 4,5 ммоль/л.

З віком його рівень підвищується, становлячи до 40 років в середньому 5,2 ммоль/л. Значення цього показника різко підвищується до 50 років і протягом наступних 10 років майже не змінюється. Однак у віці старше 65 років спостерігається зниження ХС у зв'язку з тим, що особи з високим його рівнем не доживають до глибокої старості. Для довгожителів характерний низький рівень ХС. У чоловіків його рівень найвищий у 45–54 роки, у жінок він досягає найвищого значення в 65–74 роки.

Отже, при оцінці рівня ХС як фактора, що спричиняє розвиток атеросклерозу та ІХС, необхідно обов'язково враховувати вік.

Збільшення кількості цього показника у крові при старінні зумовлено посиленням його синтезу й утилізації, зміною інтенсивності перетворення в інші речовини (жовчні кислоти, стероїдні гормони тощо). При цьому певне значення може мати розвиток гіпоксії, що приводить до накопичення недоокислених продуктів обміну, з яких за допомогою ацетил-КоА може відбуватися синтез ХС в організмі. З віком знижується надійність систем, що регулюють його постійний рівень у крові, зокрема жовчновидільної функції печінки, тому ХС накопичується у тканинах печінки. Змінюється чутливість клітин і тканин до хімічних речовин, у зв'язку з чим навіть незначне підвищення рівня ХС може спричиняти значні метаболічні зміни.

Вміст ХС залежить від способу життя людини, насамперед від особливостей її харчування і рівня фізичної активності. Його рівень підвищується при ожирінні, АГ, гіпотиреозі.

Якщо всі дослідники одностайні щодо вікових змін загального ХС, то відносно статевих відмінностей його рівня результати проведених досліджень досить суперечливі: одні свідчать, що його вміст вищий в чоловічій популяції, другі стверджують — в жіночій, треті не знаходять статевих відмінностей.

Немає єдності в поглядах дослідників і щодо поширення гіперхолестеринемії серед міського та сільського населення. Так, в Канаді незалежно від статі мешканці сільської місцевості мають більш високі рівні загального ХС, ХС ЛПНЩ, ТГ і нижчі ХС ЛПВЩ, ніж мешканці міст. В Японії різниця в концентрації ХС у плазмі крові серед представників сільських та міських регіонів незначна, а в Білорусі, Казахстані, Узбекистані, Китаї та Венесуелі гіперхолестеринемія більш поширена серед міського населення.

Наведені дані свідчать про необхідність регіонального вивчення ліпідного профілю окремих популяцій з метою його подальшого врахування при розробці профілактичних програм.

Таким чином, дослідники, які займаються проблемою атеросклерозу, приходять до висновку, що саме ХС має відношення до процесів, які врешті стають причиною змін у судинній стінці.

Загальний ХС плазми крові розділяють на 3 класи: ХС, що входить до ЛПНЩ, ЛПДНЩ та ЛПВЩ. ЛПНЩ та ЛПДНЩ транспортують ХС до тканин, зумовлюючи його накопичення в судинах, і сприяють розвитку атеросклерозу. ЛПВЩ відповідають за зворотне транспортування ХС із тканин у печінку, де ХС катаболізується до жовчних кислот, що виводяться через кишечник. Отже, ЛПВЩ мають антиатерогенні властивості.

Підвищений рівень ХС ЛПНЩ — фактор ризику розвитку ІХС, а зворотний зв'язок між вмістом ЛПВЩ та ІХС свідчить про їх захисні властивості. Підвищений рівень ХС у крові — основний показник ризику розвитку ІХС.

З моменту одержання даних про наявність зв'язку між рівнем ХС і частотою виникнення ІХС з'явилося прагнення ідентифікувати інші ліпідні фракції щодо ризику розвитку ІХС. Зіставлення показників смертності від ІХС та ліпідних фракцій у 19 країнах продемонструвало, що 32% смертей зумовлені рівнем ХС ЛПВЩ і 55% — співвідношенням загального ХС і ХС ЛПВЩ. Виявлено негативний кореляційний зв'язок між вмістом ХС ЛПВЩ і показником сумарного атеросклеротичного ураження коронарних артерій за результатами коронарографії. За даними 10-річного проспективного спостереження пацієнтів з ІХС, смертність від цього захворювання підвищується в 5,9 раза при рівні ХС ЛПНЩ >4,13 ммоль/л порівняно з хворими, рівень ХС ЛПНЩ яких становить 3,35 ммоль/л.

У пацієнтів з ІХС з порушеним обміном ліпідів відзначали прогресування стенозів: через 2 роки у 39% випадків, через 3 — у 48%. При підвищенні вмісту загального ХС у крові на 10 мг/дл стеноз збільшувався на 1%. Інтенсивність процесу корелює із зростанням вмісту ХС ЛПНЩ та зниженням рівня ХС ЛПВЩ.

Згідно з методичними рекомендаціями Українського товариства кардіологів (2007) запропоновані такі рівні ХС:

- бажаний (<5,2 ммоль/л) або нормальний;
- пограничо підвищений (5,2–6,1 ммоль/л);
- високий (>6,2 ммоль/л).

Цільовим рівнем ХС для загальної популяції є стійка його концентрація <5,2 ммоль/л.

Підвищений рівень ХС у крові — один із найпотужніших факторів ризику розвитку ІХС. В епідеміологічних дослідженнях, що базуються на тривалих спостереженнях популяцій, доведено, що частота нових випадків ІМ та смерті від ІХС вища у осіб з більш високим рівнем ХС в крові. Смертність від ІХС зростає у 2 рази з підвищенням рівня ХС від 5,2 до 6,5 ммоль/л і в 3 — при рівні ХС ⩾7,8 ммоль/л. У осіб з ІХС та іншими захворюваннями, зумовленими атеросклерозом, підвищений рівень ХС виявляють частіше, ніж в загальній популяції. ІХС відзначають рідше в тих країнах, де середньопопуляційний рівень ХС у крові низький, і частіше там, де середній рівень ХС >5,2 ммоль/л.

Загальний ризик розвитку ІХС значно зростає, якщо підвищений рівень ХС поєднується з іншими факторами ризику: АГ, тютюнопалінням, ожирінням, цукровим діабетом, порушеною толерантністю до глюкози.

Зниження рівня ХС у крові сприяє зниженню ризику розвитку ССЗ.

Після робіт G. Wigand (1960), якому вдалося відтворити атеросклероз, вводячи кролям не ХС, а ТГ, велику увагу в механізмі атеросклеротичних уражень судин стали приділяти і гіпертригліцеридемії.

За даними клінічних спостережень та популяційних досліджень доведено, що вміст ТГ у сироватці крові >2,1 ммоль/л спричиняє швидкий розвиток атеросклерозу.

У проспективному дослідженні, проведеному у Стокгольмі (Швеція), виявлено, що саме ТГ плазми крові, а не ХС, — значимий і незалежний фактор ризику розвитку ІХС. З підвищенням їх рівня зростає показник смертності від ІХС.

Майже всі ретроспективні дослідження свідчать, що пацієнти з ІХС мають більш високий рівень ТГ порівняно з особами без її проявів.

Однак виникає питання — чи зумовлені атеросклероз та ІХС підвищеним вмістом ТГ незалежно від рівня ХС? З практичної точки зору ця проблема не має великого значення, оскільки ізольовану гіпертригліцеридемію виявляють рідко, в більшості випадків відбувається одночасне підвищення цих двох показників. Крім того, гіпертригліцеридемія часто поєднується з надлишковою масою тіла чи цукровим діабетом.

У 14 із 15 досліджень, присвячених вивченню взаємозв'язку між підвищеним рівнем ТГ крові у чоловіків і виникненням ІМ або стенокардії, підтверджена лінійна залежність між рівнем ТГ і частотою розвитку ІХС. Результати покрокового логістичного аналізу свідчать, що рівні ТГ у крові є предикторами розповсюдженості уражень коронарних судин.

Для вивчення поширеності дисліпопротеїнемії в українській популяції при проведенні епідеміологічних обстежень міських і сільських жителів визначали частоту гіперхолестеринемії та гіпертригліцеридемії в кожній статево-віковій групі.

Результати свідчать, що 36,8% чоловіків віком 18–64 років мають підвищений (⩾5,2 ммоль/л) рівень ХС у плазмі крові.

Найнижчу поширеність гіперхолестеринемії визначають у віці 18–24 років, а в 55–64 роки її реєструють у кожного другого. Аналогічна динаміка виявлена і у поширеності гіпертригліцеридемії (табл. 1.2).

В жіночій популяції у кожної другої відзначено підвищений рівень ХС у крові. З віком підвищується частота гіперхолестеринемії, причому найбільший її приріст (на 21,7%) відбувається між 25–34 та 35–44 роками. Зміни розповсюдженості гіпертригліцеридемії за віком майже аналогічні.

Серед сільських чоловіків віком 18–64 років підвищений рівень ХС виявлено у 33,6%, а підвищений вміст ТГ в плазмі крові — у 37,5%. Найнижчу поширеність гіперхолестеринемії та гіпертригліцеридемії відзначено у осіб віком 18–24 років. З віком вона поступово підвищується.

Частота гіперхолестеринемії серед сільських жінок становить 45,3%, а поширеність гіпертригліцеридемії — 43,9%. Динаміка поширеності цих показників за віком аналогічна.

Серед чоловіків, які проживають у сільській місцевості, гіпертригліцеридемію реєструють в 1,4 раза, а серед жінок, що мешкають у сільській місцевості, — в 2,5 раза частіше, ніж серед обстежених міських жителів. Такі відмінності певною мірою зумовлені особливостями характеру харчування населення. Адже основу харчового раціону сільських жителів становлять молоко, м'ясо, яйця, картопля і хліб. Питома вага овочів та фруктів не перевищує 15,0%. Калорійність раціону жителів села значно перевищує відповідні показники жителів міста за рахунок достовірно більшого споживання жирів та цукру.

АГ — один з провідних факторів ризику розвитку хвороб системи кровообігу.

Чим вищий АТ, тим вищий ризик розвитку мозкового інсульту та ІХС. У пацієнтів з АГ в 3–4 рази вищий ризик виникнення ІХС та в 7 разів — мозкового інсульту порівняно з особами з нормальними показниками АТ.

Прогностичне значення АГ щодо виникнення ССЗ підвищується з віком. Серед осіб з АГ II ступеня ризик їх виникнення коливається від 1% у віці 25–34 років до 30% — у 65–74 роки.

В економічно розвинених країнах майже у кожного третього виявляють підвищений АТ, частіше — в осіб негроїдної раси та у жителів Скандинавських країн.

В Україні стандартизований за віком показник поширеності АГ в міській популяції становить 29,3%, в тому числі 32,5% серед чоловіків і 25,3% серед жінок (рис. 1.1).

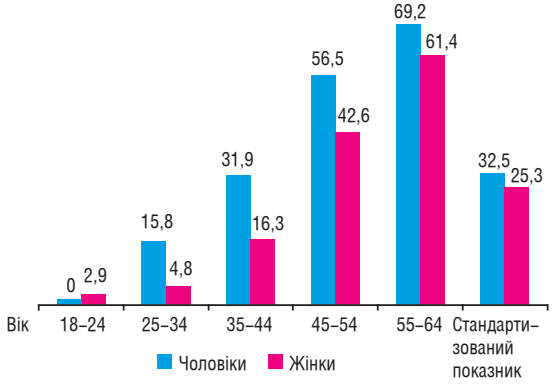


Рис. 1.1. *Статево-вікова поширеність АГ в міській популяції, %*

У сільській популяції поширеність АГ вища — 36,3%, зокрема серед чоловіків — 37,9%, серед жінок — 35,1% (рис. 1.2).

У структурі за рівнем АТ домінує АГ I ступеня, її реєструють у половини осіб з підвищеним рівнем АТ (рис. 1.3).

У кожного третього хворого виявляють АГ II ступеня, а у кожного шостого — АГ III ступеня.

Таблиця 1.2

Поширеність гіперхолестеринемії та гіпертригліцеридемії в міській популяції, %

Вік, років	Чоловіки		Жінки	
	Гіперхолестеринемія ⩾5,2 ммоль/л	Гіпертригліцеридемія ⩾1,7 ммоль/л	Гіперхолестеринемія ⩾5,2 ммоль/л	Гіпертригліцеридемія ⩾1,7 ммоль/л
18–24	14,0	13,9	19,2	4,3
25–34	28,5	20,7	30,7	7,4
35–44	42,4	29,0	52,4	13,8
45–54	49,5	36,8	68,4	23,7
55–64	53,6	41,1	76,7	42,6
Стандартизований показник	36,8	27,5	50,1	17,9

Відмінностей щодо питомої ваги АГ різного ступеня в міський та сільській популяціях не виявлено.

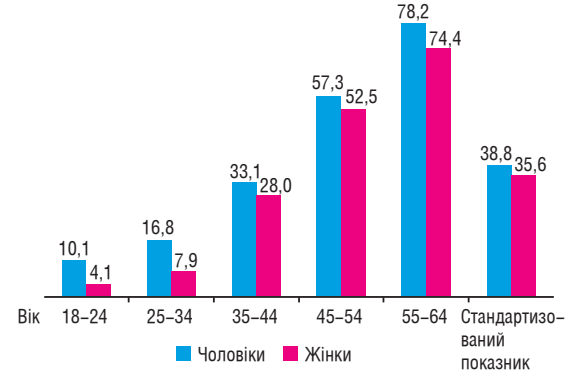


Рис. 1.2. *Статево-вікова поширеність АГ в сільській популяції, %*

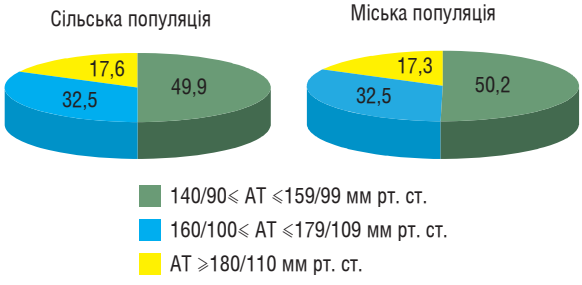


Рис. 1.3. *Структура АГ за рівнем АТ, %*

Результат аналізу структури АГ за її окремими формами свідчить, що в обох популяціях найпоширеніша форма — змішана АГ, яку відзначають у $^2/_3$ осіб з підвищеним АТ (рис. 1.4).

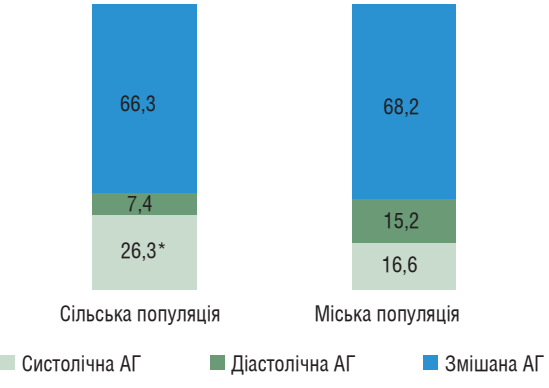


Рис. 1.4. *Структура АГ залежно від форми, %*

У міській популяції майже однаково часто виявляють ізольовану систолічну (16,6%) та діастолічну (15,2%) форми АГ. У сільській популяції питома вага ізольованої систолічної АГ, наявність якої сприяє розвитку ускладнень та зумовлює високий рівень індивідуального ризику смерті внаслідок ССЗ, в 3,6 раза перевищує частоту ізольованої діастолічної АГ та виявляється в 1,6 раза частіше, ніж у міській популяції.

Нині не викликає сумніву той факт, що АГ — патологічний стан, який підлягає корекції, інакше можливий розвиток серйозних ускладнень у вигляді порушення мозкового кровообігу, серцевої чи ниркової недостатності. Крім того, дослідження підтверджують провідну роль АГ у виникненні та прогресуванні атеросклерозу, а значить і ІХС.

Результати Фремінгемського дослідження продемонстрували чітку залежність між рівнем АТ і частотою виникнення нових випадків мозкового інсульту, СН, всіх форм ІХС та атеросклерозу судин нижніх кінцівок. Незалежно від того, супроводжується АГ суб'єктивними скаргами чи її перебіг безсимптомний, — прогноз, як правило, однаковий.

На підставі аналізу смертності чоловіків віком 40–59 років у 6 країнах доведено пріоритетне значення АГ у формуванні рівня смертності від ІХС. На підставі даних 9 проспективних досліджень, які сумарно включали 42 тис. осіб з середнім періодом спостереження 10 років, виявлена наявність лінійного зв'язку між рівнем ДАТ у межах 90–110 мм рт. ст. і частотою виникнення ІХС. При стійкому підвищенні середнього ДАТ на 5 мм рт. ст. ризик розвитку ІМ підвищується на 21%, а при підвищенні ДАТ на 10 мм рт. ст. — відповідно на 37%. У дослідженні MRFIT встановлено, що відносний ризик виникнення ІХС зростає від 1,0 при САД <120 мм рт. ст. і ДАТ <80 мм рт. ст. до 3,23 при підвищенні САТ і ДАТ >160 та 110 мм рт. ст. відповідно.

За даними проведених нами епідеміологічних досліджень, поширеність ІХС зростає з підвищенням АТ. Її частота серед осіб з АГ в 3,5 раза вища, ніж у обстежених без АГ. Серед пацієнтів з ІХС у кожного другого реєструють підвищений АТ.

Найчастіше ІХС асоціюється з систолічною та змішаною АГ. Для характеристики вираженості факторів ризику розвитку ІХС використовують поняття відносного ризику, який визначають як відношення частоти ІХС при високому рівні фактора (верхня дециль) до її частоти при низькому його рівні (нижня дециль). Імовірність розвитку ІХС при високому САТ у чоловіків віком 40–49 років в 4,0 рази, а 50–59 років — в 6,0 разів вища, ніж при низьких його значеннях. Аналогічно для ДАТ ризик розвитку ІХС при високих значеннях в 40–49 років в 3,0 рази, а в 50–59 років — у 5 разів вищий, ніж при низьких його значеннях. Для жінок відносний ризик для САТ становить 2,7 і 5,0; для ДАТ — 2,0 і 3,0 відповідно.

Отже, відносний ризик розвитку ІХС підвищується з віком та є більше високим для САТ, ніж для ДАТ.

У пацієнтів з ІХС середній рівень АТ значно вищий, ніж у осіб без ІХС. Наведені дані переконливо свідчать, що АГ, безумовно, впливає на ризик розвитку ІХС.

Аналіз смертності серед осіб з різними формами АГ показує, що наявність ізольованої АГ підвищує ризик загальної смертності у чоловіків в 4,5 раза, у жінок — у 2,0 рази.

Незалежно від статі, найбільш несприятливий віддалений прогноз спостерігається для хворих зі змішаною формою АГ. Так, серед чоловіків з цією формою АГ показники смертності від усіх причин та від ССЗ відповідно в 2,4 і 1,9 раза вищі, ніж серед осіб з діастолічною АГ, та в 1,2 і 1,3 раза вищі, ніж серед пацієнтів з систолічною АГ. У жінок за наявності змішаної форми АГ загальний ризик смерті від хвороб системи кровообігу в 1,6 раза вищий, ніж у осіб з систолічною формою АГ.

Поєднання підвищеного САТ та ДАТ не лише підвищує ризик загальної смерті, але й значно впливає на середню тривалість життя. Серед померлих зі змішаною формою АГ середня тривалість періоду від обстеження до смерті становила у чоловіків 11,9±4,1 року, у жінок — 12,7±3,8 року, тоді як для осіб з діастолічною АГ — відповідно 14,3±3,4 та 15,4±2,7 року, а з систолічною АГ — 15,7±1,4 і 16,0±2,4 року.

Показник загальної смертності мультиплікативно зростає відповідно з кількістю супутніх АГ факторів ризику. Відносний ризик серцево-судинної смерті підвищується у чоловіків від 1,0 при ізольованій АГ до 7,9 у тому разі, якщо АГ поєднується з трьома факторами ризику; у жінок — від 1,0 до 3,4 відповідно.

Виникнення та перебіг АГ тісно пов'язані з наявністю наступних факторів ризику:

Вік. Існує позитивна залежність між АТ та віком. Загалом рівень ДАТ підвищується до 55 років, потім змінюється мало. САТ з віком постійно підвищується.

Стать. Середній рівень АТ і поширеність АГ у жінок молодого та середнього віку трохи нижчі, ніж у чоловіків. Пізніше ця залежність змінюється аж до реверсії.

Расові та етнічні особливості. У осіб негроїдної раси частота АГ трохи вища, ніж у інших рас. Відмінності в рівнях АТ у американців негроїдної і європеоїдної раси та африканців становлять близько 5 мм рт. ст. у 2-й віковій декаді та близько 20 мм рт. ст. — у 6-й, тобто має місце більший повіковий приріст АТ у осіб негроїдної раси. У них же спостерігають вищий ризик ускладнень з боку нирок.

Спадковість — один із найбільш значимих факторів для майбутнього розвитку АГ. Виявлено тісну кореляцію між АТ у найближчих родичів (батьки, брати і сестри).

Генетичні аспекти. Експериментальні дослідження підтвердили генетичну основу високого АТ і хоча описані деякі моногенні гіпертензивні порушення у людини, в основному АГ є полігенним захворюванням. Сьогодні вивчається цілий ряд генів, які, можливо, відповідають за виникнення АГ. Ймовірно, в майбутньому за допомогою методів молекулярної біології стане можливим виявлення осіб, схильних до розвитку АГ.

Особливості неонатального періоду. Несприятливе навколишнє середовище у критичні періоди внутрішньоутробного розвитку та передчасні пологи є факторами ризику виникнення ССЗ, зокрема високого АТ. Наявність зворотної залежності між рівнем АТ і масою тіла при народженні доведена у проспективних дослідженнях, проведених серед дітей та дорослих.

Центральне ожиріння та метаболічний синдром. Ожиріння позитивно корелює з рівнем АТ. Поєднання ожиріння, резистентності до інсуліну, гіперінсулінемії, зниженої толерантності до глюкози, порушень ліпідного обміну і АГ — предмет пильної уваги дослідників. Встановлено зв'язок між підвищенням рівня інсуліну та ростом АТ.

Маса тіла. Кореляція між масою тіла і рівнем АТ пряма, сильна і стійка. Надлишкова маса асоціюється з 2–6-кратним підвищенням ризику виникнення АГ.

Аліментарні фактори

• *NaCl* — кухонна сіль. Її вживання вище фізіологічної норми позитивно корелює з АГ.

• *Інші макроелементи.* Існує зворотний зв'язок між споживанням K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+} та рівнем АТ.

• *Інші компоненти:* білки, жири, вуглеводи, харчові волокна. Переважання в раціоні овочів та фруктів, риби, курячого м'яса, обмеження вживання насичених жирів, ХС і солодощів сприяє зниженню АТ.

• *Кава.* Відновлення пресорного ефекту кофеїну відбувається через кілька годин після вживання кави. АГ виникає у 3 рази частіше серед тих, хто вживає від 1 до 5 чашок кави в день порівняно з тими, хто не вживає кави взагалі. Кофеїн, який міститься в міцній каві, підвищує

ДАТ у чоловіків з підвищеним АТ на 8 мм рт. ст., а у осіб з нормальним АТ — на 3 мм рт. ст.

• *Алкоголь.* Вживання алкоголю прямо корелює з рівнем АТ, причому як епізодичне, так і хронічне. Залежність між вживанням алкоголю та поширеністю АГ має вигляд J-подібної кривої. Частота АГ мінімальна серед осіб, які вживають алкоголь епізодично в невисоких дозах, і поступово зростає залежно від частоти і щоденної кількості вживаних алкогольних напоїв.

Тютюнопаління. Нікотин при палінні різко підвищує АТ навіть у затятих курців. Гіпертензивний ефект кожної сигарети триває близько 30 хв. Уже на 1-й хвилині після викурювання сигарети САТ підвищується на 15 мм рт. ст., а на 4-й — на 25 мм рт. ст. При однакових рівнях АТ мозковий інсульт та ІХС серед курців виникають у 2–3 рази частіше, ніж у тих, хто не палить.

Психосоціальні фактори. Стрес спричиняє підвищення АТ, хоча досі не відомо, чи приводить тривалий стрес до тривалого підвищення АТ.

Соціально-економічний статус. У країнах постперехідного періоду відзначають зворотний зв'язок між рівнем АТ і освітою, доходами та професійним статусом. Водночас у країнах перехідного і доперехідного періоду виявляють значну поширеність АГ серед забезпечених верств населення. Досвід більшості країн свідчить, що по мірі зростання економіки в суспільстві реєструється неухильне підвищення рівня АТ та розповсюдженості АГ серед малозабезпечених верств населення.

Фізична активність. У осіб, які ведуть малорухомий спосіб життя, ризик виникнення АГ на 20–50% вищий, ніж у фізично активних. Фізичні навантаження під час виконання професійних обов'язків сприяють підвищенню АТ, а фізична активність під час дозвілля — навпаки. Регулярні аеробні фізичні навантаження — досить ефективний засіб немедикаментозного лікування АГ.

Фактори навколишнього середовища. Шум, забруднення повітря, погана якість питної води — фактори ризику виникнення АГ.

Таким чином, на рівень АТ впливає безліч факторів: вік, стать, ступінь фізичного навантаження, емоційний стан, температура навколишнього середовища, атмосферний тиск. Значення АТ коливаються під час сну і активності, в робочі та вихідні дні, при зміні положення тіла, залежно від методів та умов його вимірювання. З урахуванням цього стає зрозумілим, що критерії нормального і підвищеного АТ певною мірою є умовними.

Встановлення критеріїв АТ базується на результатах обстеження великих груп населення і співвідношенні рівня АТ з ризиком виникнення серцевих, мозкових ускладнень, а також ризиком передчасної смерті.

Для визначення ступеня епідеміологічного неблагополуччя в популяції необхідно оцінити частоту поєднання АГ з іншими факторами ризику. З цією метою нами проаналізована якісна і кількісна асоціативність АГ залежно від віку. Отримані дані свідчать, що в обстеженій популяції АГ має високий рівень поєднання з іншими факторами ризику. Уже в 20–29 років у кожного другого обстеженого АГ поєднується з одним або двома факторами ризику. В 30–39 років ізольовану АГ реєструють лише у 21,7% пацієнтів. Більше половини (55,6%) осіб цієї вікової категорії курять, у 33,3% АГ поєднується з дисліпопротеїнемією, 27,8% мають надлишкову масу тіла і 16,7% ведуть малорухомий спосіб життя. Поєднання АГ з 2 і більше факторами ризику виявляють у 39,2% обстежених. В наступному віковому десятилітті кількість осіб з ізольованою АГ зменшується до 10,7%. Питома вага чоловіків з АГ, які курять, становить 46,4%; поєднання АГ та дисліпопротеїнемії реєструють у 39,3%, АГ і надлишкової маси тіла — у 42,9%; АГ і низької фізичної активності — у 35,7%. У віці 50–59 років поєднання АГ і вищезазначених факторів ризику визначають у 88,9% осіб з підвищеним АТ: АГ з тютюнопалінням — у 50,0%; АГ з дисліпопротеїнемією — у 48,9%; АГ з надлишковою масою тіла — у 36,4%; АГ з низькою фізичною активністю — у 36,4%. У віковій групі 60–64 років найчастіше реєструють поєднання АГ з низькою фізичною активністю — 34,2%; серед осіб з підвищеним АТ курять 21,1%, у 18,4% відзначають порушення обміну ліпідів (табл. 1.3).

Таблиця 1.3

Розподіл поєднань АГ з іншими факторами ризику (ФР), %

Вік, років	Ізольована АГ	АГ + 1 ФР	АГ + 2 ФР	АГ + ⩾3 ФР
20–29	50,0	37,5	12,5	–
30–39	21,7	39,1	30,5	8,7
40–49	10,7	30,4	41,1	17,8
50–59	11,1	28,7	38,9	21,3
60–64	26,3	44,8	18,4	10,5
20–64	15,9	33,0	34,3	16,8

Поєднання АГ + дисліпопротеїнемія + тютюнопаління, що за даними численних проспективних досліджень має найбільш несприятливий прогноз для життя, реєструють у кожного п'ятого пацієнта. Загалом серед усіх обстежених

з АГ поширеність цієї тріади в 30–39 років становить 1,1%, в 40–49 років — 12,5%, в 50–59 років — 14,8%.

Зазначимо, що висока частота факторів ризику серед осіб з АГ, більшість з яких пов'язана із способом життя і може змінюватися, — свідчення незадовільної роботи лікарів первинних структур охорони здоров'я щодо вторинної профілактики АГ.

Відомо, що незбалансоване харчування, надмірне вживання кухонної солі, недостатня фізична активність, зловживання алкоголем сприяють розвитку АГ. Поінформованість населення про значення цих факторів значною мірою визначає успіх її первинної профілактики. Однак 74% опитаних осіб не можуть назвати жодного фактора ризику розвитку АГ. Найчастіше причинами її розвитку вважають вживання алкоголю і стреси. Вживання кухонної солі та переїдання відзначають відповідно 8,3 та 7,6% респондентів; 14,3% опитуваних вважають, що фізична культура знижує АТ, і майже стільки ж (12,9%) вважають фізкультуру фактором, що сприяє розвитку АГ, решта взагалі не змогли відповісти, як впливає фізкультура на рівень АТ.

У літературі є повідомлення про ефективність санітарно-профілактичної роботи при АГ. Американські дослідники відзначають підвищення поінформованості населення країни внаслідок проведення Національної освітньої програми боротьби з АГ. Так, за 9 років кількість осіб, які знають про гіпертензивну дію кухонної солі, збільшилася від 5 до 31%, а обізнаних про значення незбалансованого харчування і переїдання — від 9 до 35%. У Молдові внаслідок проведення освітніх заходів серед населення за 4 роки обізнаність про гіпертензивну дію кухонної солі зросла від 8,0 до 32,3%, а про надлишкову масу тіла — від 2,6 до 18,1%. Ступінь ефективності освітніх заходів залежить від інтенсивності та форм їх проведення, від соціальних та культурологічних характеристик популяції, що визначають її готовність сприйняти таке втручання, але, безсумнівно, існує принципова можливість підвищення рівня знань про АГ і поліпшення ставлення хворих до її лікування.

Світовий досвід щодо контролю АГ в популяції переконливо доводить, що населення має знати свій АТ, розуміти, підвищений він чи ні, а за наявності АГ — лікувати її. Проведені нами дослідження показали, що знають про наявність у себе АГ 80,8% міських жителів нашої країни і 67,8% — жителів сільської місцевості. Приймають якінебудь антигіпертензивні препарати відповідно 48,4 та 38,3% хворих, а ефективність лікування становить лише 18,7% у міській та 8,1% — у сільській популяціях (табл. 1.4).

Відомо, що жінки більше уваги приділяють своєму здоров'ю, більш сумлінно ставляться до рекомендацій лікаря, ретельніше виконують його призначення. Тому серед них порівняно з чоловіками достовірно більше осіб, які знають про підвищений АТ, значно більший відсоток охоплення медикаментозним лікуванням і вищий показник його ефективності.

Інформованість населення про підвищений АТ, а також поширеність АГ залежать від освітнього рівня обстежених: з підвищенням рівня освіти знижується частота АГ і зростає обізнаність населення про захворювання.

Поінформованість хворих про наявність АГ та кількість осіб, які лікуються, незалежно від статі збільшується з віком, в той час як ефективність лікування у всіх вікових групах змінюється мало.

Для зниження ризику розвитку тяжких ускладнень АГ важливим є своєчасне призначення антигіпертензивної терапії, яка обов'язково має включати і заходи щодо зміни способу життя. Результати проведених досліджень свідчать, що на рівні первинних структур охорони здоров'я майже повністю ігноруються випадки АГ I ступеня, в лікуванні відзначається явна недооцінка важливості застосування немедикаментозних методів корекції підвищеного АТ, акцент робиться на призначенні лікарських засобів.

Відповідно до сучасних уявлень у терапії АГ перевагу слід віддавати медикаментозним препаратам першого ряду, до яких відносять діуре-

Стандартизовані за віком показники контролю АГ в Україні (%)

Показник	Міська популяція			Сільська популяція		
	чоловіки	жінки	обидві статі	чоловіки	жінки	обидві статі
Поширеність АГ	32,5	29,1	29,3	37,9	35,1	36,3
Обізнаність щодо наявності АГ	58,0	88,1	80,8	55,5	87,4	67,8
Охоплення медикаментозним лікуванням	36,0	56,1	48,4	23,3	55,7	38,3
Ефективність лікування	9,0	24,5	18,7	3,4	15,2	8,1

тики, блокатори β-адренорецепторів, інгібітори АПФ, антагоністи кальцію тривалої дії та антагоністи рецепторів ангіотензину II. Блокатори α-адренорецепторів, алкалоїди раувольфії, агоністи центральних α_2-адренорецепторів, вазодилататори, становлячи групу препаратів другого ряду, не розглядаються як препарати вибору, оскільки вони часто не відповідають вимогам тривалої терапії і можуть призначатися лише в окремих випадках.

Проведені дослідження свідчать, що стереотипи медикаментозної терапії АГ не відповідають сучасним концепціям: 16,6% міських і 29,1% — сільських жителів з підвищеним АТ як монотерапію застосовують препарати другого ряду.

Адекватне антигіпертензивне лікування сприяє збільшенню середньої тривалості життя хворих на 8 років та істотній зміні структури летальності, насамперед за рахунок зменшення кількості фатальних мозкових інсультів та ІМ майже в 2 рази.

Таким чином, на сучасному етапі необхідно продовжувати підвищення інформаційного рівня населення про АГ і мотивацію хворих до контролю та лікування АГ спільними зусиллями медичних працівників і засобів масової інформації.

Установлені факти зумовили необхідність проведення національних програм щодо виявлення та боротьби з АГ. В наш час такі програми активно розробляють та успішно впроваджують у багатьох країнах світу, зокрема в Україні.

Указом Президента України від 4 лютого 1999 р. № 117/99 затверджена Програма профілактики та лікування артеріальної гіпертензії в Україні. Мета програми — зниження захворюваності населення на АГ, ІХС, судинні ураження мозку, смертності від ускладнень АГ, збільшення тривалості й підвищення якості життя хворих серцево-судинними захворюваннями.

Завдання програми:

• пропаганда здорового способу життя;

• зміцнення охорони здоров'я кадрами та ресурсами, необхідними для здійснення медико-санітарної освіти населення, виявлення хворих на АГ, профілактика АГ та її ускладнень;

• створення стандартів діагностики і лікування на підставі наукових даних, забезпечення ефективної діагностичної, лікувальної, реабілітаційної допомоги при АГ та її ускладненнях;

• забезпечення населення ефективними антигіпертензивними засобами та приладами для вимірювання АТ.

Виконання програми розраховане на 1999–2010 рр.

Реалізація заходів, передбачених програмою, дозволить домогтися підвищення показників громадського здоров'я та економічного ефекту, а саме:

• підвищення обізнаності населення про наявність АГ до 90%;

• збільшення до 70–75% кількості хворих на АГ, які регулярно приймають антигіпертензивні препарати;

• зниження захворюваності на цереброваскулярні хвороби при АГ на 20–30%, а при ІХС — на 10%;

• зниження смертності від мозкового інсульту на 20–30%, від ІХС — на 10%;

• зменшення втрати працездатності внаслідок зниження тимчасової і стійкої непрацездатності та передчасної смерті.

З огляду на поширеність АГ та її ускладнень, ефективне проведення профілактичних і лікувальних заходів сприятиме підвищенню загальної тривалості життя населення.

Реалізація програми передбачає не лише постійне розширення знань лікарів про нові найбільш ефективні антигіпертензивні лікарські засоби, але й навчання індивідуальному підходу до їх призначення хворому з урахуванням їх вартості та фінансових можливостей пацієнта, а також активному контролю ефективності призначеного лікування та коригуванню супутніх факторів ризику. Це потребує значних зусиль з боку медичних працівників первинних структур охорони здоров'я, оскільки переважна більшість хворих все ще лікуються неефективно і, таким чином, залишаються у групі підвищеного ризику розвитку ускладнень АГ.

Тютюнопаління. Зв'язок тютюнопаління з розвитком хвороб системи кровообігу сильний, стійкий і доведений результатами великих епідеміологічних, клінічних і експериментальних досліджень. Найпоширенішими захворюваннями і патологічними станами серцево-судинної системи, спричиненими тютюнопалінням, є ІХС, зокрема ІМ, раптова коронарна смерть, церебральні судинні порушення тощо.

Серед можливих зв'язків тютюнопаління з атеросклерозом виділяють 4 основні механізми ураження серцево-судинної системи: гіперкоагуляція, порушення транспорту кисню монооксидом вуглецю, звуження коронарних судин, несприятливі гемодинамічні ефекти нікотину. Біологічні ефекти тютюнопаління залежать від компенсаторних можливостей серцево-судинної системи та піддаються індивідуальним коливанням.

Численні епідеміологічні обстеження населення різних країн не тільки встановили зв'язок тютюнопаління з розвитком ІХС, виникненням ІМ або раптової коронарної смерті, але й продемонстрували значне зниження ризику коронарної смерті у осіб, які відмовилися від куріння.

За даними Фремінгемського дослідження, тютюнопаління в 2 рази підвищує ризик розвитку стенокардії та ІМ і в 4,9 раза — раптової смерті. Результати 5 проспективних досліджень у США показали, що серед чоловіків віком 40–64 років, що викурюють не менше 20 сигарет на добу, в 2,5 раза частіше реєструють ІХС та в 3,2 раза — напади її загострення.

Встановлено, що тютюнопаління зумовлює понад 80% всіх випадків смерті від ІХС у чоловіків віком 35–44 років і 27% в 45–64 роки. Загалом близько $^1/_3$ випадків смерті від цього захворювання серед осіб середнього віку пов'язане з тютюнопалінням.

Відносний ризик розвитку ІХС особливо високий в молодих вікових групах чоловіків та жінок, які курять. Так, нефатальний ІМ у чоловіків віком 30–49 років, які курять, виникає у 5 разів, в 50–59 років — у 3 рази, в 60–79 років — у 2 рази частіше, ніж у їх однолітків, які не курять. Результати міжнародного дослідження MONICA свідчать, що 65% випадків нефатального ІМ серед чоловіків та 55% серед жінок віком 35–39 років спричинені тютюнопалінням. Серед чоловіків молодого віку, які курять, фатальний ІМ реєструють в 4 рази частіше, ніж серед тих, хто не курить.

За допомогою численних епідеміологічних і клінічних досліджень, проведених протягом останніх 30 років, доведено, що всі форми споживання тютюну (куріння цагарок, сигарет, сигар, трубок, вживання жувального чи нюхального тютюну), а також продукти його згоряння, впливаючи на тих осіб, які самі не курять (пасивне чи змушене тютюнопаління), значно підвищують їх захворюваність і передчасну смертність.

Ризик виникнення захворювань залежить як від кількості сигарет, що викурюється, так і від тривалості тютюнопаління. В наш час не існує поняття безпечної сигарети або безпечного рівня куріння.

Споживання тютюну значно впливає на стан здоров'я людини, оскільки в тютюновому димі міститься багато хімічних компонентів (нікотин, смоли, монооксид вуглецю) і подразнюючих речовин.

Тютюнопаління впливає на організм людини негайно та спричиняє тривалі ефекти. **Негайний вплив** — наслідок прямої нікотиніндукованої вазоконстрикції та підвищення рівня адреналіну в крові; проявляється у підвищенні ЧСС на 30%, АТ — на 5–10 мм рт. ст., уповільненні периферичного кровообігу, що спричиняє зниження температури верхніх і нижніх кінцівок. **Тривалі ефекти** пов'язані зі смолами, що містять понад 40 канцерогенних речовин і є причиною злоякісних захворювань; окисом вуглецю і газами, що сприяють розвитку ССЗ; подразнюючими речовинами та ціаністим воднем, що зумовлюють виникнення бронхіту й емфіземи ленень. Нікотин як такий не грає провідної ролі в розвитку захворювань, однак, з ним пов'язане виникнення залежності, яка підтримує споживання тютюну і перешкоджає відмові від тютюнопаління.

Відомо, що найнебезпечнішими наслідками тютюнопаління щодо розвитку гострої серцево-судинної патології є нікотиніндукована пряма вазоконстрикція, прискорення згортання крові (підвищення концентрації фібриногену, в'язкості крові, здатності тромбоцитів до агрегації) і зниження транспорту кисню еритроцитами. Нікотин як м'який симпатоміметик активує симпатичну нервову систему. В поєднанні з вазоконстрикторною дією це може послужити причиною маніфестації ішемії.

Нині вважають, що основну ушкоджувальну дію на серцево-судинну систему зумовлює окис вуглецю і окисні гази. Окис вуглецю зменшує транспорт кисню кров'ю та його доставку до міокарда, внаслідок чого настає компенсаторне збільшення коронарного кровотоку, спрямоване на адекватне забезпечення потреби в кисні. При хронічному впливі окису вуглецю розвивається поліцитемія, підвищується в'язкість крові, що сприяє розвитку гострого тромбозу. Гази-окислювачі модифікують ЛПНЩ, підвищуючи їх атерогенність, спричиняють ушкодження ендотелію та порушують вивільнення окису азоту з амінокислоти α-аргініну. Вони також змінюють функцію тромбоцитів і сприяють розвитку тромбозів.

Компоненти тютюнового диму можуть впливати на метаболізм серцево-судинних препаратів, рецепторний апарат, активувати речовини-антагоністи, підсилювати несприятливі ефекти лікарських засобів або створювати додаткові умови, що провокують виникнення побічних ефектів медикаментозного лікування. Тютюнопаління служить причиною несприятливого впливу на ефективність і безпеку лікування пацієнтів з серцево-судинною патологією.

Результати експериментальних досліджень показали, що компоненти тютюнового диму послаблюють гіпотензивний ефект блокаторів β-адренорецепторів. Хворим з підвищеним АТ, які курять, потрібні препарати для його корекції у більш високих дозах.

У пацієнтів з ІХС, які курять, спостерігають зниження антиангінального ефекту атенололу, пропранололу і ніфедипіну; застосування блокаторів β-адренорецепторів на 30% частіше супроводжується різноманітними побічними ефектами, серед яких — порушення ритму серця, біль у нижніх кінцівках і задишка.

Смертність від ССЗ серед курців в 2 рази вища, ніж серед тих, хто не курить. Тютюнопаління на 30–40% зумовлює смертність від ІХС. Її ризик підвищується на 1,9% у тих, хто викурює щодня 10 сигарет і на 3,4% — при щоденному викурюванні більше 20 сигарет. У курців зменшується тривалість життя, а раптова серцева смерть настає в 2 рази частіше. Після припинення куріння знижується ризик захворювань, однак, він все одно вищий, ніж у осіб, які ніколи не курили.

Чим раніше людина відмовляється від тютюнопаління, тим більш сприятливий для неї прогноз. Вже через рік після припинення куріння ризик розвитку ІХС знижується на 50%, а ймовірність ІМ або смерті від нього у пацієнтів з діагностованою ІХС знижується на 30–36%. Найкращі результати реєструють через 10–14 років після відмови від куріння.

За даними R. Doll та співавторів (2004), особи, які регулярно курять, в середньому втрачають 10 років життя, тобто вмирають на 10 років раніше, ніж їх однолітки, які не курять. Найбільший внесок в роки втраченого життя належить ІХС та інсульту. Встановлено, що ті, хто кидає курити у віці до 60; 50 і 40 років, зберігають у середньому 3; 6 або 9 років життя порівняно з тими, хто продовжує курити. Особи, які припинили курити до 30 років, мають практично таку ж тривалість життя, як і ті, які не курять.

Спостереження за курцями протягом 10 років продемонструвало значно вищу частоту стенокардії серед чоловіків, які регулярно курять.

Епідеміологічні дослідження показали, що при щоденному викурюванні 20 сигарет у віці 50; 60 і 70 років частота коронарної патології становить 11,9; 18,3 та 19,0 на 1 тис. населення; показники для тих, які не курять, становлять 3,6; 5,7 і 15,3 відповідно.

У осіб, які викурюють щодня 15 сигарет, ризик захворіти на ІХС у 2 рази, а у тих, хто викурює 40 сигарет — в 12,5 раза вищий, ніж у тих, які не курять. Поширеність ІХС серед курців становить 15,8%, серед тих, хто ніколи не курив, — 14,2%, а серед тих, хто курив у минулому, вона значно вища — 21,7%. Така ситуація пояснюється тим, що відмова від куріння в переважній більшості випадків пов'язана з погіршенням стану здоров'я.

Кумулятивним впливом хронічної тютюнової інтоксикації є зменшення очікуваної тривалості життя: 35-річна жінка, яка курить, проживе на 5 років, а 35-річний чоловік, який курить, — на 7 років менше, ніж їх однолітки, які не курять.

Існують значні відмінності в поширеності тютюнопаління як у різних країнах, так і серед різних груп населення. Активні заходи щодо боротьби з тютюнопалінням, здійснювані у країнах Західної Європи і США протягом останніх 50 років, сприяли значному зниженню розповсюдженості тютюнопаління. Так, у США серед чоловіків вона знизилася від 52,0 до 20,9%, а серед жінок — від 34,0 до 21,3%, однак рівень поширеності тютюнопаління там залишається досить високим, кількість курців збільшується щорічно на 1 млн чоловік. У Фінляндії реалізація національної програми по інтегральній профілактиці сприяла зниженню частоти тютюнопаління серед населення на 24%. Відзначено зниження на 19% поширеності тютюнопаління у Великобританії і на 22% — у Франції.

Незважаючи на це, поширеність тютюнопаління у світі залишається високою і коливається у різних вікових групах від 20 до 65% серед чоловіків та від 2 до 42% серед жінок. Більш високі показники серед чоловічого населення відзначають у країнах Південно-Східної Азії (62–64%), Росії (58%), Греції (53%), а серед жінок — у Сербії та Чорногорії (42%), Греції (39%) та Словаччині (32%).

Перші систематизовані й достовірні відомості про поширеність тютюнопаління серед дорослого населення України отримані нами в епідеміологічних дослідженнях наприкінці 70-х років XX ст. Тоді в популяції віком 20–59 років вона становила 51,1% серед чоловіків і 5,4% серед жінок. Найвищу частоту тютюнопаління реєстрували у віці 20–29 років: 65,1% у чоловіків і 7,9% — у жінок. З віком кількість курців зменшувалася до 37,2% серед чоловіків і до 2,6% — серед жінок.

Відмінною рисою епідеміології тютюнопаління в Україні є істотні розбіжності в поширеності цієї звички серед міських та сільських жителів. За нашими даними щоденно курять серед чоловіків віком 18–64 років у сільській місцевості 61,1% осіб, а в міській — 42,4%. Максимально тютюнопалін-

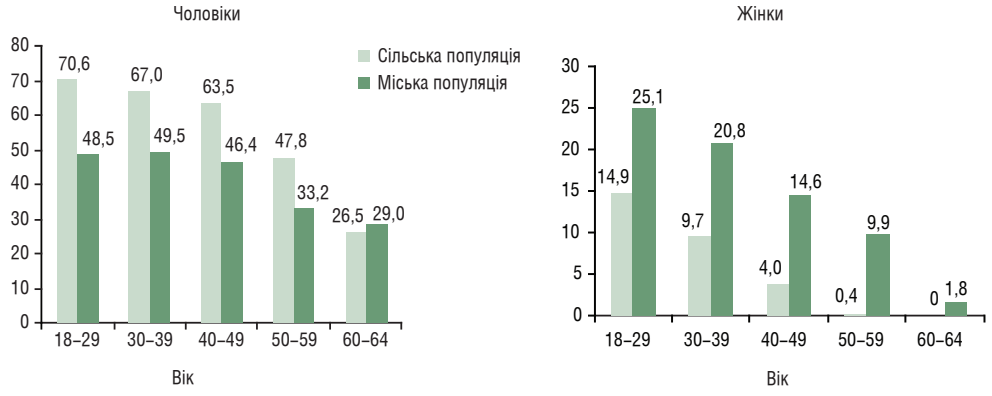


Рис. 1.5. *Поширеність тютюнопаління серед населення України, %*

ня поширене серед осіб віком 18–39 років, його частота істотно знижується у 50–59 років, а серед осіб старше 60 років співвідношення кількості чоловіків-курців, які проживають у міській та сільській місцевості, вирівнюється (рис. 1.5).

У багатьох популяційних дослідженнях виявлено, що ризик розвитку ССЗ залежить від інтенсивності тютюнопаління. Так, збільшення щоденно викурюваних сигарет на 10 штук супроводжується ростом смерті від всіх ССЗ на 16%. Частота фатального і нефатального ІМ та інсульту у осіб, які викурюють 40 сигарет на день, в 4 рази вища, ніж у чоловіків, які курять до 10 сигарет в день.

Серед жінок ці відмінності ще більш виражені. Ризик розвитку ІМ у молодих жінок віком 16–44 років підвищується від 2,5% при викурюванні 1–5 сигарет до 74,6% при інтенсивності тютюнопаління більше 40 сигарет в день.

Серед чоловіків, які курять, основну частину складають особи, що викурюють щодня по 10–20 сигарет (40,0–45,3%). Вікова динаміка інтенсивності тютюнопаління має вигляд параболічної кривої: середня кількість сигарет, що викурюють щодня, однакова у віці 20–29 і 60–64 років — відповідно 14,2 і 15,8, а максимальна — у 40–49 років, становлячи 18,2 сигарет. Для жінок характерний лінійний ріст інтенсивності тютюнопаління: середня кількість сигарет, що викурюють щодня, збільшується від 6,9 в 20–29 років до 10 в 50–59 років.

Як свідчить анамнез, кожен четвертий (24,5%) починає палити у віці до 15 років, 67% — до 24 років. З віком початку тютюнопаління тісно пов'язані його стаж та розвиток нікотинової залежності.

Більш висока поширеність тютюнопаління в сільській місцевості супроводжується більшою його інтенсивністю. Так, серед жителів села переважають злісні (які викурюють щодня понад 20 сигарет) курці — 59,3%, тоді як серед міських чоловіків — особи, які викурюють до 10 сигарет на день (43,3%).

Низька поширеність тютюнопаління серед жінок зберігалася до середини 80-х років XX ст. На сьогодні кожна 5-та жінка, яка проживає в місті, активно курить, в той час як наприкінці 1970-х років курила лише кожна 20-та. Негативна тенденція росту цього показника серед жінок супроводжується підвищенням інтенсивності тютюнопаління. Середня кількість сигарет, які щодня викурюють, збільшилася від 6,4 до 7,2.

Поширеність тютюнопаління серед міських жінок приблизно в 2 рази вища, ніж серед сільських (14,6 та 6,3%). Ця ситуація характерна для всіх вікових груп, проте з віком розбіжності стають більш вираженими. Переважають особи, які викурюють щодня до 10 сигарет (92% в селі й 81% — у місті); 4–5% жінок, незалежно від місця проживання, викурюють 10–19 сигарет. Злісних курців серед жінок значно менше, ніж серед чоловіків, проте серед міських мешканок майже 15% щодня викурюють пачку сигарет та більше.

Добре відомо, що жінки до початку менопаузи захищені від розвитку ІХС гормональним естрогенним фоном. Тютюнопаління спричиняє руйнівну дію на естрогени. Останні дослідження показують, що викурювання однієї сигарети знижує позитивну дію естрогенів навіть у тих фазах менструального циклу, коли їх концентрація максимальна. Таким чином, жінки, які курять, самі руйнують свій захист, тому проблеми з серцем та судинами виникають у них раніше і частіше, ніж у їх одноліток, які не курять.

Одним із вкрай несприятливих факторів тютюнопаління жінок репродуктивного віку є куріння в період вагітності. Анкетування показало, що 29,7% жінок, які курять, зменшивши кількість сигарет, продовжували курити в першу половину вагітності, а 5% — до пологів.

Характерною рисою популяції жінок є більш пізній вік початку тютюнопаління порівняно з чоловіками. Лише 8,2% жінок починають курити до 15 років, а у 31,4% звичка до тютюнопаління формується після 24 років. У жінок вона зумовлена бажанням активно і свідомо залучитися до куріння. Результати анкетування свідчать, що 32,5% опитаних почали курити, намагаючись перебороти стресові ситуації, пов'язані зі страхом втратити роботу чи робоче місце; 28% — внаслідок конфліктів в особистому житті; 15,3% вважають, що тютюнопаління допомагає їм у створенні іміджу сучасної жінки; 12% розглядають його як фактор, що допомагає перебороти самітність і сприяє комунікабельності; 12,2% опитаних не змогли сформулювати конкретної причини.

На жаль, у країні відсутня державна система моніторування тютюнопаління серед населення. Грунтуючись на даних епідеміологічних обстежень населення, виконаних нами з інтервалом у 25 років, можна констатувати, що поширеність тютюнопаління серед чоловіків сільської місцевості залишається стабільною, тоді як у місті спостерігається стійка тенденція до зниження як частоти, так і інтенсивності тютюнопаління. Виявлено значне зростання розповсюдженості тютюнопаління серед жінок. При цьому темп приросту жінок-курців у сільській місцевості значніший, ніж у міський: за чверть сторіччя кількість таких жінок у місті збільшилася майже у 3 рази, а в селі — в 10 разів. Відзначимо зміщення віку початку тютюнопаління до молодшого. Внаслідок цього тютюнопаління серед жінок може набути характеру, схожого з чоловічим, тобто тютюнопаління з вираженою нікотиновою залежністю, високою інтенсивністю та відповідними наслідками для здоров'я.

Інформованість тих, хто курить, про зв'язок тютюнопаління з онкологічними та ССЗ досить висока і становить 78,2% серед чоловіків та 80,5% серед жінок. Згодні з цим 72,0% чоловіків і 66,5% жінок. Проте лише кожен 4-й чоловік і кожна 5-та жінка, які курять, стурбовані шкідливим впливом тютюнопаління на здоров'я. Водночас за даними поштового опитування, проведеного нами в рамках програми ВООЗ щодо профілактики хронічних неінфекційних захворювань (програма CINDI), саме наявність серйозних захворювань або особисте усвідомлення загрозливої небезпеки, пов'язаної з тютюнопалінням, є провідною причиною відмови від цієї шкідливої звички як серед чоловіків (53,6%), так і серед жінок (40,7%). Кожен 3-й респондент віком старше 45 років, який курить, знає про наявність у нього ССЗ (27,0%); у кожного 5-го відзначається високий АТ, у кожного 10-го (13,5%) — гастрит або виразкова хвороба; у 17,6% жінок і майже у 40% чоловіків — хронічний бронхіт або БА. Лише третина тих, хто палить, оцінюють своє здоров'я як добре. Тільки 22% чоловіків і 17% жінок одержують рекомендації медичних працівників щодо відмови від тютюнопаління.

Відомо, що одним із факторів, які перешкоджають пропаганді відмови від тютюнопаління з боку лікаря чи медичної сестри, є тютюнопаління медичного працівника. Проведене в Італії дослідження показало, що лікарі, які не курять самі, у 2 рази частіше консультують своїх пацієнтів щодо відмови від тютюнопаління порівняно з тими, хто палить. У країнах, де поширеність тютюнопаління серед медичних працівників знижується, боротьба з цією шкідливою звичкою проходить значно легше і ефективніше. За даними ВООЗ (2005) у таких країнах, як Швейцарія, Норвегія, Словенія, Ізраїль, Швеція, Фінляндія, Люксембург, Ісландія та Ірландія питома вага лікарів, які не курять, не перевищує 10%. Серед англійських лікарів ця звичка поширена у 2 рази менше, ніж в популяції загалом (6,8%).

За нашим даними курять 38–45% лікарів-чоловіків та 8,5–15% лікарів-жінок. Опитування медиків Києва показало, що курять 38% терапевтів-чоловіків і 10% жінок, серед інших медичних фахівців — 44% чоловіків і 12% жінок.

Більшість із тих, хто курить (40–80% у різних країнах), бажає позбавитися цієї звички. За нашими даними 60% чоловіків і 40% жінок, які беруть участь у міжнародній антитютюновій компанії «Quit and Win», здійснювали більше 3 спроб відмови від тютюнопаління.

На жаль, більшість людей, які намагаються самостійно відмовитися від тютюнопаління, незабаром поновлюють його. Так, за даними різних досліджень лише 3–10% з тих, хто кинув курити, утримуються від тютюнопаління протягом наступних 6 міс. Основна причина низької ефективності самостійної відмови від тютюнопаління — нікотинова (тютюнова) залежність.

У МКХ-10 тютюнова залежність разом з алкогольною і наркотичною віднесена до категорії «Розумові й поведінкові порушення, зумовлені використанням психоактивних сполук», тобто тютюнопаління класифікується як захворювання.

В нікотиноманії виділяють елементи психологічної та фармакологічної (фізіологічної) за-

лежності. Остання зумовлена тривалим надходженням в організм нікотину і залежить від віку початку, стажу та інтенсивності тютюнопаління. У більшості курців спостерігають такі ознаки залежності — толерантність, абстинентний синдром і нездатність самостійно припинити надходження нікотину в організм.

В Україні налічується майже 9 млн активних курців. Вони становлять $^1/_3$ всього працездатного населення країни.

Ситуація щодо тютюнопаління в Україні певною мірою зумовлена нижчезазначеними факторами:

• низький рівень громадського усвідомлення значення і небезпеки тютюнопаління для окремих громадян і суспільства в цілому;

• проникнення на український ринок транснаціональних тютюнових компаній з їх масштабною і витонченою рекламою тютюнових виробів;

• недостатнє виконання Закону України «Про заходи щодо попередження та зменшення вживання тютюнових виробів та їх шкідливого впливу на здоров'я населення»;

• низька участь медичних працівників в антитютюновій пропаганді і наданні допомоги тим, хто бажає відмовитися від тютюнопаління.

Слід підкреслити, що хоча тютюнопаління є незалежним чинником ризику, його дія підсилюється у 5–8 разів при поєднанні з високим рівнем АТ, порушеним обміном ліпідів, надлишковою масою тіла чи ожирінням та низькою фізичною активністю.

При поєднанні тютюнопаління з професійно-виробничими факторами воно чинить потенціюючий вплив, частіше за мультиплікативним типом.

У ряді досліджень встановлено, що тютюнопаління спричиняє підвищення АТ. У курців рівень САТ на 3–7 мм рт. ст., а ДАТ — на 2–6 мм рт. ст. вищий, ніж у некурців. Дані двох проспективних досліджень свідчать, що ризик розвитку систолічної АГ у курців вищий, ніж у осіб, які не вживають тютюн.

Не викликає сумніву той факт, що загальний серцево-судинний ризик значно зростає у курців з високим АТ. Тому в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів підкреслюється, що хворим на АГ, які курять, необхідно обов'язково відмовитися від цієї шкідливої звички.

Надлишкова маса тіла і ожиріння. Жирова тканина у здорових людей становить 15–20% маси тіла. Її кількість визначається двома протилежними процесами — ліпогенезом та ліполізом. Провідне значення у регуляції цих процесів належить системі гіпоталамус — гіпофіз, яка контролює харчову поведінку, апетит і кількість спожитої їжі, тобто аліментарні фактори.

Збільшення маси тіла порівняно з ідеальною реєструється дослідниками з початку 1960-х років у різних країнах, причому як серед дорослого, так і серед дитячого населення.

Це достовірно пов'язане з переїданням, поліпшенням матеріально-побутових умов і гіподинамією, зумовленою науково-технічним прогресом.

Діти і підлітки з надлишковою масою тіла, як правило, залишаються повними і в дорослому віці, хоча у більшості дорослих з надлишковою масою тіла в дитинстві вона була нормальною. Збереження набутого в молодості ожиріння до самої старості становить більш високий ризик для здоров'я, ніж ожиріння, набуте в дорослому віці.

Для діагностики надлишкової маси тіла і ожиріння використовують ІМТ, який є показником не кількості жиру, а пропорційності маси, і розраховується за формулою:

$$IMT = \frac{\textit{маса тіла, кг}}{\textit{(зріст, м)}^2}.$$

Ідеальна маса тіла дорослої людини коливається в межах 20–24,9 кг/м^2 (рис. 1.6).

Відносний ризик для здоров'я, пов'язаний з ожирінням, можна визначити за шкалою ВООЗ (табл. 1.5).

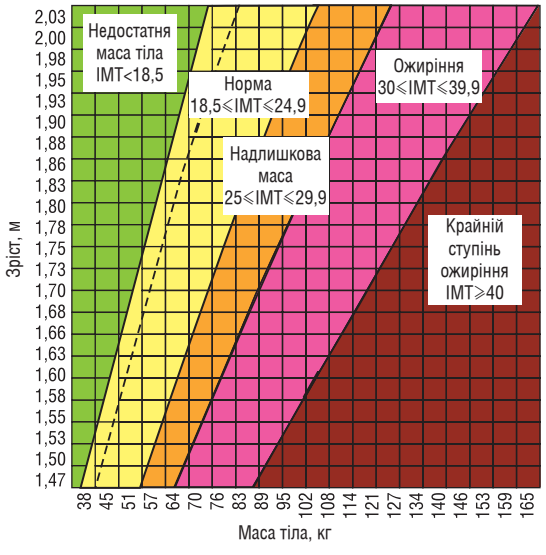


Рис. 1.6. *Карта ІМТ*

Надлишкова маса тіла — серйозна проблема в багатьох країнах світу. Це досить розповсюджений фактор ризику серед всіх вікових груп, частота якого коливається в межах 13,6–50,4% в різних популяціях.

Таблиця 1.5

Ризик розвитку захворювань залежно від маси тіла

Маса тіла	ІМТ, кг/м²	Ризик розвитку захворювань
Недостатня	<18,5	Низький
Нормальна	18,5–24,9	Низький
Надлишкова	25,0–29,9	Підвищений
Ожиріння I ступеня	30,0–34,9	Високий
Ожиріння II ступеня	35,0–39,9	Дуже високий
Ожиріння III ступеня	⩾40	Надзвичайно високий

Переважна більшість досліджень свідчить, що надлишкову масу тіла в 1,5–5,0 разів частіше відзначають серед жінок, ніж серед чоловіків, хоча деякі дослідники не знаходять різниці в поширеності надлишкової маси тіла серед чоловіків і жінок.

За результатами проведених нами епідеміологічних досліджень в Україні надлишкову масу тіла виявляють у 37,5% чоловіків та у 29,5% жінок, які проживають в містах, і відповідно у 37,6 та 33,1% жителів сільської місцевості (табл. 1.6).

Таблиця 1.6

Поширеність надлишкової маси тіла та ожиріння серед населення України, %

Показник	Чоловіки		Жінки	
	Місто	Село	Місто	Село
Надлишкова маса тіла	37,5	37,6	29,5*	33,1*
Ожиріння	14,6	18,0	23,6**	36,5**

*p<0,05; **p<0,0001.

Крім того, у 14,6% міських та 18,0% сільських чоловіків і відповідно у 23,6 та 36,5% жінок відзначають ожиріння. Таким чином, проблеми з надмірною масою тіла мають більше половини обстежених незалежно від статі, причому поширеність ожиріння серед міських жінок в 1,6 раза, а серед сільських — в 2 рази вища, ніж серед чоловіків.

Протягом 25-річного періоду спостереження міського населення поширеність надлишкової маси тіла в чоловічій популяції знизилася від 45,9 до 37,5%, а частота ожиріння майже не змінилася. У жіночій популяції реєструють достовірно позитивні зміни обох показників: частота надлишкової маси тіла знизилася від 40,0 до 29,5%, а поширеність ожиріння — від 33,1 до 23,6%. Середньопопуляційний рівень ІМТ не змінився серед чоловіків і достовірно знизився серед жінок.

Результати наших досліджень свідчать, що за останні десятиріччя значно змінилися звички харчування населення: знизилася калорійність добових раціонів за рахунок зменшення споживання тваринних білків (м'яса, риби) і жирів, свіжих овочів та фруктів тощо. Це, безумовно, вплинуло на вищезазначені зміни.

Аналіз поширеності надлишкової маси тіла залежно від рівня освіти показав, що чоловіків з нормальною масою тіла найменше серед осіб з вищою освітою. У жінок відзначена протилежна тенденція — з підвищенням освітнього рівня збільшується кількість жінок з нормальною масою тіла.

Надлишкова маса тіла позитивно корелює з малорухомим способом життя, цукровим діабетом, рівнем АТ, вмістом ХС і ТГ у плазмі крові та негативно — з рівнем ХС ЛПВЩ. Підвищений рівень ХС спостерігається у людей молодого віку з надлишковою масою тіла в 2 рази частіше, ніж у людей того ж віку з нормальним ІМТ. Ризик розвитку АГ у осіб з надлишковою масою тіла підвищується в 8 разів порівняно з худорлявими.

У осіб з надлишковою масою тіла частіше виявляють цукровий діабет. Якщо маса тіла перевищує норму на 15%, він розвивається у 2 рази частіше, а якщо на 25% — у 10 разів частіше, ніж у людей з нормальною масою.

Зв'язок надлишкової маси тіла із захворюваністю ІХС більше виражений у молодому віці, причому найчіткіша асоціація простежується при раптовій смерті.

Патогенетична дія надлишкової маси тіла на серцево-судинну систему проявляється в підвищенні гемодинамічного навантаження на серце за рахунок подовження судинної системи, збільшення ОЦК, підвищення периферичного опору, погіршення метаболічних процесів у міокарді за рахунок жирової дистрофії, зниження напруження кисню в артеріальній крові внаслідок недостатньої легеневої вентиляції.

Основною ознакою ожиріння вважають накопичення в організмі жирової тканини: у чоловіків — понад 10–15%, у жінок — понад 20–25% норми, що служить причиною значних порушень стану здоров'я.

Ризик розвитку супутніх ожирінню захворювань значною мірою залежить від того, як жир розподіляється на тулубі. Для встановлення характеру розподілу жиру в організмі використовують відношення об'єму талії та стегон (ОТ/ОС). Ожиріння вважається абдомінальним, якщо цей показник >0,85 у жінок і >1,0 — у чоловіків. Цей тип ожиріння — найбільш несприятливий і, як

правило, сполучається з комплексом гормональних та метаболічних змін. Абдомінальне ожиріння розглядається як самостійний фактор ризику розвитку цукрового діабету, ІХС, АГ і як один із компонентів метаболічного синдрому.

Дослідження останніх років показали, що надійною ознакою надлишкового накопичення жирової тканини є показник ОТ. Високий ризик супутніх захворювань відзначають при ОТ>102 см у чоловіків та >88 см у жінок.

Значно більшого ризику розвитку захворювань зазнають пацієнти, які мають надлишки жиру у верхній частині тулуба, нагадуючи форму яблука, на відміну від тих, у кого надлишки жиру розміщені в нижній частині тулуба, що нагадує форму груші.

Існує три основних типи ожиріння, а саме:

• ***аліментарне***, зумовлене незбалансованістю між надходженням в організм калорій та енерговитратами. Цей тип ожиріння найпоширеніший і тісно пов'язаний з харчуванням, більшою мірою з переїданням, яке визначають як споживання більшої кількості калорій, ніж це потрібно організму для основного обміну речовин та підтримання необхідного рівня фізичної активності (80–85% всіх випадків);

• ***ендокринне***, обумовлене недостатньою активністю залоз внутрішньої секреції (10–13% всіх випадків ожиріння);

• ***церебральне***, зумовлене порушенням регуляції центрів голоду і апетиту (2–3% випадків ожиріння).

Фактори, що впливають на масу тіла:

• демографічні: вік, стать, етнічне походження;

• соціальні: рівень доходів, освіти, сімейний статус, якість споживаних продуктів;

• біологічні: стан метаболізму й ендокринної системи;

• поведінкові: характер харчування, тютюнопаління, вживання алкоголю, низька фізична активність.

Ожиріння часто супроводжується супутньою патологією: цукровим діабетом, АГ, атеросклерозом, ІХС, СН, деякими формами раку, порушенням репродуктивної функції, захворюваннями опорно-рухового апарату. За даними досліджень цукровий діабет і АГ у осіб з ожирінням спостерігають в 2,9 раза, а гіперліпідемію — в 1,5 раза частіше, ніж серед населення загалом. Ризик розвитку цих захворювань значно підвищується при збільшенні ІМТ.

Результати епідеміологічних досліджень свідчать про наявність зв'язку між поширеністю ССЗ і ожирінням. Так, за даними проспективного дослідження в Чикаго частота ІХС у 2 рази вища у осіб з надлишковою масою тіла. В кооперативному дослідженні в 7 країнах у пацієнтів з ІХС виявлено відносно більшу масу тіла порівняно з особами без ознак ІХС, поширеність останньої була в 2 рази вища у групі осіб з ожирінням. У Фремінгемському дослідженні надлишкова маса тіла — фактор ризику розвитку стенокардії та раптової смерті.

З підвищенням ІМТ статистично зростає частота ІХС: при його високому рівні патологію виявляють у 2 рази частіше, ніж при низькому. За нашими даними, ІХС реєструють у кожної 4-ї особи з надлишковою масою тіла віком 50–59 років і у кожної 3-ї в 60–69 років. У пацієнтів з ІХС ожиріння відзначають у 3 рази частіше, ніж у осіб без її ознак.

У пацієнтів з ожирінням виявляють збільшення серцевого викиду, пов'язаного з необхідністю забезпечення зростаючих метаболічних потреб, яке досягається не за рахунок ЧСС, а за рахунок росту ударного об'єму. Високий серцевий викид — причина розвитку ексцентричної ГЛШ та діастолічної дисфункції. Якщо ж потовщення стінки шлуночка відбувається несинхронно з дилатацією його порожнини, створюються умови для формування систолічної дисфункції з подальшим розвитком кардіопатії ожиріння та застійної СН на фоні збільшення внутрішньосудинного об'єму. Приєднання АГ до клінічної картини посилює прогресування структурно-функціональних порушень у міокарді. Формування ГЛШ є самостійним предиктором розвитку раптової смерті, причому за даними Фремінгемського дослідження половина чоловіків віком старше 45 років з ознаками ГЛШ, зафіксованими на ЕКГ, помирали протягом наступних 8 років.

Дані Фремінгемського дослідження свідчать, що збільшення маси тіла на 10% супроводжується підвищенням концентрації ХС у плазмі крові на 0,3 ммоль/л, а кожні зайві 4,5 кг маси тіла підвищують САТ на 4,4 мм рт. ст. Ризик розвитку ХСН зростає на 5% при підвищенні ІМТ на 1 кг/м^2.

Інсулінорезистентність, що виникає внаслідок ожиріння, є сполучною ланкою між ожирінням, порушенням толерантності до глюкози, АГ і дисліпідемією.

Розвиток атеросклерозу при ожирінні зумовлений високим вмістом ХС внаслідок підвищення швидкості його добової продукції у осіб з цією патологією (20 мг/кг жирової маси) порівняно з особами з нормальною масою тіла (12 мг/кг відповідно), а також іншими порушеннями в ліпідному обміні (підвищення рівня ТГ, ЛПНЩ, зниження рівня ЛПВЩ), що є

причиною зміни трофіки й ураження судинної стінки. Крім того, постійна гіперінсулінемія, яка супроводжує ожиріння, спричиняючи підвищення рівня ТГ у крові, сприяє відкладенню ліпідів у судинній стінці.

Підвищення АТ при ожирінні відзначають у 2,0–4,6 раза частіше, ніж при нормальній масі тіла. За виразом Д.Я. Шуригіна, «гіпертонія йде за ожирінням, як тінь за людиною».

Зі збільшенням маси тіла зростає смертність, скорочується тривалість життя. При надлишку маси тіла на 10% смертність підвищується на 8%, якщо маса тіла перевищує норму на 50% — смертність зростає на 56%.

Проведені нами дослідження показали, що чим більше маса тіла, тим значніші відмінності між смертністю осіб з надлишковою та нормальною масою тіла за наявності у них інших факторів ризику. Так, АГ у осіб з нормальною масою тіла підвищує ризик смерті від ССЗ у 3,5 раза, в осіб з надлишковою масою тіла — у 3,7 раза, а в осіб з ожирінням — у 4,7 раза. Поєднання АГ та дисліпопротеїнемії — одне з найбільш несприятливих: смертність від ССЗ при такій комбінації серед осіб з надлишковою масою тіла в 3 рази, а з ожирінням в 3,5 раза вища, ніж у групі з аналогічним поєднанням факторів ризику і нормальною масою тіла. Високий АТ, порушений обмін ліпідів і тютюнопаління підвищують ризик смерті у людей з нормальною масою тіла в 5,5 раза, у осіб з надлишковою масою тіла — в 6,2 раза, а в осіб з ожирінням — майже у 8 разів.

Графік відносного ризику смерті залежно від ІМТ має вигляд прямої лінії для серцево-судинних захворювань, J-подібної кривої — для онкологічних захворювань і U-подібної кривої — для всіх захворювань.

Групи осіб з різними значеннями ІМТ відрізняються не лише за показниками смертності, але й за термінами її настання. Так, серед людей з надлишковою масою тіла, які вмерли від ССЗ, середній період від моменту обстеження до настання смерті становить 14,8±0,8 року, а з ожирінням III ступеня — 5,4±1,2 року. Таким чином, надлишок маси тіла впливає не тільки на рівень смертності, але й на тривалість життя.

Маса тіла на 27,4% визначає смертність від ССЗ, на 22,5% — від ІХС та на 12,3% — від мозкового інсульту.

Надлишкова маса є результатом дисбалансу між надходженням та витратами енергії і в 60–90% випадків зумовлена переїданням. Про переважне значення аліментарно-конституціонального фактора у розвитку ожиріння свідчить той факт, що лише 38,3% осіб з надлишковою масою тіла ведуть малорухомий спосіб життя, а раціони більшості обстежених характеризуються надмірною калорійністю.

Сьогодні існує безліч клініко-епідеміологічних і експериментальних даних про зв'язок харчування зі станом здоров'я та розвитком різних захворювань. Провідним фактором, що визначає нижчу серцево-судинну захворюваність в Японії та її лідерство в довголітті серед інших країн, вважають особливості харчування в цій країні.

У Китаї ріст споживання м'яса, птахів, риби, яєць, молока, жирів, овочів, фруктів та алкогольних напоїв супроводжується підвищенням ІМТ серед жителів, особливо серед чоловіків. Дослідники вважають, що зазначені зміни в харчуванні населення спричиняють підвищення ризику ССЗ.

Надмірне вживання вуглеводів спричиняє розвиток АГ. Рафіновані вуглеводи активують САС, підсилюючи екскрецію відповідних гормонів. Крім того, всмоктування натрію в кишечнику підсилюється у присутності глюкози, а вуглеводна дієта може викликати затримку води і натрію в організмі. Більше того, вживання вуглеводів прискорює розвиток нейрогенної гіпертензії. Таким чином, вуглеводна дієта у відповідних умовах може стати додатковим фактором ризику розвитку АГ.

Високий рівень ССЗ реєструють у Скандинавських країнах, де їжа багата жирами та жирними молочними продуктами, але містить мало овочів.

Низька захворюваність населення Середземномор'я певною мірою зумовлена дієтою з високим вмістом поліненасичених жирних кислот.

Таким чином, можна виділити принаймні три обставини, що визначають підвищений інтерес до ожиріння:

- значна кількість людей мають надлишкову масу тіла чи ожиріння найчастіше за рахунок переїдання;
- існує тісний зв'язок цих факторів ризику з рядом патологічних процесів — атеросклерозом, ІХС, АГ, цукровим діабетом;
- наявність надлишкової маси тіла та ожиріння скорочує тривалість життя людей.

Як свідчать результати проведених нами досліджень, надлишкова маса тіла і ожиріння відіграють провідну роль у формуванні здоров'я населення. Поєднання надлишкової маси тіла з АГ, тютюнопалінням та/чи порушеним обміном ліпідів в 3–4 рази підвищує ризик розвитку ССЗ з летальним кінцем, а тому зменшення маси тіла при її надлишку є важливою складовою профілактики на популяційному та індивідуальному рівні.

Недостатня фізична активність. Фізична активність — це сукупність різних моделей поведінки, що визначається як рух тіла з допомогою м'язової сили і витрат енергії. Вона вимірюється ступенем перевищення витрат енергії над основним обміном речовин. Регулярна фізична активність підвищує фізичну працездатність або тренованість — здатність здійснювати фізичні дії, не відчуваючи втоми, і можливість підтримки такої здатності протягом життя. Фізична тренованість — об'єктивний показник регулярної фізичної активності.

На сьогодні обговорюється питання: чим визначається рівень рухової активності людини? Його спадкоємними і генетичними ознаками чи умовами життя і тренуванням? Результати досліджень свідчать, що фізична активність значною мірою залежить від функціональних можливостей індивіда, рівня його фізичного виховання, побутових, природних умов, способу життя і роду занять.

При фізичному навантаженні закономірно поглиблюється дихання, що збільшує життєвий обсяг легень, забезпечує підвищення рівня поглинання кисню та насичення ним крові на 15–30%. Якщо в стані спокою тканини використовують 30% кисню крові, то при фізичному навантаженні у нетренованих осіб — 47%, а у тренованих — 73%. При недостатній руховій активності знижується ефективність окисного фосфорилювання, що приводить до накопичення продуктів неповного окиснення вуглеводів, а це в свою чергу ушкоджує ендотелій судин і спричиняє розвиток атеросклерозу. І навпаки, під впливом регулярних дозованих фізичних навантажень підвищується еластичність судин і зменшується ЗПСО.

Позитивний вплив фізичних вправ реалізується також за допомогою ЦНС. Фізична активність сприяє створенню домінанти рухового аналізатора і функціонуючих нервових центрів. При цьому відбувається врівноваження процесів збудження та гальмування, з'являються нові кортико-вісцеральні та кортико-судинні зв'язки, що зумовлює рівновагу нервової діяльності.

Рухова активність сприяє поліпшенню реологічних властивостей крові й стану мікроциркуляторного русла. У процесі м'язового скорочення зі стінки судин вивільняються простацикліни — гуморальні фактори з вазодилативним ефектом, підвищується концентрація антикоагулянтів крові та її фібринолітична активність.

Завдяки активізації обмінних процесів при фізичній активності забезпечуються нормалізація ліпідного обміну та зменшення маси тіла.

Регулярні фізичні навантаження сприяють зміцненню не лише скелетних, але й серцевого м'яза, підвищуючи його працездатність. Тренованое серце більш адекватно реагує на зростаюче навантаження внаслідок здатності до економізації роботи міокарда. Ударний об'єм нетренованого серця становить близько 50–60 см^3, а тренованого — 80–100 см^3.

Фізичні тренування мають велике значення у неспецифічній профілактиці багатьох захворювань серцево-судинної, нервової, дихальної систем та опорно-рухового апарату. Разом з іншими факторами недостатня фізична активність є вагомим та значно поширеним фактором ризику розвитку ССЗ.

Так, у країнах Євросоюзу відсоток осіб, фізична активність яких не перевищує 3,5 год/тиж, варіює від 15% у Фінляндії до 70% у Португалії. Чверть дорослого населення Америки взагалі не мають ніяких фізичних навантажень і лише 23% осіб регулярно займаються фізичними тренуваннями.

Результати проведених нами епідеміологічних досліджень свідчать про значну поширеність недостатньої фізичної активності серед населення України — 43,6%. Цей показник в жіночій популяції перевищує аналогічний у чоловіків: 48,3 та 39,1% відповідно (табл. 1.7).

Розповсюдженість недостатньої фізичної активності не залежить від віку, залишаючись однаково високою у всіх вікових категоріях.

Таблиця 1.7

Поширеність недостатньої фізичної активності серед міського населення України, %

Вік	Чоловіки	Жінки
20–29	29,3	49,7
30–39	44,1	49,7
40–49	45,2	40,2
50–59	33,6	50,2
60–64	43,5	56,9
Стандартизований показник	39,1	48,3

Виявлено, що 40,8% чоловіків та 43,5% жінок понад 5 год робочого часу проводять в положенні сидячи; компенсувати недостатню фізичну активність обстежені намагаються, головним чином, за рахунок ходьби. Лише 19,3% чоловіків та 14,0% жінок займаються ранковою гімнастикою і тільки відповідно 16,5 та 7,6% — яким-небудь видом спорту.

Особи, професійна діяльність яких пов'язана з фізичним навантаженням, значно менше за-

цікавлені у фізичній активності в години дозвілля. Однак найбільшу профілактичну дію зумовлює фізична активність в години дозвілля, а не під час виконання професійних обов'язків.

Останнім часом фізична активність у вільний від роботи час здобуває все більшу популярність. Дослідження свідчать про достовірне збільшення питомої ваги дорослого населення, яке регулярно займається фізичною культурою і спортом. Проте не більше 20% осіб мають той рівень фізичної активності, що рекомендується для поліпшення стану серцево-судинної системи.

Аналіз 25-літньої динаміки поширеності недостатньої фізичної активності свідчить про достовірне збільшення в українській популяції кількості чоловіків, які ведуть малорухомий спосіб життя, від 18,7 до 39,1%, а жінок — від 35,7 до 48,3%, причому це стосується всіх вікових груп.

Недостатня фізична активність асоціюється з такими патологічними станами, як ІХС, АГ, мозковий інсульт, ожиріння, інсуліннезалежний цукровий діабет, остеопороз. Фізичні навантаження ефективні в комплексі немедикаментозної терапії та реабілітації хворих із серцево-судинною патологією. За допомогою використання адекватної стану хворого системи фізичних навантажень можна досягти певного зниження АТ.

Найбільше (>200) досліджень з метою вивчення впливу фізичної активності на розвиток різних захворювань проведено в США, де кількість смертей, пов'язаних з малорухомим способом життя, що становить близько 250 тис. на рік, співвідноситься з рівнем смертності внаслідок таких факторів ризику, як АГ, дисліпопротеїнемія та ожиріння.

Ризик розвитку серцево-судинної патології у осіб з низьким рівнем фізичної активності у 2 рази вищий, ніж у таких з достатнім її рівнем. За результатами досліджень, у фізично активних жінок ризик ІХС на 60–75% нижчий, ніж у малорухомих. В епідеміологічному обстеженні 6 тис. осіб протягом 6 років встановлено, що у пацієнтів з ІХС з найвищим рівнем фізичної тренованості в 4 рази нижча смертність, ніж у пацієнтів з низькою фізичною працездатністю.

Зниження загальної смертності та смертності від ІХС на 27–31% можна досягти лише шляхом підвищення інтенсивності фізичних навантажень, причому цей ефект значно превалює над іншими у зміні способу життя.

Таким чином, потенційними перевагами фізичної активності для здоров'я є:

- зниження ризику загальної смерті у осіб, які ведуть здоровий спосіб життя;
- зниження ризику розвитку ІХС і мозкового інсульту;
- зниження ризику розвитку АГ на 35–53% та позитивний вплив аеробної активності у пацієнтів з підвищеним АТ;
- поліпшення співвідношення ліпопротеїнів, зниження рівня загального ХС, ТГ, підвищення вмісту ЛПВЩ у ліпідному спектрі крові;
- нормалізація балансу надходження та витрат енергії, зменшення маси тіла і профілактика ожиріння;
- відновлення психологічної рівноваги (боротьба з депресією та стресом);
- зниження рівня глюкози у крові й підвищення толерантності до глюкози, зниження ризику інсуліннезалежного цукрового діабету;
- зниження активності фібриногену і XII фактора згортання крові, підвищення фібринолітичної активності.

В останні роки доведено, що поряд з класичними факторами ризику важливу роль у патогенезі ССЗ відіграє запалення. Встановлено, що фізична активність (прогулянки протягом 60 хв 3 рази на тиждень) позитивно впливає на його показники.

Нераціональне харчування. Харчування — важлива складова здорового способу життя, що, відповідно до оцінки експертів ВООЗ, на 68–74% визначає рівень здоров'я населення. Існують докази наявності зв'язку між АГ і вживанням насичених жирів, кухонної солі, алкоголю.

Наукові дослідження свідчать, що раціон з великою кількістю жирів і малою кількістю овочів та фруктів, риби певною мірою сприяє розвитку хвороб системи кровообігу.

Нераціональне харчування є визначальним у виникненні й розвитку надлишкової маси тіла та ожиріння, порушень ліпідного обміну і толерантності до вуглеводів, АГ.

Харчування має численні складові, пов'язані з ризиком для здоров'я, але найбільш важливими є їх пропорції. Ступінь ризику підвищується при високому вмісті жиру в раціоні, особливо насичених жирних кислот, надмірній калорійності та підвищеному вживанні солі; зниження ризику пов'язане з достатнім споживанням складних вуглеводів та харчової клітковини.

У проведених дослідженнях споживання великої кількості фруктів та овочів сприяло зниженню частоти розвитку стенокардії, ІМ та мозкового інсульту. Так, у осіб, рівень споживання фруктів і овочів яких вище 90-го процентиля, су-

Таблиця 1.8

Порушення в харчуванні, що сприяють розвитку хвороб системи кровообігу

Дисбаланс	Помилки в харчуванні
Енергетичний	Переважання загальної калорійності їжі над енерговитратами організму
Жировий	Надлишкове вживання ХС (>300 мг/добу) Надмірне вживання загальних жирів (>30% добової калорійності) Переважання жирів тваринного походження, дефіцит рослинних жирів Співвідношення поліненасичених та насичених жирних кислот <0,5 Дефіцит ліпотропних речовин (холін, метіонін, фосфоліпіди, стерини, лецитин) Порушення співвідношення між поліненасиченими жирними кислотами сімейства ώ-3 і ώ-6
Вуглеводний	Надлишок рафінованих простих вуглеводів (>80 г/добу) Недостатнє споживання складних вуглеводів та харчових волокон (<10 г/добу)
Білковий	Надлишок білків (>1,2 г на 1 кг маси тіла на добу) Переважання білків тваринного походження над рослинними (>50%)
Вітамінний	Недостаток вітамінів В, РР, фолієвої, аскорбінової кислот, каротиноїдів, токоферолу, холіну
Мінеральний	Недостаток калію, магнію, кальцію, заліза, марганцю, міді, селену Надлишок кухонної солі (>10 г/добу)
Режиму харчування	Прийом їжі рідше 3 разів на день Нерегулярність харчування Переїдання у вечірній час (після 20:00)

марний ризик розвитку ІХС на 15% нижчий, ніж у тих, чиї показники нижче 10-го процентиля. Показано, що збільшення споживання фруктів і овочів приблизно на 150 г/добу супроводжується зниженням на 20–40% ризику розвитку ІХС, а мозкового інсульту — на 10–25%.

Зменшення споживання жирів і кухонної солі при збільшенні кількості споживаних фруктів і овочів супроводжується помірним зниженням АТ.

Проте інформація про інші компоненти харчування, зокрема з ліпотропною і антиоксидантною дією, нечисленна, непереконлива і має потребу в подальшому вивченні.

Порушення в харчуванні, що сприяють розвитку захворювань, наведені в табл. 1.8.

В оптимальному варіанті харчування забезпечує організм енергією та основними нутрієнтами залежно від трудової діяльності людини, віку, статі, конституції, способу життя, національних традицій, а також кліматогеографічних умов проживання.

У медичній практиці для визначення якості харчування населення використовують показник процентного споживання енергії, отриманої від вживання жиру. Згідно з даними FAO (Food and Agricultural Organization), більшість населення Європи живе в країнах, де цей показник дуже високий і становить >35%. Протягом останніх 20 років майже у всіх країнах відзначають стабільний ріст споживання жирів. Поряд з цим незначна кількість клітковини в харчуванні населення і надмірне споживання цукру та солі становлять загальну проблему для більшості країн.

Здорове харчування спрямоване на:

- зниження споживання жирів до 30% калорійності добового раціону, але не менше 15%, в тому числі насичених — до 10%, поліненасичених — понад 7%;
- обмеження споживання ХС їжі до 300 мг/добу;
- збільшення споживання складних вуглеводів до 50–70% загальної калорійності їжі і клітковини до 27–40 г/добу за рахунок овочів й фруктів (не менше 400 г щодня);
- зменшення споживання цукру до 10% або 60 г/добу;
- зменшення кількості вживання кухонної солі до 6 г/добу;
- обмеження вживання алкогольних напоїв.

Результати проведених нами епідеміологічних досліджень щодо вивчення фактичного харчування українського населення свідчать, що 30,5% чоловіків і 23,9% жінок порушують режим харчування, приймаючи їжу 2 рази на добу, і лише 5,6% харчуються частіше 4 разів на добу. Ця негативна риса в режимі харчування найпоширеніша у віці 25–34 років.

Не дотримуються будь-яких обмежень у харчуванні 79,4% чоловіків і 57,9% жінок; дотримуються спеціальних дієт відповідно 20,6 і 42,1%, з них 6,3 і 18,5% — з метою зменшення маси тіла; 7,4 і 13,2% — внаслідок шлунково-кишкових захворювань; 1,5 і 2,1% — у зв'язку з цукровим діабетом, а 1,8 та 3,9% перебувають на гіпохолестериновій дієті. При цьому поширеність надлишкової маси тіла та ожиріння в чоловічій популяції становить 46,3%, а в жіночій — 49,3%, а гіперхолестеринемії — відповідно 36,8 та 50,1%.

З віком кількість осіб, які дотримуються дієти, майже не змінюється, в той час як частота патологічних станів, що потребують корекції харчування, підвищується.

Молоді жінки дотримуються дієти для зменшення маси тіла в 2,5 раза частіше, ніж жінки віком 55–64 років, хоча поширеність надлишкової маси тіла та ожиріння серед останніх в 3,4 раза вища.

Важливим фактором здорового харчування є якість і кількість вживаних жирів. Порушення співвідношення тваринних і рослинних жирів у раціоні (в нормі 1,0:1,0 в молодому віці та 0,8:1,0 в старших вікових групах) може спричиняти виникнення дисліпідемії, АГ, підвищення ІМТ. Аналіз показав, що для приготування їжі переважна більшість населення використовує рослинне масло, а для бутербродів — вершкове. Смалець та інші тваринні жири найчастіше використовують особи старших вікових груп.

Досолюють їжу 80,2% чоловіків та 74,9% жінок, причому відповідно 8,5 і 4,5% завжди додають у страви сіль, навіть не куштуючи їх.

Відзначимо недостатнє споживання населенням свіжих овочів та фруктів. Вони щодня наявні в раціоні лише у 16,5% чоловіків та 23,1% жінок, а кожен третій чоловік і кожна четверта жінка споживають їх лише в сезон.

Харчування населення в цілому характеризується:

а) достатнім вмістом білків у раціоні, більша частина з яких — тваринного походження;

б) надмірним вживанням жирів;

в) незбалансованістю жирних кислот у складі жирового компоненту раціону внаслідок надмірного споживання жирів тваринного походження: їх співвідношення становить 0,5 у раціоні чоловіків і 0,7 — у раціоні жінок;

г) недостатньою кількістю вуглеводів, переважну більшість яких становлять прості вуглеводи, а саме цукор і цукромісткі продукти, а також крохмаль;

д) недостатньою кількістю вітамінів А, B_2, B_6, РР у раціоні осіб обох статей та вітаміну С у раціоні жінок;

е) недостатньою кількістю кальцію в раціоні осіб обох статей, магнію, фосфору і цинку в раціоні жінок;

є) порушеннями в режимі харчування, а саме: дворазовий прийом їжі з тривалими (>6 год) інтервалами між ними, висока енергетична цінність вечірнього прийому (до 50–60% добової калорійності) у 30,2% обстежених.

Співвідношення білків, жирів і вуглеводів у фактичному харчуванні становить 1:1,5:3,5, що істотно відрізняється від рекомендованого — 1:1:4 (рис. 1.7).

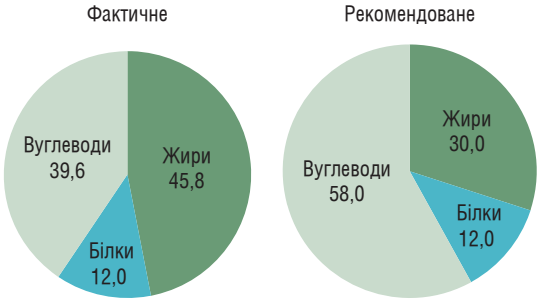


Рис. 1.7. *Співвідношення основних компонентів раціону харчування населення України (% загальної калорійності)*

Вживання алкоголю. Останнім часом зростає споживання алкогольних напоїв і кількість пов'язаних з цим проблем у країнах Центральної та Східної Європи, де значну частину населення можна віднести до групи ризику.

Вживання алкоголю пов'язане з соціально-демографічними, економічними та культурними факторами. Чоловіки вживають більше алкоголю, ніж жінки. Проте в деяких країнах відзначають ріст вживання алкогольних напоїв серед жінок і наближення його до рівня споживання чоловіками. Серед представників обох статей вживання алкоголю знижується з віком.

Сукупний медико-соціальний ефект вживання алкоголю виражається у підвищенні загальної смертності.

Вживання алкоголю і проблеми, пов'язані з цим, існують дуже давно. Виділяють поняття небезпечного та шкідливого для здоров'я вживання алкоголю.

Небезпечне вживання — заподіяння шкоди у разі зловживання: ⩾350 г етанолу протягом тижня для чоловіків та ⩾210 г — для жінок.

Шкідливе вживання — будь-яке вживання, що може завдати шкоди психологічному чи фізичному стану людини.

Існує певна залежність між дозою вживаного алкоголю і різними фізичними, психологічними та психічними порушеннями, а також соціальною шкодою.

Вживання алкоголю підвищує ризик розвитку мозкового інсульту, підвищує АТ та спричиняє розвиток застійної кардіоміопатії. Зв'язок між вживанням алкогольних напоїв і АТ встановлено у багатьох популяційних дослідженнях. Загалом він має лінійну залежність, хоча в деяких дослідженнях відзначено пороговий ефект на рівні 50–100 мл міцних спиртних напоїв на добу. Разом з тим виявлено позитивний вплив вживання алкоголю в помірних дозах на ризик виникнення ІХС.

Встановлено, що серед осіб, які часто вживають алкоголь, достовірно вища смертність від хвороб системи кровообігу порівняно з тими, хто помірно та рідко вживає алкогольні напої. Смертність від ІХС на 35,5% вища серед частопитущих; у них же на 40,0% частіше виникає мозковий інсульт.

Основний механізм впливу алкоголю — його дія на судинний тонус через вегетативну нервову систему та ендокринний апарат, центри головного мозку, що беруть участь у регуляції серцево-судинної діяльності, підвищення судинної проникності. Алкоголь здатний збільшувати згортання крові, впливаючи на її антитромбінову активність, підвищуючи концентрацію фібриногену та показник гематокриту, змінюючи структуру і активність кров'яних пластинок.

Психоемоційні фактори ризику. Нарівні з традиційними факторами ризику — АГ, дисліпідемією, тютюнопалінням, надлишковою масою тіла і недостатньою фізичною активністю, важливу роль у розвитку хвороб системи кровообігу відіграють психоемоційні та соціальні фактори. Взаємозв'язок цих факторів ризику та ССЗ здавна є предметом уваги вчених, але лише в останні роки після завершення тривалих проспективних досліджень отримано докази того, що порушення емоційної сфери людини є незалежними факторами ризику розвитку ІХС та АГ.

Серед таких порушень — дія гострої психічної травми, хронічне психоемоційне перенапруження, несприятливі життєві події та зміни, психологічні характеристики людей (тип поведінки, темперамент, риси характеру). У медичній літературі психоемоційні й соціальні фактори узагальнені під терміном «стрес» або «психоемоційне напруження», до яких відносять депресію, тривогу або їх поєднання, що отримало назву тривожно-депресивних станів.

Серед основних джерел стресу виділяють соціальну і правову незахищеність населення, незадоволеність матеріальним становищем та умовами проживання, невпевненість у майбутньому. До груп населення з найбільш високим рівнем психоемоційного напруження відносять жінок, осіб віком старше 40 років, людей з вищою освітою, розлучених, пенсіонерів, безробітних, а також осіб з низькою самооцінкою. Представники цих груп потребують підвищеної уваги в наданні психологічної допомоги.

Вивчення психосоціальних факторів ризику має тривалу історію. Ще в 1868 г. німецький лікар Von Busch відзначив, що особи, які голосно розмовляють, надмірно заглиблені в свою роботу, мають схильність до серцевих нападів. На початку XX ст. W. Osler охарактеризував хворих з грудною жабою як сильних, енергійних, впевнених в собі осіб, що мають напружену й емоційно насичену роботу. У 50-ті роки XX ст. M. Friedman та R. Rosenman описали психологічний тип А, що відповідає «портрету коронарного хворого», який згодом уточнювався та доповнювався: це люди з прискореним темпом життя, амбіційні, здатні енергійно просуватися по службі, агресивні, постійно зайняті на роботі та вдома, незадоволені завершеною роботою, з відчуттям браку часу, невмінням та небажанням відпочивати.

У проспективному дослідженні за участю 3,5 тис. практично здорових осіб встановлено, що особи з поведінковим типом А віком 30–49 років хворіють на ІХС у 6,5 раза, а віком 50–59 років — в 1,9 раза частіше, ніж особи з типом Б. На сьогодні в дослідженнях з використанням методу коронарографії доведено взаємозв'язок типу поведінки А з розвитком атеросклеротичних змін коронарних судин.

Поведінка типу А, навіть за відсутності клінічних ознак ІХС, асоціюється з гіперактивністю симпатичної нервової системи, підвищенням АТ, рівня ліпідів крові, атеросклеротичною облітерацією коронарного русла, підвищенням коагуляційного потенціалу, тобто з багатьма ланками патогенезу ІХС.

У багатьох дослідженнях встановлено, що ворожість — незалежний чинник ризику ІХС та впливає на смертність від неї.

Зростання серцево-судинної захворюваності в багатьох країнах протягом останніх десятиліть певною мірою пов'язане з психосоціальним неблагополуччям у сучасному суспільстві. Соціальне неблагополуччя неодмінно асоціюється з підвищенням рівня емоційного стресу, що, в свою чергу, приводить до збільшення кількості депресивних і тривожних порушень у населення. За останні 30 років кількість хворих з депресивними порушеннями збільшилася більше ніж у 17 разів і за прогнозами ВООЗ до 2020 р. серед 10 провідних причин інвалідності й смертності депресія займе 2-ге місце, поступаючись лише ІХС. Поширеність депресії в популяціях різних країн становить 3–6% залежно від використовуваних дослідниками критеріїв.

Наявність взаємозв'язку між депресією та розвитком ІХС доведена скандинавським проспективним дослідженням, в якому протягом 27 років спостереження встановлено, що захворюваність на ІХС, в тому числі ІМ, в 1,7 раза вища у людей з депресією порівняно з особами без неї. Результати тривалих епідеміологічних досліджень

у США та Японії переконливо довели, що наявність депресії в 2 рази підвищує ризик розвитку мозкового інсульту, особливо ішемічного.

У пацієнтів з ІХС депресію виявляють значно частіше, ніж в середньому в популяції: поширеність її серед цих пацієнтів становить близько 20%. Після перенесеного ІМ або операції АКШ психоемоційні порушення виявляють у кожного третього, а після інсульту — у кожного другого хворого.

Рівень смертності хворих, які перенесли ІМ, з супутньою депресією, в 3–6 разів вищий, ніж у хворих без неї. Депресія — незалежний предиктор смерті у пацієнтів з ІХС. Психоемоційні порушення підвищують ризик раптової коронарної смерті не лише у хворих, але й у здорових осіб.

Незважаючи на клінічне значення, в більшості випадків депресія вчасно не діагностується і не лікується. Труднощі у виявленні депресії зумовлені тим, що такі депресивні симптоми, як астенія, зниження настрою, апатія, порушення апетиту та сну часто розцінюють як природну психологічну реакцію пацієнта на основне захворювання.

Депресія майже завжди супроводжується тривожними симптомами, які значно підвищують ризик розвитку ІХС і зумовлюють її тяжкість. Про зв'язок традиційних факторів ризику і тривожно-депресивних станів свідчить той факт, що серед хворих з АГ поширеність останніх достовірно вище, ніж у осіб з нормальним рівнем АТ; у пацієнтів з тривожно-депресивними станами частота АГ, абдомінального ожиріння та інших факторів ризику вища. Проведене в США дослідження за участю 3 тис. осіб з нормальним АТ показало, що високий рівень тривоги і депресії у людей віком 45–64 років є незалежним чинником ризику розвитку АГ незалежно від раси.

Відомо, що жінки порівняно з чоловіками характеризуються більшим рівнем стресу і підвищеною реакцією на нього, у них в 1,5–2,0 рази частіше виникають різні депресивні порушення. Встановлено, що депресивний епізод хоча б 1 раз протягом життя відзначають у 20% жінок і лише у 10% чоловіків. Це співвідношення 2:1 у захворюваності депресією не залежить від расової та етнічної належності, економічного статусу та віку.

Більша поширеність психоемоційних порушень у жінок зумовлена біологічними особливостями жіночого організму, а також психологічними і соціальними факторами.

Серед механізмів підвищеної схильності осіб з емоційними порушеннями до розвитку ССЗ виділяють поведінкові (тютюнопаління, вживання алкоголю, недотримання рекомендацій лікаря, недисциплінованість у лікуванні) і патофізіологічні.

Таблиця 1.9

Поширеність тривожно-депресивних станів в жіночій популяції, %

Вік, років	Тривожно-депресивні стани		
	Субклінічно виражені	Клінічно виражені	Загалом
20–24	26,2	12,6	38,8
25–34	24,1	14,1	38,2
35–44	29,9	21,9	51,8*
45–54	37,4	23,3	60,7*
55–64	35,5	31,6*	67,1*
Стандартизований показник	31,7	22,2	53,9

*p<0,001 порівняно з віковою групою 20–34 років.

Серед останніх, по-перше — гіперактивність гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи індукує АГ, гіперхолестеринемію, гіпертригліцеридемію, гіперглікемію, інсулінорезистентність та ожиріння. Другий патофізіологічний механізм, пов'язаний з системою згортання крові — у хворих з депресією підвищені реактивність тромбоцитів, рівень внутрішньоклітинного вільного кальцію, фібриногену і фактора VII, що сприяють тромбоутворенню. Третій механізм — порушення ендотеліальної функції і внаслідок цього наявність підвищеного ризику розвитку атеросклеротичного процесу.

Проведене нами дослідження серед жінок віком 20–64 роки з використанням госпітальної шкали тривоги і депресії (HADS), розробленої A.S. Zigmond і R.P. Snaith для скринінгового виявлення цих станів, визначило ознаки тривожно-депресивних станів у 53,9% обстежених, причому у 31,7% осіб вони мали субклінічний характер, а у 22,2% — клінічно виражений (табл. 1.9).

Тривожно-депресивні стани достовірно більше поширені серед жінок з низьким рівнем освіти (62,1%) та у вдов (72,2%).

Поширеність тривожно-депресивних станів підвищується з віком від 38,8% у віці 20–24 років до 67,1% — в 55–64 роки.

Нами встановлено, що у жінок з ознаками тривожно-депресивних станів достовірно частіше реєструється АГ, надлишкова маса тіла і порушення ліпідного обміну (рис. 1.8).

Серед осіб з клінічно вираженими станами, тобто з максимальними значеннями даних HADS (13–21 бал), відносний ризик виникнення гіпертригліцеридемії в 2,7 раза, ожиріння в 2,2 раза, АГ в 1,7 раза, гіперхолестеринемії

в 1,6 раза вищий, ніж у осіб з мінімальними значеннями HADS (0–4 бала). Відносний ризик виникнення ІХС у жінок з клінічними тривожно-депресивними станами становить 2,1; ІМ — 2,0.

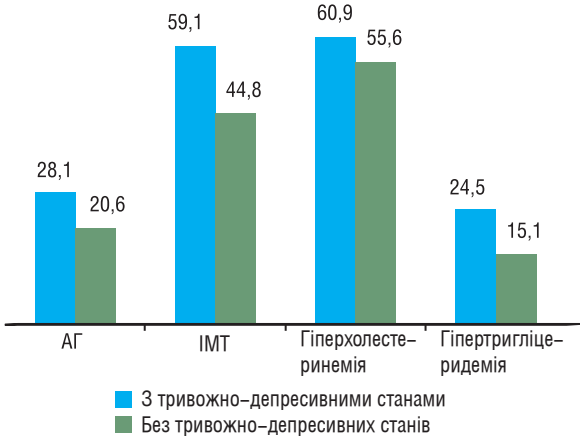


Рис. 1.8. *Поширеність факторів ризику у жінок з тривожно-депресивними станами та без них (%)*

Таким чином, поширеність тривожно-депресивних станів у неорганізованій жіночій популяції не поступається за частотою традиційним факторам ризику ССЗ. Результати досліджень свідчать про наявність у осіб з ознаками тривожно-депресивних станів АГ, надлишкової маси тіла і порушень ліпідного обміну.

Для підвищення ефективності профілактичних заходів необхідно контролювати не лише добре відомі фактори ризику, але й виявляти та коригувати психоемоційні порушення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Борьба с артериальной гипертонией (1996) Пример комитета экспертов ВОЗ, Женева.
2. Всемирная декларация и план действий в области питания (1992) Продовольственные и сельскохозяйственные организации ООН (ФАД), WHO, Geneva, с. 19.
3. Давиденко Н.В., Смирнова І.П., Горбась І.М., Кваша О.О. (2002) Нераціональне харчування – ризик для здоров'я. Укр. терапевт. журн, 4(3): 26–29.
4. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування (2007) Метод. рекомендації, Київ.
5. Калинина А.М., Чазова Л.Ц., Павлова Л.И. (1996) Влияние многофакторной профилактики ишемической болезни сердца на прогноз жизни. Кардиология, с. 22–27.
6. Кваша О.О., Малацківська О.В. (2005) До проблеми вторинної профілактики артеріальної гіпертензії. Охорона здоров'я України, 3–4: 36–40.
7. Кулага Э.А. (2005) Распространенность избыточной массы тела и показатели смертности у мужчин в возрасте 40–59 лет, проживающих в Киеве (по данным проспективного исследования). Укр. кардиол. журн., 6: 106–111.
8. Малацківська О.В., Горбась І.М. (2005) Зв'язок між традиційними факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань та тривожно-депресивними станами у жінок. Укр. кардіол. журн., 2: 97–100.
9. Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. и соавт. (2004) Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Результаты программы КОМПАС. Кардиология; 1: 48–54.
10. Рацион питания и предупреждение хронических заболеваний (2003) Пример совместного консультативного совещания экспертов ВОЗ/ФАД. Женева, с. 108–126.
11. Смулевич А.Б. (2003) Депрессии при соматических и психических заболеваниях.
12. Федоров Б.М. (1990) Стресс и система кровообращения. Медицина, Москва.
13. 1999 Word Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension (1999) J. Hypertens, 17: 151–183.
14. Anderson P. et al. (1993) The risk of alcogol. Addiction, 88: 1493–1508.
15. Bobak M. (2003) Relative and absolute gender gap in allcause mortality in Europe and the contribution of smoking. Eur. J. Epidemiol., 18: 15–18.
16. CINDI dietiry guide (2000) WHO, p. 32.
17. Critchley J.A., Capewell S. (2003) Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. JAMA, 290: 86–97.
18. Diet, nutrition and prevention of chronic diseases: report of WHO study Group (1990) WHO Technical Report Series, № 724, Geneva, p. 203.
19. Doll R., Peto R., Boreham J., Sutherland J. (2004) Mortality in relation to smoking: 50 year' observations on male British doctors. BMJ, 328: 1519–1528.
20. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (2003) Eur. H. J., 24 (17): 1601–1610.
21. Ezatti M., Henley S.J., Thun M.J., Lopez A.D. (2005) Role of smoking in global and regional Cardiovascukar mortality. Circulation, 115: 489–497.
22. Ezatti M., Lopez A.D. (2004) Regional, disease specific patterns of smoking-attributable mortality in 2000. Tobacco Control., 13: 388–395.
23. Fletcher G.F., Balady G.J., Vogel R.A. (2002) 33rd Bethesda Conference: Preventive Cardiology: How Can We Do Better? JACC, 40(4): 579–651.
24. Frasure-Smith N., Lesperance F., Talajic M. (1995) Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. Circulation, 91: 999–1005.
25. Gidron Y., Davidson K. (1996) Development and preliminary testing of a brief intervention for modifying CHD-predictive hostility components. J. Behav. Med., 3: 203–220.
26. Houpkins P.H., Williams R.R. (1981) A survey of 246 suggested coronary risk factors. Atherosclerosis, 40(1): 52.
27. Jolliffe J.A., Rees K., Taylor R.S. et al. (2003) Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease (Cochrane Review). The Cochrane Library; Issue I (Oxford: Update Software).
28. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. (2002) Inflammation and atherosclerosis. Circulation, 105: 1135–1143.
29. Massie B.M. (2002) Obesity and heat failure-risk factor or mechanism? N. Engl. J. Med., 347(5): 358–359.
30. McGinnis M.J., Foege W.H. (1993) Actual causes of death in the United States. J. Am. Med. Assoc., 270: 2207–2212.
31. Myers J., Prakash M., Froelicher V. et al. (2002) Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. New Engl. J. Med., 346: 893–801.
32. Physical Activity and Health (1996) A Report of the Surgeon General. U.S. Department of Health and Human Services. Centres for Disease Control and Prevention. National Centre for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. The President's Council on Physical Fitness and Sport.
33. Radke P.W., Schunkert H. (2006) Public smoking ban: Europe on the move. Eur Heart J., 27(20): 2385–2386.
34. Scragg R., Stewart A., Jackson R. et al. (1987) Alcohol and exercise in myocardial infarction and sudden coronary death in men and women. Am. J. Epidemiol., 126: 77–85.
35. The ICD – 10 classification of mental and behavioural disorder: clinical descriptions and diagnostic guidelines (1992) Geneva. WHO.
36. Thompson G.R. (1989) A Handbook of hyperlipidaemia London, p. 236.
37. Wood D., De Backer G., Faergeman O. et al. (1998) Prevention of CHD in clinical practice. Recommendations of the second Joint Task Force of European and other Societies on coronary Prevention. Eur. Heart J., 19: 1434–1503.

ГЛАВА 2 ■ ДИСЛІПІДЕМІЇ: ДІАГНОСТИКА, ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ

О.І. Мітченко

ТЕРМІНОЛОГІЯ ЗА МКХ-10 179
КЛАСИФІКАЦІЯ ДИСЛІПІДЕМІЙ.....179
ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ДИСЛІПІДЕМІЙ.....182
ЕТІОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ ДИСЛІПІДЕМІЙ 186
КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ І ЛАБОРАТОРНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ХВОРИХ ІЗ ДИСЛІПІДЕМІЯМИ.....191
ПЕРВИННА І ВТОРИННА ПРОФІЛАКТИКА ССЗ ІЗ УРАХУВАННЯМ ВИЯВЛЕННЯ ДИСЛІПІДЕМІЙ 195
ДІАГНОСТИКА ДИСЛІПІДЕМІЙ І АЛГОРИТМ ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ ІЗ УРАХУВАННЯМ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ ССЗ.....196
ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ДИСЛІПІДЕМІЄЮ 196
СПЕЦІАЛЬНІ РОЗДІЛИ 209
СПЕЦІАЛЬНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ РІЗНИХ ГРУП НАСЕЛЕННЯ 210
ДОДАТОК 1 211
ДОДАТОК 2 212
ДОДАТОК 3 212
ЛІТЕРАТУРА.....214

ТЕРМІНОЛОГІЯ ЗА МКХ-10

Порушення ліпідного спектра крові займають провідне місце в переліку факторів ризику основних захворювань серцево-судинної системи і відповідно до існуючої МКХ 10-го перегляду вони були віднесені до IV класу захворювань, а саме «Хвороби ендокринної системи, розлади харчування і порушення обміну речовин», позначені рубрикою Е78.

Е78 Порушення обміну ліпопротеїнів та інші ліпідемії.

Виключений: сфінголіпідоз (Е75.0–Е75.3)

Е78.0 Ізольована гіперхолестеринемія

Е78.1 Ізольована гіпертригліцеридемія

Е78.2 Змішана гіперліпідемія

Виключено: церебротендинозний холестероз [Ван-Богарта — Шерера — Епштейна] (Е75.5)

Е78.3 Гіперхіломікронемія

Е78.4 Інші гіперліпідемії

Е78.5 Гіперліпідемія неуточнена

Е78.6 Недостатність ліпопротеїнів

Е78.8 Інші порушення обміну ліпопротеїнів

Е78.9 Порушення обміну ліпопротеїнів неуточнені

КЛАСИФІКАЦІЯ ДИСЛІПІДЕМІЙ

На сучасному етапі для характеристики порушень ліпідного спектра крові використовують наступну термінологію: дисліпідемія, гіперліпопротеїнемія та гіперліпідемія.

Термін ***дисліпідемія*** є найбільш широким, тому що включає підвищення рівня ліпідів і ліпопротеїнів вище оптимального значення та/або можливе зниження показників частини ліпідного спектра, а саме ЛПВЩ або альфа-ліпопротеїнів.

Термін ***гіперліпопротеїнемія*** означає будь-яке підвищення рівня ліпідів і ліпопротеїнів у плазмі крові вище оптимального рівня.

Термін ***гіперліпідемія*** — найбільш простий, тому що для його використання досить тільки визначення підвищення ліпідів крові (ХС і ТГ) вище оптимального рівня.

Для характеристики гіперліпопротеїнемій найбільш вживаною є класифікація ВООЗ (табл. 2.1).

І фенотип характеризується ізольованим підвищенням рівня ХМ. ХС і ТГ можуть бути помірно підвищені. Цей фенотип гіперліпопротеїнемії відзначають рідко і зазвичай не асоціюють із розвитком атеросклерозу. Однак ремнанти, що утворюються в процесі гідролізу ХМ, можуть бути атерогенними.

Для IIа фенотипу характерне підвищення концентрації ХС ЛПНЩ і ХС, рівень ТГ перебуває в межах норми. Цей фенотип досить розповсюджений у популяції і тісно пов'язаний із розвитком атеросклерозу коронарних судин. При спадкових порушеннях ліпідного обміну

Таблиця 2.1

Класифікація гіперліпопротеїнемій (ВООЗ) за D. Fredrickson, 1970

Фенотип	ХС плазми	ТГ	Зміни ліпопротеїнів	Атерогенність
I	Незначно підвищений	Підвищені або в нормі	↑ ХМ	Неатерогенний фенотип
IIa	Підвищений	У нормі	↑ ЛПНЩ	Висока
IIb	Підвищений	Підвищені	↑ ЛПНЩ і ЛПДНЩ	Висока
III	Підвищений	Підвищені	↑ ЛППЩ	Висока
IV	Частіше в нормі	Підвищені	↑ ЛПДНЩ	Помірна
V	Незначно підвищений	Підвищені	↑ ХМ і ЛПДНЩ	Низька

↑ — підвищення концентрації.

IIa фенотип діагностують у хворих із сімейною і полігенною гіперхолестеринемією.

При IIb фенотипі підвищені концентрації ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ. В осіб із фенотипом IIb спостерігають комбіновану гіперліпопротеїнемію, тому що підвищені концентрації ХС і ТГ. Це розповсюджений і атерогенний тип. У випадках первинної гіперліпопротеїнемії IIb фенотип відзначають частіше у хворих із сімейною комбінованою гіперліпопротеїнемією. Часто комбінована гіперліпопротеїнемія служить проявом вторинних порушень ліпідного обміну.

III фенотип проявляється підвищенням рівня ЛППЩ і, як наслідок, ХС і ТГ. Це доволі рідкісний вид порушення ліпідного обміну, часто асоціюється із фенотипом E2/2 апобілка E, при якому рецептори печінки гірше, ніж при інших фенотипах апо-E, зв'язують ЛППЩ. III фенотип зазвичай виявляють при метаболічних порушеннях, зокрема у хворих із метаболічним синдромом і цукровим діабетом. При підозрі на III фенотип істотну роль у діагностиці відіграє електрофорез сироватки крові в агарозному гелі. На електрофореграмі з'являється характерна широка бета-смуга, яка відображає високий вміст ЛППЩ у крові. У носіїв III фенотипу з вищевказаними порушеннями існує високий ризик розвитку атеросклерозу.

Для IV фенотипу характерна підвищена концентрація ЛПДНЩ і гіпертригліцеридемія. Це розповсюджений тип дисліпідемії, його виявляють у 40% хворих із порушеннями ліпідного обміну. IV фенотип може бути проявом сімейної гіпертригліцеридемії, а також частим проявом вторинних порушень ліпідного обміну. У комбінації із низькою концентрацією ХС ЛПВЩ цей фенотип характеризується високою атерогенністю.

V фенотип виявляють рідко. Характеризується він одночасним підвищенням концентрації ХМ і ЛПДНЩ, а також гіпертригліцеридемією і помірним підвищенням вмісту ХС. Зазвичай немає чіткого зв'язку між V фенотипом і розвитком атеросклерозу. Однак виражена гіпертригліцеридемія, характерна для цього фенотипу, небезпечна розвитком гострого панкреатиту.

Класифікація ВООЗ не враховує фенотип, для якого характерне вибіркове зниження ХС ЛПВЩ (гіпоальфаліпопротеїнемія). Цей фенотип частіше відзначають у чоловіків, він супроводжується ураженням коронарних і мозкових судин. Слід зазначити, що наведена класифікація не дозволяє поставити діагноз захворювання, що спричинило дисліпідемію, однак дає можливість установити ступінь її атерогенності.

Водночас у медичній літературі для оцінки рівнів ліпопротеїнів часто використовується класифікація компонентів ліпідного спектра крові, запропонована в Третій доповіді по лікуванню дисліпідемій у дорослих (Adult Treatment Panel — ATP-III) Національної освітньої програми по холестерину США (табл. 2.2).

У 2003 р. проф. М.І. Лутай запропонував Українському товариству кардіологів нову Клінічну класифікацію дисліпідемій, створену на основі рекомендацій Сінгапурського кардіологічного товариства — Clinical Practice Guidelines «Lipids» (2001) і доповнену шостим варіантом первинних дисліпідемій — ізольованим зниженням ХС ЛПВЩ (гіпоальфаліпопротеїнемією), що досить рідко діагностується.

Таблиця 2.2

Класифікація ХС ЛПНЩ, загального ХС, ХС ЛПВЩ і ТГ, мг/дл/ммоль/л

ХС ЛПНЩ	
<100 (<2,6)	Оптимальний рівень
100–129 (2,6–3,3)	Вищий оптимального
130–159 (3,4–4,0)	Гранично високий
160–189 (4,1–4,8)	Високий
⩾190 (⩾4,9)	Дуже високий
Загальний ХС	
<200 (<5,2)	Бажаний
200–239 (5,2–6,1)	Гранично високий
⩾240 (⩾6,2)	Високий
ХС ЛПВЩ	
<40 (<1,0)	Низький
⩾60 (⩾1,6)	Високий
ТГ	
<150 (<1,7)	Нормальний
150–199 (1,7–2,2)	Гранично підвищений
200–499 (2,3–4,4)	Високий
⩾500 (⩾4,5)	Дуже високий

Клінічна класифікація первинних дисліпідемій Українського наукового товариства кардіологів (Лутай М.І., 2003)

У клінічній класифікації дисліпідемій Українського наукового товариства кардіологів (2003), наведеній у табл. 2.3, рівень ліпідів крові було *рекомендовано вважати патологічним, якщо показник загального ХС ⩾6,2 ммоль/л (240 мг/дл), ХС ЛПНЩ ⩾4,1 ммоль/л (160 мг/дл) і ТГ ⩾2,3 ммоль/л (200 мг/дл).*

Діагноз дисліпідемії, гіперліпопротеїнемії та гіперліпідемії не є самостійним, а повинен бути включеним в основний клінічний діагноз серцево-судинного захворювання. Для широкого використання в клінічному діагнозі в 2007 р. запропоновано спрощений варіант класифікації дисліпідемій.

Клінічна класифікація дисліпідемій Українського наукового товариства кардіологів (2007)

1. Гіперхолестеринемія (відповідає типу IIa за D. Fredrickson).
2. Комбінована дисліпідемія (відповідає типу IIb і типу III за D. Fredrickson).
3. Гіпертригліцеридемія (відповідає типу IV за D. Fredrickson).

Слід відзначити, що останнім часом зазнали змін нормативні величини основних характеристик ліпідограми. Відповідно до третього перегляду Рекомендацій Європейського товариства кардіологів по профілактиці серцево-судинних захворювань (ССЗ) (2007) вважають опти-

Таблиця 2.3

Клінічна класифікація первинних дисліпідемій Українського наукового товариства кардіологів (2003)

Первинні дисліпідемії

Дисліпідемії	Підвищення концентрації	
	ліпопротеїнів	ліпідів у сироватці крові
1. Гіперхолестеринемія. Тип IIA - набута (полігенна) - сімейна (моногенна) гіперхолестеринемія	ЛПНЩ	ХС
2. Комбінована (змішана) дисліпідемія. Тип IIb - набута - сімейна комбінована гіперліпідемія	ЛПНЩ та ЛПДНЩ	ХС і ТГ
3. Ремнантна дисліпідемія (бета-ліпопротеїнемія) Тип III	Ремнантні частки ЛПДНЩ	ХС і ТГ
4. Гіпертригліцеридемія. Тип IV - набута - сімейна ендогенна	ЛПДНЩ	ТГ
5. Тяжка гіпертригліцеридемія - сімейна хіломікронемія а) Тип I б) Тип V	 ХМ ХМ та ЛПДНЩ	 ТГ ТГ
Ізольоване зниження рівня ХС ЛПВЩ	Зниження ХС ЛПВЩ для чоловіків <1,0 ммоль/л (40 мг/дл), для жінок <1,3 ммоль/л (50 мг/дл) за відсутності значних змін рівня ХС ЛПНЩ і ТГ Високий рівень ХС ЛПВЩ >60 мг/дл (>1,6 ммоль/л) — негативний фактор ризитку атеросклерозу та ІХС	

Продовження табл 2.3

Вторинні дисліпідемії

1. Ендокринні і метаболічні захворювання		
Цукровий діабет Тип IV, рідко V	ЛПДНЩ та рідко ХМ	ТГ
Гіпотиреоз Тип IIa, рідше IIb або III	ЛПНЩ, зниження ЛПВЩ	ХС
Синдром Іценко — Кушинга Тип IIa, IIb або IV	ЛПДНЩ та ЛПНЩ	ХС і ТГ
Подагра, тип IV	ЛПДНЩ	ТГ
2. Захворювання нирок		
Нефротичний синдром Тип IIa, IIb	ЛПДНЩ і ЛПНЩ	ХС і ТГ
ХНН Тип IV	ЛПДНЩ	ТГ
3. Інші захворювання		
Синдром холестазу Тип IIa, рідше IIb	ЛПНЩ, зниження ЛПВЩ	ХС
Емоційний стрес Тип IV	ЛПДНЩ	ТГ
4. Вплив токсичних та лікарських речовин		
Алкоголь Тип IV, рідко V	ЛПДНЩ та рідко ХМ, можливе підвищення ЛПВЩ	ТГ
Гестагени Тип IV, рідко V	ЛПДНЩ та рідко ХМ	ТГ
Тіазидні діуретики Тип IIa, IIb або IV	ЛПДНЩ і ЛПНЩ, зниження ЛПВЩ	ХС і ТГ
Блокатори β-адренорецепторів Тип IV	ЛПДНЩ та рідко ХМ, зниження ЛПВЩ	ТГ

мальними наступні рівні ліпідів і ліпопротеїнів (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Оптимальні характеристики ліпідів і ліпопротеїнів (Європейське товариство кардіологів, 2007)

Ліпідні параметри	Значення в ммоль/л	Значення в мг/дл
Загальний ХС	<5,0	<190
ХС ЛПНЩ	<3,0	<115
ХС ЛПВЩ	>1,0 (чол.) 1,3 (жін.)	>40 (чол.) 50 (жін.)
ТГ	<1,7	<150

При реалізації заходів первинної і вторинної профілактики серцево-судинних ускладнень відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2007) лікарі повинні орієнтуватися на наступні цільові рівні загального ХС і ХС ЛПНЩ:

• для загальної популяції цільовий рівень ХС у плазмі крові повинен становити <5,0 ммоль/л (190 мг/дл), а рівень ХС ЛПНЩ <3 ммоль/л (115 мг/дл);

• цільові рівні для пацієнтів з ІХС, клінічними проявами ССЗ і пацієнтів із цукровим діабетом: для загального ХС <4,5 ммоль/л (175 мг дл), при можливості <4,0 ммоль/л (155 мг/дл) і для ХС ЛПНЩ <2,5 ммоль/л (100 мг/дл), при можливості <2,0 ммоль/л (80 мг/дл).

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ДИСЛІПІДЕМІЙ

ССЗ, як і раніше, посідають перше місце в структурі смертності громадян України (63,4% у 2006 р.), причому в більшості випадків в основі їх патогенезу лежить атеросклеротичне ураження кровоносних судин, що визначає в 66,6% розвиток ІХС, а в 21,5% — цереброваскулярних захворювань. В Україні протягом 2005 р. тільки за статистикою звернень до лікаря зареєстровано більше ніж 7,9 млн пацієнтів з ІХС, серед яких особи зі стенокардією склали близько 36%.

Експериментальні, епідеміологічні і клінічні дослідження, проведені за останні 50 років, виявили тісний зв'язок між порушенням ліпідного спектра (дисліпідеміями) та розвитком атеросклерозу. За даними Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. М.Д. Стра-

жеска» АМН України в українській популяції підвищення рівня загального ХС серед населення працездатного віку спостерігається в середньому в 40–50% випадків. Проте слід зазначити, що всі епідеміологічні дослідження ліпідного спектра в популяції, що проводилися дотепер в Україні, виконані згідно з протоколом, відповідно до якого гіперхолестеринемією вважається рівень загального ХС >6,2 ммоль/л та рівень ХС ЛПНЩ >4,1 ммоль/л, а гіпертригліцеридемією — рівні ТГ крові >2,3 ммоль/л, що, безумовно, не відповідає сучасним європейським вимогам діагностики дисліпідемій і призводить до значного зниження в українських статистичних звітах відсотка пацієнтів із порушеннями ліпідного спектра крові, маскуючи відповідно від 20 до 60% хворих із цим прогностично значимим фактором ризику.

У той же час виявлений прямий кореляційний зв'язок між захворюваністю та смертністю від ІХС, з одного боку, і рівнем ХС у крові — з іншого, а гіперхолестеринемія в поєднанні з палінням, ожирінням, АГ, цукровим діабетом і віком є основним предиктором розвитку атеросклерозу та його ускладнень. Підтвердження прогностичного значення гіперхолестеринемії отримано в результаті багатоцентрових досліджень, насамперед таких як MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) і Seven Countries Study, згідно з якими у великих популяціях продемонстрований ріст абсолютних і відносних характеристик смертності від ІХС у прямій залежності від рівня загального ХС (рис. 2.1).

Визначальну роль у створенні концепції факторів ризику відіграло Фремінгемське дослідження, його підходи послужили основою для розробки концепції заходів як первинної, так і вторинної профілактики ССЗ.

Під *первинною* профілактикою слід розуміти сукупність заходів, спрямованих на попередження дії факторів ризику (у тому числі дисліпідемії), що призводять до виникнення клінічних симптомів ІХС та інших проявів атеросклерозу. Під *вторинною* профілактикою мається на увазі вся сукупність терапевтичних заходів, спрямованих на попередження ускладнень ІХС, поліпшення її клінічного перебігу та прогнозу. Такі заходи передбачають вплив на фактори ризику шляхом модифікації способу життя і застосування медикаментозного лікування.

Зниження смертності від ССЗ у розвинених країнах відзначали паралельно зі зниженням середнього рівня ХС у крові у дорослого населення. В результаті реалізації Національної освітньої програми по холестерину в США було продемонстровано, що зниження на 1% середнього рівня загального ХС у жителів країни зумовило зниження смертності від ССЗ на 2%.

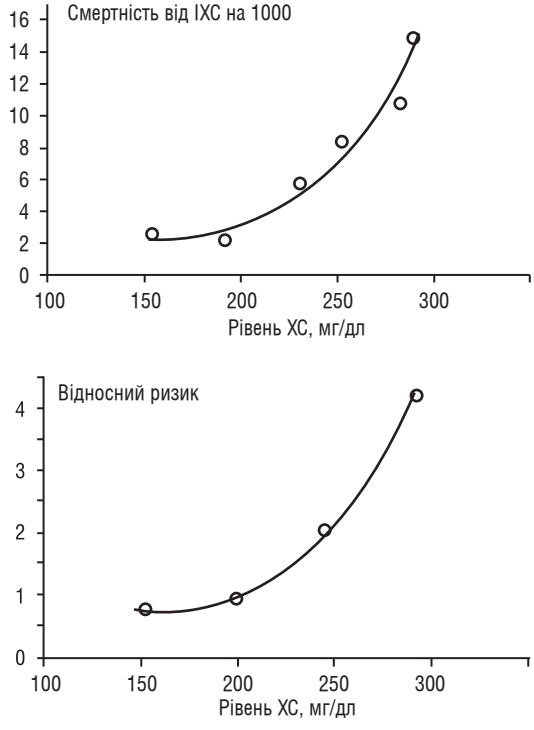


Рис. 2.1. *Показники смертності від ІХС залежно від рівня ХС (дані MRFIT, 1982)*

Дослідження останніх років показали, що поряд із гіперхолестеринемією цілий ряд інших порушень ліпідного спектра також є чинником ризику ІХС і атеросклерозу. Це стосується гіпертригліцеридемії та низького рівня ХС ЛПВЩ у плазмі крові. Головна особливість факторів ризику полягає в тому, що вони, як правило, підсилюють дію один одного, тобто за наявності двох факторів ризику ймовірність розвитку атеросклерозу збільшується не в 2, а в 3 рази і більше. Відповідно будь-яка стратегія профілактики передбачає комплексний вплив на всі фактори ризику, наявні у хворого, а інтенсивність втручання й цільові рівні показників (загального ХС, ХС ЛПНЩ, ТГ) залежать від сумарного абсолютного ризику розвитку ІХС та її ускладнень протягом певного періоду. Слід мати на увазі, що ефект від проведення профілактичних заходів у певних категорій осіб тим вищий, чим вищий абсолютний ризик розвитку ІХС. У зв'язку із цим стратифікація ризику і визначення близького та віддаленого прогнозів у конкретного пацієнта має першочергове значення для вибору методу впливу

на дисліпідемію (зміна способу життя, медикаментозне лікування).

У третій версії Рекомендацій Європейського товариства кардіологів, опублікованих у 2003 р., — «Європейські рекомендації із профілактики серцево-судинних захворювань у клінічній практиці» велика увага приділена питанням, що стосуються гіперхолестеринемії та цільових рівнів ХС залежно від категорій ризику. Серед нововведень звертає на себе увагу система оцінки ризику SCORE, графічне подання якої нагадує шкалу з кольоровими квадратами, прийняту в 1998 р. Істотна відмінність від попередніх 1-ї і 2-ї версій Рекомендацій Європейського товариства кардіологів полягає в тому, що показники ризику розраховані не за даними Фремінгемського дослідження, а на підставі аналізу 12 європейських епідеміологічних досліджень. У тому числі враховували дані найбільшого міжнародного проекту EUROASPIRE, який включав 205 178 осіб по всій Європі, серед яких зареєстровано близько 7000 смертей від ССЗ. Створено два варіанти таблиць для країн з низьким і високим рівнем ризику ССЗ, на жаль, в Україні застосовується останній варіант. Крім того, на відміну від попередньої версії Рекомендацій у якості основного прогностичного критерію виступає не ризик розвитку основних коронарних подій (нефатального ІМ або смерті від ІХС), а ймовірність тільки фатальних серцево-судинних подій, тобто смерті від будь-якого ССЗ у найближчі 10 років життя пацієнта. За величину високого ризику прийнятий показник 5% і більше. У молодих пацієнтів, крім визначення ризику на найближчі 10 років, пропонується оцінювати ризик при проекції сукупності факторів ризику на вік 60 років.

З 1995 р. Європейським товариством кардіологів реалізується Європейська програма по первинній і вторинній профілактиці серцево-судинних захворювань (Euro Heart Survey on Secondary and Primary Prevention of Coronary Heart Disease). У науковій літературі дана робота представлена двома звітними доповідями EUROASPIRE-I (EUROpean Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events), у якій підсумована робота за 1995–1996 рр., і EUROASPIRE-II за період 1999–2000 рр. Відповідно до них Україна перебуває серед країн з найбільш несприятливим профілем серцево-судинної смертності, стандартизованої на 1 тис. жителів (рис. 2.2). У процесі виконання Euro Heart Survey, а також беручи до уваги основні цілі первинної й вторинної профілактики, виконаний аналіз проведених заходів щодо модифікації способу життя (відмова від тютюнопаління, прийом збалансованої здорової їжі, достатня фізична активність), а також облік адекватності контролю інших факторів ризику, що модифікуються, (рівень АТ <140/90 мм рт. ст.; рівень загального ХС <5,0 ммоль/л (190 мг/дл); ХС ЛПНЩ <3,0 ммоль/л (115 мг/дл), а також досягнення контрольного рівня глюкози в пацієнтів із цукровим діабетом). Згідно з отриманими даними відсоток поширеності гіперхолестеринемії з рівнем ХС >5 ммоль/л (190 мг/дл) у країнах Європи досить високий і становить приблизно 58% (рис. 2.3). У цей же час в Україні офіційна епідеміологічна статистика враховує лише рівні ХС тільки >6,2 ммоль/л (240 мг/дл). Дані зміни виявлені тільки в 35% популяції, тобто показник відповідно до сучасних вимог штучно занижений.

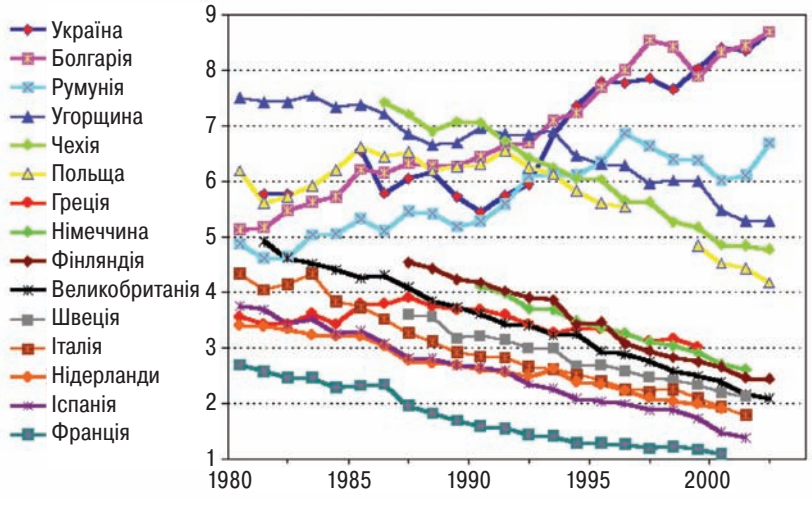


Рис. 2.2. *Серцево-судинна смертність у європейських країнах, стандартизована на 1000 мешканців за віковими та гендерними критеріями*

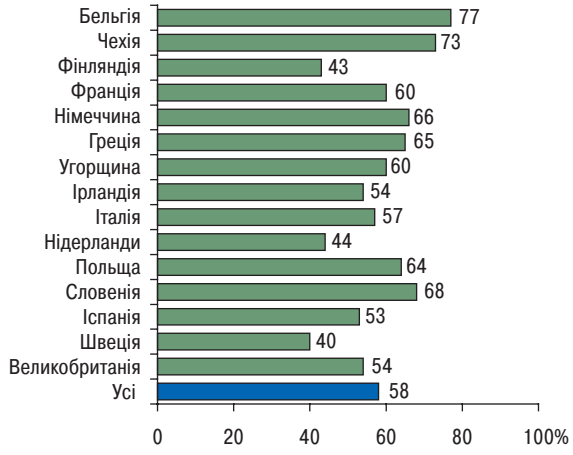


Рис. 2.3. *Поширеність гіперхолестеринемії >5 ммоль/л у різних країнах*

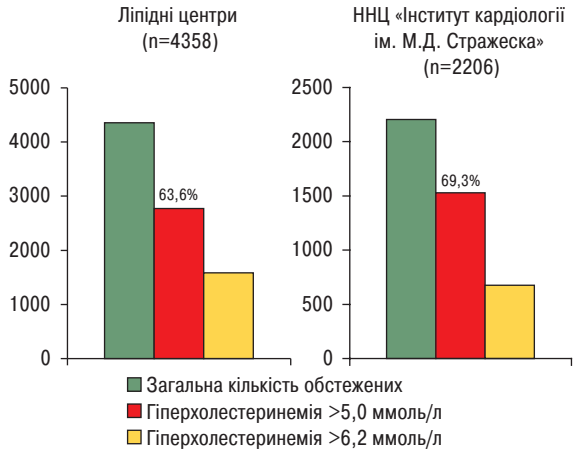


Рис. 2.4. *Виявлення гіперхолестеринемії за результатами роботи ліпідних центрів у 2004–2007 рр. (n=6564)*

За період з 2004 по 2007 р. з ініціативи Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» АМН України та Української асоціації кардіологів виконане багатоцентрове дослідження з виявлення гіперхолестеринемії, у якому проаналізована кількість пацієнтів із рівнем гіперхолестеринемії >5,0 ммоль/л (190 мг/дл) та рівнем гіперхолестеринемії >6,2 ммоль/л (240 мг/дл). У роботі взяли участь ліпідні центри на базі 19 обласних кардіодиспансерів України та експрес-лабораторія Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» АМН України. Обстежені 6564 пацієнти, що звернулися за спеціалізованою допомогою, отже, мова йде не про популяційне дослідження, а про виявлення гіперхолестеринемії у пацієнтів на прийомі у лікаря-кардіолога. За результатами обстеження всіх 6564 пацієнтів гіперхолестеринемія >5,0 ммоль/л (190 мг/дл) виявлена в 65,5%, а гіперхолестеринемія >6,2 ммоль/л (240 мг/дл) — у 28,0%, причому в 4358 обстежених за результатами роботи ліпідних центрів на базі 19 обласних кардіодиспансерів гіперхолестеринемія >5,0 ммоль/л (190 мг/дл) виявлена в 63,6%, а гіперхолестеринемія >6,2 ммоль/л (240 мг/дл) — в 27,3%, тоді як у 2206 обстежених в експрес-лабораторії на базі Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» АМН України гіперхолестеринемія >5,0 ммоль/л (190 мг/дл) виявлена в 69,3%, а гіперхолестеринемія >6,2 ммоль/л (240 мг/дл) — у 29,3%, що може свідчити про те, що в Національний науковий центр звертаються по допомогу пацієнти, які належать до більш тяжкого контингенту (рис. 2.4).

Згідно з даними EUROASPIRE-II дослідження Euro Heart Survey використання ліпідознижувальних препаратів у Європі становить у середньому 55% від потреби їхнього призначення (рис. 2.5), тоді як в Україні цей показник не перевищує 1% (рис. 2.6), що вказує на недостатнє використання такого антиатеросклеротичного потенціалу. В той же час, відповідно до звіту AHA за 2007 р., проведення медикаментозних і немедикаментозних заходів, спрямованих на нормалізацію ліпідного профілю в рамках реалізації Національної освітньої програми по ХС у США з 1971 по 2000 р., призвело до того, що поширеність серед популяції дорослого населення «високої гіперхолестеринемії» або рівня загального ХС >6,2 ммоль/л (240 мг/дл) знизилася з 30 до 18% і продовжує знижуватися (рис. 2.7). Так, уже в 2004 р. гіперхолестеринемія >6,2 ммоль/л (240 мг/дл) становила 16,8%, а поширеність гіперхолестеринемії >5,2 ммоль/л (200 мг/дл) — усього 48,4%. При цьому відзначено, що зниження на 10% рівня загального ХС призвело до зменшення на 30% усіх випадків ССЗ.

Важливою обставиною, встановленою в останніх дослідженнях, є те, що деякі ліпідознижувальні препарати, такі як статини, крім їхньої прямої дії, мають неліпідні ефекти, з чим пов'язують їх сприятливий вплив на прогноз ІХС і показники серцево-судинної смертності в осіб з нормальним рівнем ХС (CARE, HPS). Сьогодні ефективність ліпідознижувальної терапії в аспекті її сприятливої дії на ускладнення та смертність від коронарної патології доведена для широкого спектра пацієнтів при проведенні первинної (WOSCOPS, AFCAPS, ALLHAT-LLT, ASCOT-LLA, CARDS, 4D) і вторинної профілактики (4S, CARE, LIPID, HPS, IDEAL, TNT), а також у пацієнтів із гострим коронарним синдромом

(MIRACL, PROVIT-TIMI 22, A to Z). Доцільність активного впливу на дисліпідемію підтверджують недавні дослідження, що показали переваги агресивної ліпідознижувальної терапії поряд з коронарною ангіопластикою (AVERT), а також отримані останнім часом переконливі докази можливості досягнення регресу атеросклеротичних бляшок шляхом застосування агресивної ліпідознижувальної терапії (REVERSAL, 2004; ASTEROID, 2006).

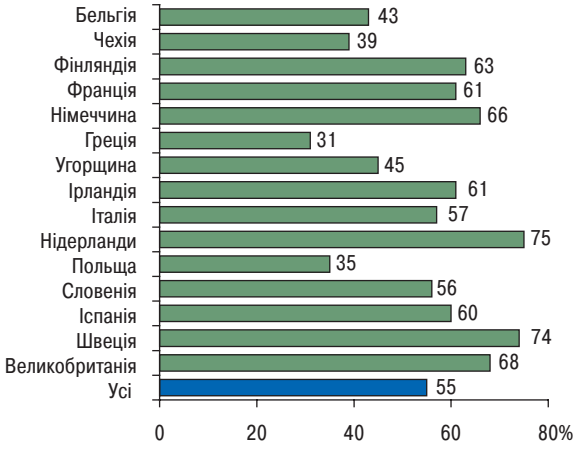


Рис. 2.5. *Застосування ліпідознижувальної терапії*

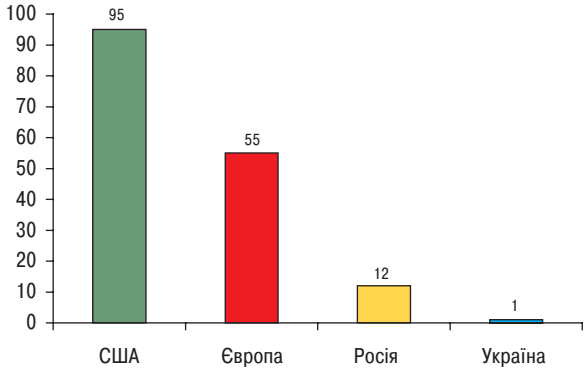


Рис. 2.6. *Частота призначення статинів пацієнтам у групах ризику*

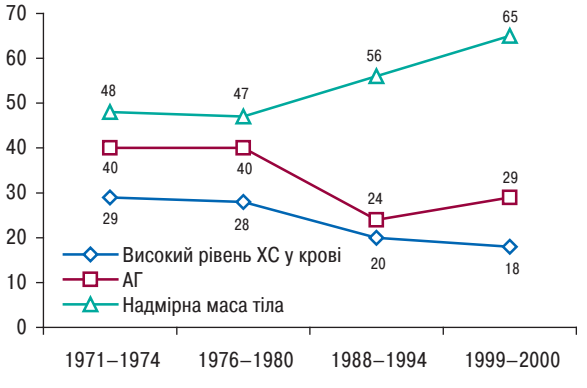


Рис. 2.7. *Динаміка поширеності ожиріння, АГ і гіперхолестеринемії в США з 1971 по 2000 р.*

Державні програми по профілактиці атеросклерозу сприяли зменшенню захворюваності й смертності від ІХС на 30–50% у більшості країн Європи й Америки. Слід визнати непереконливими твердження про те, що сучасні ліпідознижувальні засоби (статини та фібрати) коштують дорого і можуть призводити до ускладнень при тривалому застосуванні, в той час, як відомо, що лікування інфаркту або інсульту в кілька разів дорожче вартості первинної і вторинної профілактики. Недостатньо активна тактика корекції гіперхолестеринемії часто зумовлена невірною інформацією про цільові рівні атерогенних ліпопротеїнів у хворих з ІХС і перебільшенням можливих несприятливих впливів статинів на печінку при їх тривалому застосуванні. У той же час хочеться сподіватися, що проведення широкої просвітницької роботи як серед медичного персоналу, так і серед пацієнтів, адекватне проведення первинної й вторинної профілактики вплине на показники здоров'я населення України.

ЕТІОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ ДИСЛІПІДЕМІЙ

Характеристика ліпідів плазми крові

Основними ліпідами плазми крові є вільні, тобто неетерифіковані ***жирні кислоти, ТГ, фосфоліпіди та ефіри ХС.***

Більша частина жирних кислот утворюється в печінці з вуглеводних попередників. Лише лінолева кислота та продукт її метаболізму — арахідонова кислота не синтезуються в організмі і є незамінними жирними кислотами. Вільні жирні кислоти циркулюють у крові в поєднанні з альбумінами. Вони надходять у кров з їжі або з жирової тканини, де містяться у вигляді ТГ і згодом мобілізуються за допомогою ліпопротеїнліпази. Окислення вільних жирних кислот — важливе джерело енергії, зокрема в серцевому м'язі. Швидкість їхнього обміну дуже висока — щохвилини утилізується близько 20–40% кількості жирних кислот у плазмі крові. Вони відіграють важливу роль у ліпідному обміні, етерифікуючи ХС і гліцерин. Виділяють насичені жирні кислоти (пальмітинова, стеаринова), мононенасичені жирні кислоти (олеїнова) та поліненасичені жирні кислоти (лінолева, арахідонова, ейкозапентаєнова, докозагексаєнова). Насиченість залежить від числа подвійних зв'язків у складі жирних кислот. Незамінні жирні кислоти не синтезуються в організмі людини і повинні надходити в складі

харчових продуктів. Насичені жирні кислоти переважають у жирах тваринного походження, мононенасичені та поліненасичені жирні кислоти — у рослинних оліях та у риб'ячому жирі.

ТГ — це об'єднання 3 етерів жирних кислот і гліцерину, що є багатоатомним спиртом. Екзогенні або «харчові» ТГ ресинтезуються в клітинах тонкої кишки з моногліцеридів і надходять у кров у вигляді ХМ. Ендогенні ТГ синтезуються головним чином у печінці з вільних жирних кислот, звідки транспортуються з кров'ю переважно в складі ЛПДНЩ. Після прийому жирної їжі концентрація ТГ у крові швидко підвищується, але вже через 10–12 год дорівнює вихідному рівню. На сьогодні для оцінки порушення обміну ТГ запропоновані тести з харчовим навантаженням жиром (вершковим маслом, сметаною). У хворих на цукровий діабет, з метаболічним синдромом і ожирінням концентрація ТГ тривалий час (>12 год) не дорівнює вихідному рівню. Цей феномен у світовій літературі позначається терміном «постпрандіальна дисліпідемія». Хворі з постпрандіальною дисліпідемією більше схильні до розвитку атеросклерозу.

Фосфоліпіди — це складні ліпіди, що складаються із гліцерину, жирних кислот, фосфорної кислоти і азотовмісних сполук. Синтезуються майже у всіх тканинах, найбільше в печінці. Як і ХС, є складовими клітинних мембран, а в плазмі крові відіграють важливу роль у забезпеченні розчинності ліпопротеїнових часток. Їхній вміст у крові не пов'язаний із ризиком розвитку ІХС, тому при призначенні гіполіпідемічної терапії концентрація фосфоліпідів у плазмі крові, як правило, не береться до уваги.

ХС належить до групи стероїдів (як статеві гормони і жовчні кислоти), оскільки містить у своєму складі циклічні структури. ХС знаходиться в організмі у вигляді вільного стерину і його ефірів. Ефір ХС представлений сполукою ХС із однією з жирних кислот. Функції ХС зумовлені тим, що він поряд з фосфоліпідами входить до складу клітинних мембран, регулюючи їхню проникність і активність мембранних ферментів, а також є попередником деяких біологічно активних речовин (стероїдних гормонів, вітамінів групи D і жовчних кислот). ХС частково надходить із їжею в складі ХМ (20–30%), але в основному синтезується *de novo* (70–80%) в організмі людини. Здатністю синтезувати ХС володіє більшість клітин, але основний процес здійснюється в печінці, де формуються і основні метаболіти ХС — жовчні кислоти. ХС, що надійшов у просвіт тонкого кишечнику в складі жовчних кислот, піддається зворотному всмоктуванню і знову надходить у печінку (внутрішньопечінковий шлях обміну ХС). Як ми вже відзначали, ХС буває вільним і етерифікованим. Вільний ХС метаболічно активний, тоді як ефіри ХС є його формою, що транспортується і депонується. Етерифікований ХС переважає в складі кори надниркової залози, у плазмі крові, в атеросклеротичних бляшках. У складі клітинних мембран ХС перебуває у вільному стані.

У плазмі крові ХС і ТГ перебувають у поєднанні з білками, утворюючи ліпопротеїни. Ці сполуки забезпечують їх транспорт і являють собою сферичні частки різного розміру, що складаються з вільного та етерифікованого ХС, ТГ, фосфоліпідів і білків, кількість яких варіює. Усередині знаходиться гідрофобне ядро із щільно розміщених молекул ТГ і ефірів ХС. Зовні ядро вкрите шаром з фосфоліпідів, що забезпечують стабілізацію ліпопротеїнової частки в розчиненому стані, а також невеликою кількістю вільного ХС і білків — аполіпопротеїнів або апобілків. Апобілки виконують структурну й адресну функції. Завдяки високоспецифічній взаємодії між апобілками ліпопротеїнів і білками-рецепторами на клітинній мембрані здійснюється рецептор-опосередковане зв'язування ліпопротеїнів із клітинами. Полярні частини молекул апобілків, фосфоліпідів і вільного ХС створюють зовнішній, гідрофільний шар ліпопротеїнових часток, тоді як ефіри ХС і ТГ становлять їхнє гідрофобне ядро. Основними ліпопротеїнами, залежно від їхньої щільності, розмірів і складу ліпідів (табл. 2.5), а також апобілків, є ХМ, ЛПДНЩ, ЛППЩ, ЛПНЩ, ЛПВЩ.

Екзогенні ліпіди — ТГ і ХС (приблизно 100 г/добу і 1 г/добу відповідно) надходять до епітеліальних клітин кишечнику, де вони всмоктуються, інкорпоруючись у більші ліпопротеїнові частки — ХМ, найбільші за розмірами і найлегші ліпопротеїнові частки. Їхня щільність становить 0,95 г/мл. ХМ синтезуються в епітеліальних клітинах тонкого кишечнику з ліпідів екзогенного (харчового) походження; через систему лімфатичних судин ХМ надходять у грудну лімфатичну протоку і звідти в кров, де піддаються ліполізу під дією ліпопротеїнліпази плазми крові. До складу ХМ входять ТГ, у меншій кількості ефіри ХС, фосфоліпіди і апобілки. У результаті ліполізу ХМ втрачають значну частину ТГ і перетворюються в ремнанти (залишки) ХМ. Основними білками ремнант ХМ є апобілки: апо-В-48, апо-Е і апо-С. Саме завдяки апо-Е ремнанти зв'язуються з рецепторами печінки. Ізольовану гіперхіломікронемію виявляють рідко, остан-

Таблиця 2.5

Характеристика основних класів ліпопротеїнів крові

Ознака	ХМ	ЛПДНЩ	ЛППЩ	ЛПНЩ	ЛПВЩ
Фізичні властивості:					
щільність, г/мл	0,95	1,006	1,006–1,019	1,019–1,063	1,063–1,210
середній діаметр, нм	100–1000	43	27	22	9,5–6,5
електрофоретична рухливість	Не рухаються	Пре-β	β	β	α
Склад, %					
ТГ	90	65	28	10	2
ХС	5	13	38	43	18
Фосфоліпіди	4	12	20	22	30
Білок	1	10	14	25	50
Основні ліпіди ядра	ТГ їжі	Ендогенні ТГ	Етери ХС, ТГ	Етери ХС	Етери ХС
Основні апопротеїни	AI, AII, B, CI, CII, CIII	B, CI, CII, CIII, E	B, CIII, E	B	AI, AII

ня зазвичай свідчить про спадковий дефект ліпопротеїнліпази. Гіперхіломікронемія не є біохімічним маркером атеросклерозу, але супутня їй гіпертригліцеридемія може спровокувати розвиток гострого панкреатиту. Основною функцією ХМ є транспорт харчових ТГ, з яких вони складаються на 90%, і ХС через лімфу в плазму крові. Потрапляючи в капіляри жирової тканини й м'язів, ХМ взаємодіють із ліпопротеїнліпазою, що пов'язана із глікозаміногліканами на зовнішній поверхні ендотелію капілярів. У результаті гідролізу ХМ звільняють вільні жирні кислоти і моногліцериди, які надходять до адипоцитів та м'язових клітин, де метаболізуються, а ХМ перетворюються на ремнанти, відносно бідні на ТГ і багаті на етери ХС. Ремнанти захоплюються рецепторами печінки, які розпізнають апо-Е та надходять всередину гепатоцита. Таким чином, у результаті транспорту ХМ харчові ТГ доставляються в жирову тканину, а ХС — у печінку. У фізіологічних умовах ХМ присутні в крові тільки після прийому їжі, що містить жири (до 12 год), але не натще. У печінці ХС частково перетворюється на жовчні кислоти, що виділяються з жовчю в тонку кишку, де останні, виступаючи в ролі детергентів, полегшують всмоктування аліментарних жирів.

Ендогенні ліпіди, представлені ТГ, синтезованими в печінці з жирних кислот і гліцерину, разом з невеликою кількістю етерифікованого ХС виділяються в кров у складі ядра **ЛПДНЩ.** Основні структурно-функціональні білки ЛПДНЩ — апо-В-100, апо-Е і апо-С-І, С-ІІ, С-ІІІ. ЛПДНЩ в основному складаються з ендогенних ТГ і меншою мірою з ефірів ХС, тому їхній підвищений зміст у плазмі крові проявляється гіпертригліцеридемією і часто діагностується у хворих з інсуліннезалежним цукровим діабетом, гіпотиреозом, ожирінням. Гіпертригліцеридемія в поєднанні з низьким рівнем ЛПВЩ служить фактором ризику розвитку атеросклерозу. У капілярах жирової й м'язової тканини під впливом ліпопротеїнліпази відбувається гідроліз ТГ із відділенням жирних кислот, які надходять у тканини й використовуються для ресинтеза ТГ. Унаслідок цього багаті на ТГ ЛПДНЩ аналогічно ХМ перетворюються на багаті етерифіковані ХС їх *ремнанти* — **ЛППЩ**. Основні транспортні і функціональні білки ЛППЩ — апо-В-100 і апо-Е. Завдяки цим білкам ЛППЩ зв'язуються з відповідними рецепторами печінки. Щільність ЛППЩ — 1,006–1,019 г/мл. Підвищена концентрація в крові ЛППЩ визначається при гіперхолестеринемії і гіпертригліцеридемії. Досить рідко в клінічній практиці відзначають ізольоване підвищення ЛППЩ, яке пов'язане зі спадковим дефектом печінкової ліпопротеїнліпази і супроводжується прогресуючим атеросклерозом. У нормі ЛППЩ частково катаболізуються в печінці шляхом рецептор-опосередкованого ендоцитозу з розпізнаванням апо-Е і апо-В, частково за допомогою печінкової ліпази перетворюються на ЛПНЩ у результаті вилучення з них більшої частини ТГ зі збільшенням відносного вмісту ефірів ХС. При цьому губиться більша частина апопротеїнів.

Ядро новоствореного **ЛПНЩ** складається переважно з етерів ХС, а оболонка містить тільки апо-В-100 і апо-Е. Оскільки в цих ліпопротеїнах міститься всього 70% ХС плазми крові, їхньою основною функцією є транспорт ХС до позапечінкових клітин організму. Підвищений вміст у плазмі крові ЛПНЩ чітко пов'язаний із розвитком атеросклерозу коронарних, сонних артерій і периферичних судин.

Однак для того, щоб ЛПНЩ стали атерогенними, вони повинні модифікуватися. Причиною модифікації найчастіше служить процес перекисного окислювання ЛПНЩ. Окислені ЛПНЩ змінюють свої властивості у двох напрямках: спочатку підвищується їхня взаємодія з рецепторами печінки, потім вони стають активними хемоаттрактантами (подразниками) для моноцитів. Активовані моноцити крові проникають у субендотеліальний простір судин, перетворюючись у макрофаги, які фагоцитують модифіковані ЛПНЩ і перетворюються на «пінисті» клітини, тобто клітини, переповнені етерами ХС. Активовані макрофаги і «пінисті» клітини вивільняють біологічно активні речовини: фактори росту, протизапальні цитокіни, молекули адгезії. У результаті значно підсилюються процеси проникності ендотелію і росту атеросклеротичної бляшки, що в підсумку веде до звуження просвіту судини і/або розриву покришки бляшки з утворенням внутрішньосудинного тромбу. Саме ХС ЛПНЩ, з огляду на його важливу роль у формуванні атеросклеротичної бляшки, представляє головну мішень гіполіпідемічної терапії.

Катаболізм ЛПНЩ здійснюється трьома шляхами: метаболізацією позапечінковими паренхіматозними клітинами (основний шлях), системою фагоцитуючих клітин (клітинами-скевенджерами або «сміттярами») і печінкою. У лізосомах периферійних клітин із ЛПНЩ вивільняється вільний ХС, що за механізмом зворотного зв'язку регулює синтез ХС усередині клітини шляхом інгібування ферменту ГМГ-КоА-редуктази. Цей фермент каталізує перетворення ГМГ-КоА на мевалонову кислоту — ключовий момент синтезу ХС. Клітини-скевенджери поглинають тільки модифіковані ЛПНЩ, які змінили свої властивості внаслідок процесу вільнорадикального окислення ліпідів і перетворюються на вищевказані «пінисті» клітини.

Надлишок ХС у складі ЛПНЩ надходить у печінку, взаємодіючи зі специфічними клітинними рецепторами, де він використовується для утворення жовчних кислот. У патологічних умовах атерогенні ліпопротеїни, багаті на ХС (ЛПНЩ, ЛППЩ, ЛПДНЩ), ініціюють механізми формування атеросклеротичної бляшки в артеріальній стінці.

ЛПВЩ прийнято вважати антиатерогенним фактором. Низькі концентрації ХС ЛПВЩ можуть бути пов'язані не тільки з раннім розвитком атеросклерозу, але також з погіршенням прогнозу для осіб, що мають ССЗ. Негативні ефекти низького вмісту ХС ЛПВЩ залежать від безлічі медико-соціальних причин і тісно пов'язані із загальним ризиком ССЗ в урбанізованих суспільствах, де люди курять, ведуть малорухливий спосіб життя, вживають велику кількість продуктів тваринного походження. Низькі концентрації ЛПВЩ метаболічно пов'язані із високими концентраціями ЛППЩ і ЛПДНЩ. Експерименти на тваринах продемонстрували антиатерогенну активність ЛПВЩ. Участь ХС ЛПВЩ у транспорті ХС від інших органів до печінки або «зворотний транспорт ХС» — основний механізм, завдяки якому ХС ЛПВЩ може захистити стінку артерії. Існують також численні механізми, що пояснюють його прямий захисний ефект: стимуляція простацикліну, блокада синтезу фактора активації тромбоцитів в ендотеліальних клітинах, стимуляція антиоксидантної активності, інгібування адгезії моноцитів на ендотеліальних клітинах на ранніх стадіях атеросклеротичного процесу та ін. Як і для ТГ, не визначені точні цільові рівні, до яких слід підвищувати концентрацію ХС ЛПВЩ. Однак ХС ЛПВЩ <1 ммоль/л (40 мг/дл) у чоловіків і <1,2 ммоль/л (46 мг/дл) у жінок вважають маркером підвищеного серцево-судинного ризику. При виявленні цього лікар повинен звернути увагу пацієнта на необхідність зміни способу життя, зниження високого рівня ХС ЛПНЩ і нормалізації АТ.

Комбінацію помірно підвищеного рівня ТГ і низьких концентрацій ХС ЛПВЩ зазвичай спостерігають у пацієнтів з ранньою маніфестацією атеросклеротичного ураження. Виділяють так звану атерогенну дисліпідемію або атерогенну тріаду, яка включає підвищення сумарної концентрації ХС ЛППЩ і ХС ЛПДНЩ, наявність маленьких щільних часток ХС ЛПНЩ і низьку концентрацію ХС ЛПВЩ. Комбінація високого рівня ТГ і низького рівня ХС ЛПВЩ характерна не тільки для пацієнтів із цукровим діабетом II типу, але також і для пацієнтів з абдомінальним ожирінням і асоціюється з високим ризиком серцево-судинної патології.

Надлишок вільного ХС, що накопичився в периферичних клітинах, ЛПВЩ видаляють шляхом зв'язування апо-А зі специфічними рецепторами. «Навантажені» ХС ЛПВЩ частково транспортують його назад із тканин у печінку, де він катаболізується із утворенням жовчних кислот, частково передають ХС ЛПДНЩ, у результаті чого останні перетворюються на ЛППЩ, а потім на ЛПНЩ. У такий спосіб замикається коло перетворень ХС. Виділяють два підкласи ЛПВЩ:

ЛПВЩ-2 і ЛПВЩ-3. ЛПВЩ-3 мають дискоїдну форму і саме вони починають активне захоплювання ХС із периферичних клітин і макрофагів, перетворюючи на ЛПВЩ-2 сферичні частки, багаті на етери ХС і фосфоліпіди. Апобілки апо-А1 і апо-А2 являють собою основні білки ЛПВЩ, за допомогою яких останні зв'язуються з рецепторами печінки і клітинами судинної стінки. Рівень ХС ЛПВЩ у плазмі крові перебуває у зворотній залежності від розвитку атеросклерозу: чим нижчий вміст ХС ЛПВЩ, тим вища ймовірність розвитку атеросклерозу.

Гіпертригліцеридемія також пов'язана із ризиком розвитку атеросклерозу, але цей зв'язок не настільки важливий, як при гіперхолестеринемії, і продовжує обговорюватися клініцистами. Метааналіз 17 популяційних досліджень, що включають >46 000 чоловіків і >10 000 жінок, показав, що ризик ССЗ зростав з підвищенням рівня гіпертригліцеридемії, але був більш тісно пов'язаний з помірною, ніж з тяжкою гіпертригліцеридемією. Це пояснюється тим, що перша відбувається шляхом накопичення в плазмі ХС ЛППЩ і маленьких часток ХС ЛПДНЩ, тоді як остання зумовлена накопиченням великої кількості ХС ЛПДНЩ і ХМ.

Зв'язок гіпертригліцеридемії з атеросклерозом на сьогодні пояснюють трьома патогенетичними механізмами:

1. Подібно ХС ЛПВЩ деякі багаті на ТГ ліпопротеїни можуть проникати в стінку артерії, де згодом накопичуються, спричиняючи атерогенну дію. Це стосується маленьких часток ХС ЛПДНЩ і ХС ЛППЩ.

2. Метаболізм багатих на ТГ ліпопротеїнів тісно пов'язаний із метаболізмом атерогенних ХС ЛПНЩ і ХС ЛППЩ. Маленькі щільні ЛПНЩ з'являються в плазмі крові при концентрації ТГ >1,4 ммоль/л. Високі концентрації ТГ зазвичай спостерігаються в осіб з низькими концентраціями антиатерогенних ЛПВЩ.

3. Гіпертригліцеридемія часто поєднується з іншими факторами ризику ССЗ, і таке сполучення може потенціювати ранній початок хвороби. Перелік цих факторів включає метаболічний синдром, цукровий діабет II типу, АГ, низьку фізичну активність, ожиріння, низьке споживання фруктів і овочів і т.д. При цьому рівні ТГ >1,7 ммоль/л (150 мг/дл) вважають маркером підвищеного серцево-судинного ризику, однак концентрація ТГ <1,7 ммоль/л не розглядається як цільовий рівень терапії.

Серцево-судинний ризик опосередкований також, як зазначалося, концентрацією білкових компонентів ліпопротеїнів — **апопротеїнів.** На сьогодні обговорюється роль 5 класів аполіпопротеїнів — А, В, С, Д та Е. Аполіпопротеїни або апопротеїни виконують три основні функції: 1) взаємодіють із фосфоліпідами, допомагають солюбілізувати ефіри ХС і ТГ; 2) регулюють взаємодію ліпідів з ферментами — ліпопротеїнліпазою; 3) забезпечують зв'язування ліпопротеїнів зі специфічними рецепторами клітинної мембрани в місцях їхньої взаємодії. Так, апопротеїн А (апо-А) — головний компонент білка ЛПВЩ. Низькі концентрації його субчастки апо-А1, подібно до низьких концентрацій ХС ЛПВЩ, пов'язані із погіршенням прогнозу ССЗ.

На противагу цьому апопротеїн В (апо-В) — головний компонент білка ЛПНЩ, ЛППЩ, ЛПДНЩ і ХМ. Однак ХМ зазвичай не присутні в плазмі крові натще, і майже весь апо-В перебуває в атерогенних ліпопротеїнах. Концентрація апо-В може бути маркером атерогенності ліпопротеїнів плазми крові, особливо у пацієнтів із гіпертригліцеридемією і в осіб з нормальними концентраціями ХС ЛПНЩ, тому що відзначено, що рівні апо-В >150 мг/дл тісно пов'язані із підвищеним серцево-судинним ризиком.

Велике значення для розуміння патогенезу і лікування хворих із первинними гіпертригліцеридеміями послужило відкриття особливостей метаболізму аполіпопротеїну Е (апо-Е) і мутацій гена ліпопротеїнової ліпази. Апо-Е є одним із ключових регуляторів рівня ліпідів у плазмі крові. Активність апо-Е-рецепторів печінки, зокрема, визначає ступінь катаболізму багатих на ТГ часток або ремнантів ЛПДНЩ і ЛППЩ. Велике клінічне значення в ліпідному обміні відіграють різні ізоформи апо-Е. Ізоформа апо-Е3 вважається «нормальною». Навпаки, гомозиготність по аллелі апо-Е2/апо-Е2 є причиною розвитку рідкісного типу гіперліпідемії — III типу.

Описано також участь у процесах атерогенезу ліпопротеїну (а), що за фізико-хімічними властивостями подібний до ЛПНЩ, але на додаток має апо-а (читати як «ей» маленьке) і в свою чергу має структурну спорідненість із молекулою плазміногену. Ліпопротеїн (а) має атерогенні і тромбогенні властивості, підвищення його рівня в плазмі крові >30 мг/дл тісно корелює з розвитком і прогресуванням атеросклерозу коронарних і сонних артерій. Ліпопротеїн (а) — це атерогенна ліпопротеїнова частка із щільністю 1,051–1,082 г/мл, із середнім діаметром 26 нм, подібна до ЛПНЩ; основ-

ною відмінністю між ними служить наявність у складі ліпопротеїну (а) молекули унікального апобілка апо-А, ковалентно пов'язаного з молекулою апо-В-100. Показано, що первинна структура активних ділянок апо-А має 98% гомології з молекулою плазміногену. Ця структурна подібність забезпечує участь ліпопротеїну (а) у процесах атеротромбогенезу шляхом прикріплення тромбу на ділянках судинної стінки, багатих на ліпопротеїн (а). Концентрація ліпопротеїну (а) у крові людини прямо залежить від ступеня атеросклеротичного ураження коронарних, сонних і периферичних артерій. Зараз ліпопротеїн (а) розглядають як незалежний біохімічний маркер атеросклерозу.

Ступінь атерогенності ліпопротеїнів залежить не тільки від їх концентрації, але й від їхнього розміру. Найменшими з ліпопротеїнів є ЛПВЩ, вони легко можуть проникати в стінку артерії та залишати її, не спричиняючи атеросклерозу. У той же час ЛПНЩ, ЛППЩ і маленькі ЛПДНЩ мають також невеликі розміри, що дозволяє їм проникнути в стінку артерії, але при цьому, будучи модифікованими в результаті окислення, вони можуть там затримуватися і поступово ініціювати атеросклеротичний процес. Найбільші ліпопротеїни ХМ і великі ЛПДНЩ власно не є атерогенними, однак високі концентрації цих великих багатих на ТГ ліпопротеїнів можуть спричиняти захворювання підшлункової залози.

Встановлено, що більшість ХС у плазмі крові зазвичай перебуває у вигляді ХС ЛПНЩ. За останні 25 років можна визначити кілька ключових досягнень серед досліджень обміну ліпідів, які так чи інакше вплинули на клінічну практику. Одне з них — це відкриття Мішелем Брауном і Джозефом Гольдштейном механізму генетичних порушень при спадковій гіперхолестеринемії. Розшифровка його у вигляді дефекту рецепторів до ЛПНЩ стала основою для присудження цим видатним вченим Нобелівської премії в 1985 р. і дала ключ до розуміння механізму атерогенності ліпопротеїнів.

Виявлений позитивний зв'язок між рівнем загального ХС, а також ХС ЛПНЩ і ризиком ССЗ. Це стосується як пацієнтів без кардіальної патології, так і пацієнтів з установленою коронарною хворобою; чоловіків і жінок, хоча загальний рівень ризику в жінок нижчий; поширюється на всі вікові групи. У той же час загальний серцево-судинний ризик, відповідно до Рекомендацій Європейського товариства кардіологів, залежить не тільки від рівня ХС, але й від цілого ряду інших факторів ризику: віку, статі, тютюнопаління та АГ. Гіпертригліцеридемія, низький рівень ХС ЛПВЩ і цукровий діабет значно погіршують ефекти ХС ЛПНЩ навіть при помірно підвищених їхніх концентраціях. Разом з тим ІХС виявляють досить рідко в популяціях з рівнем загального ХС <3–4 ммоль/л (115–155 мг/дл), навіть за наявності інших факторів ризику. Навпаки, ІХС неминуча в пацієнтів, яким не проводилася терапія, з важкими формами сімейної гіперхолестеринемії навіть за відсутності інших факторів ризику, що підтверджує провідну роль дисліпідемій в атерогенезі. ХС ЛПНЩ може бути значно підвищеним у пацієнтів зі звичайною формою гетерозиготної сімейної гіперхолестеринемії [7–12 ммоль/л (270–465 мг/дл)] і дуже високим при рідкісній гомозиготній формі [12–20 ммоль/л (465–770 мг/дл)].

Подібно до інших класів ЛПНЩ неоднорідні. Найбільш атерогенні маленькі, щільні ЛПНЩ. Вони з'являються в плазмі крові при концентрації ТГ >1,4 ммоль/л і пов'язані з раннім розвитком ІХС в осіб молодого віку. Атерогенність ХС ЛПНЩ підтверджена результатами епідеміологічних і клінічних досліджень по ангіографічних або клінічних кінцевих точках. Зниження ХС ЛПНЩ повинне бути основним завданням як первинної, так і вторинної профілактики.

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ І ЛАБОРАТОРНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ХВОРИХ ІЗ ДИСЛІПІДЕМІЯМИ

Зовнішні прояви дисліпідемії

У більшості хворих з помірною дисліпідемією зовнішні ознаки порушень ліпідного обміну відсутні. Поява зовнішніх ознак порушення ліпідного обміну у вигляді ксантелазм на повіках (рис. 2.8), ліпоїдної дуги рогівки, туберозних і сухожильних ксантом на ділянках шкіри кистей рук, ліктьових і колінних суглобів (рис. 2.9), ахіллових сухожиль частіше відзначають у хворих із сімейною гіперхолестеринемією або іншими спадковими порушеннями ліпідного обміну. Жовтувате забарвлення долоневого малюнка характерне для хворих з гіперліпідемією III типу (рис. 2.10), а еруптивні ксантоми, розсіяні по всьому тілу, типові для хворих із комбінованою дисліпідемією.

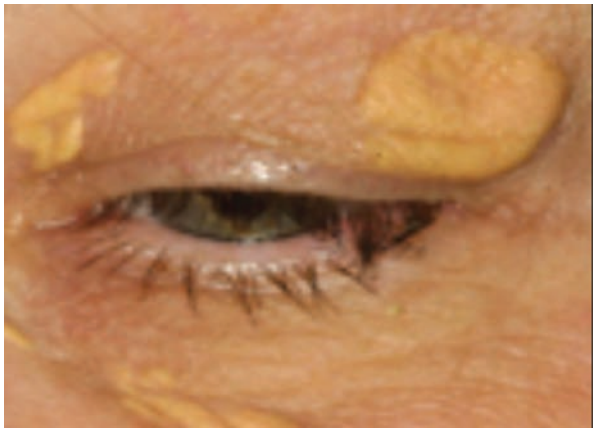


Рис. 2.8. *Ксантелазми повік у хворого з гіперхолестеринемією (Мітченко О.І., Романов В.Ю., 2004. Відділ дисліпідемій Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска»)*

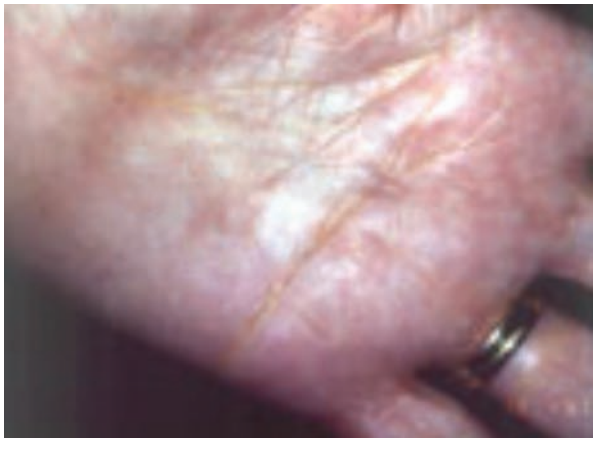


Рис. 2.9. *Еруптивно-туберозні ксантоми ліктьового суглоба при сімейній комбінованій дисліпідемії (Мітченко О.І., Романов В.Ю., 2003)*

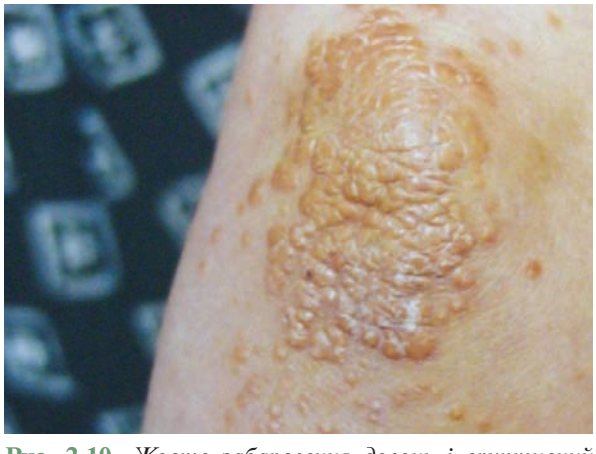


Рис. 2.10. *Жовте забарвлення долонь і еруптивний ксантоматоз у хворої з III типом гіперліпідемії (Мітченко О.І., Романов В.Ю., 2008)*

Виявлення супутніх факторів ризику ССЗ

Під час обстеження пацієнта важливо виявити супутні, неліпідні фактори ризику. Сполучення декількох факторів ризику істотно збільшує небезпеку розвитку основних серцево-судинних ускладнень у хворих з дисліпідеміями. Виділяють фактори ризику, що модифікуються, та ті, що не модифікуються. До перших належать тютюнопаління, АГ, надмірна маса тіла, низька фізична активність. Факторами ризику, що не модифікуються, є вік пацієнта, стать, обтяжена спадковість, тобто розвиток клінічних проявів ІХС серед найближчих родичів у чоловіків <55 років, у жінок <65 років. Цукровий діабет II типу розглядається як еквівалент ІХС, тобто захворювання, при якому ризик розвитку судинних ускладнень надзвичайно високий (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

Основні фактори ризику розвитку й прогресування ІХС

Вік	Чоловіки >45 років Жінки >55 років або з ранньою менопаузою
Ранній початок ІХС у найближчих родичів	ІМ або раптова смерть у чоловіків <55 років, у жінок <65 років
Тютюнопаління	Незалежно від кількості
АГ	АТ >140/90 мм рт. ст. або проведення антигіпертензивної терапії
Гіперхолестеринемія	Загальний ХС >5 ммоль/л (200 мг/дл); ХС ЛПНЩ >3,0 ммоль/л (115 мг/дл)
Гіпертригліцеридемія	ТГ >1,7 ммоль/л (150 мг/дл)
Низький рівень ХС ЛПВЩ	У чоловіків <1 ммоль/л (40 мг/дл); у жінок <1,2 ммоль/л (46 мг/дл)
Цукровий діабет	Глюкоза крові натще >7,0 ммоль/л (125 мг/дл)
Абдомінальне ожиріння	Об'єм талії: у чоловіків >102 см, у жінок >88 см (ATP-III, 2001); або в чоловіків >94 см, у жінок >80 см (IDF, 2005)

Лабораторне визначення ліпідного спектра крові

Беручи до уваги необхідність моніторування рівнів ліпопротеїнів у клінічній практиці, слід користуватися лабораторною діагностикою, яка дозволяє виділити групи ризику. Існуючі методи визначення ліпопротеїнів враховують головним чином ті або інші фізико-хімічні характеристики, які дозволяють ідентифікувати окремі їх класи, що мають певний склад і специфічні шляхи метаболізму. При прямому їх визначенні в клініко-лабораторній практиці

застосовують дві методики. Одна з них заснована на особливостях, що виявляються при проведенні електрофорезу, згідно з якими розрізняють ХМ, які залишаються на старті; пре-β-ліпопротеїни, β-ліпопротеїни, що займають проміжне положення, та α-ліпопротеїни як найбільш рухливі фракції. Інша методика враховує характер поділу ліпопротеїнів при ультрацентрифугуванні. Відповідно до цієї методики залежно від питомої щільності виділяють ХМ як найлегші частки, а наступні — як ЛПДНЩ, ЛПНЩ і ЛПВЩ. Між ліпопротеїнами, які ідентифікуються зазначеними методами, існує певна аналогія, тобто пре-β-ліпопротеїни, β-ліпопротеїни і α-ліпопротеїни відповідають ЛПДНЩ, ЛПНЩ і ЛПВЩ.

Разом з тим найчастіше лабораторним шляхом визначаються тільки три складові ліпідного спектра, а саме ХС, ТГ і ХС ЛПВЩ. Прогностично значимий ХС ЛПНЩ у цій ситуації обчислюють за формулою Friedewald*:

• у ммоль/л: ХС ЛПНЩ = загальний ХС — ХС ЛПВЩ — (0,45 · рівень ТГ);

• у мг/дл: ХС ЛПНЩ = загальний ХС — ХС ЛПВЩ — (0,2 · рівень ТГ).

Для запобігання виникнення похибок у «Європейських рекомендаціях із профілактики серцево-судинних захворювань у клінічній практиці» рекомендовано визначати **ХС не-ЛПВЩ** натще. Цей ХС знаходиться в ЛПНЩ, ЛППЩ, ЛПДНЩ. Розрахований шляхом простого вирахування ХС ЛПВЩ із загального ХС ХС не-ЛПВЩ, на відміну від ХС ЛПНЩ, не вимагає умови, щоб рівень ТГ був <5 ммоль/л. Цей показник подібно до апо-В визначає ступінь атерогенності ліпопротеїнів у плазмі і є більше доступним, ніж визначення апо-В. Лікарі, що використовують ХС не-ЛПВЩ для оцінки ризику ССЗ своїх пацієнтів, повинні розглядати його рівень <4 ммоль/л (150 мг/дл) як цільовий.

Визначення декількох змінних плазмових ліпопротеїнів, з одного боку, уточнює, але з іншого — ускладнює оцінку серцево-судинного ризику. Як приклад можна навести обчислення співвідношення загального ХС або ХС ЛПНЩ до ХС ЛПВЩ. Разом з тим слід вказати, що визначення загального ХС, а не ХС ЛПНЩ для визначення ризику ССЗ у наших умовах важливіше, оскільки, як випливає з формули Friedewald, помилка, допущена при вимірюванні ХС ЛПВЩ або ТГ, торкнеться обчислення прогностично значимого ХС ЛПНЩ. Для цієї цілі більш перспективно для оцінки ризику використовувати відношення загального ХС до ХС ЛПВЩ. Відношення загального ХС до ХС ЛПВЩ >5 вказує на підвищений ризик ССЗ, що особливо важливо при оптимальних і граничних концентраціях загального ХС — 5–6,5 ммоль/л (190–250 мг/дл). Значення визначення відношення загального ХС до ХС ЛПВЩ як індикатора ризику ССЗ засноване на ідеї щодо близьких фізіологічних співвідношень між ЛПНЩ і ЛПВЩ і на концепції балансу між «прямим» і «зворотним» транспортом ХС.

*Обчислення дійсне тільки, якщо концентрації ТГ <4,5 ммоль/л (400 мг/дл). Помилка у визначенні ХС ЛПВЩ або у визначенні ТГ у пацієнтів, що порушили дієтичні рекомендації перед здачею крові, неухильно може викликати помилку в обчисленні найбільш прогностично значимого ХС ЛПНЩ!

Необхідно також враховувати, що дисліпідемія може бути вторинною відносно інших станів, і по очевидних причинах вони повинні бути усунуті перед початком дієти й особливо медикаментозної терапії. Вони включають зловживання алкоголем, цукровий діабет, гіпотиреоз, хвороби печінки і нирок і прийом деяких лікарських засобів. Виключення вимагає клінічної оцінки і проведення деяких клінічних тестів у вигляді визначення тиреотропного гормону, АлАТ, ГГТ, альбуміну, глюкози, рівня глікозильованого гемоглобіну і креатиніну в плазмі крові; визначення середнього змісту еритроцитів, глюкози і білка в сечі. Пацієнти, у яких передбачається генетичне захворювання типу сімейної гіперхолестеринемії, повинні консультуватися з фахівцями, включаючи встановлення молекулярного генетичного діагнозу.

Визначення ризику загальної серцево-судинної смертності з використанням системи SCORE

Пацієнти із установленими ССЗ є групою високого ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. Таким пацієнтам необхідні заходи щодо модифікації способу життя, за наявності показань — призначення медикаментозної терапії. У групах із безсимптомним перебігом, тобто у відносно «здорових» пацієнтів, профілактичні заходи необхідно проводити відповідно до рівня загального ризику розвитку ССЗ. Запропоновано різні моделі для підрахунку ризику ССЗ у пацієнтів із безсимптомним перебігом. Ці моделі використовують мультифакторіальний аналіз різних комбінацій факторів ризику в популяціях для визначення подальшого прогнозу.

На сучасному етапі пропонується використовувати модель визначення загального ризику, що грунтується на системі SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation — Систематична оцінка коронарного ризику), вперше представлену в Рекомендаціях Європейського товариства кардіологів у 2003 р. Існують деякі відмінності від попередніх варіантів підрахунку. Система SCORE базується на даних

ряду останніх проспективних європейських багатоцентрових досліджень і враховує всі варіанти фатальних атеросклеротичних кінцевих точок, тобто фатальних серцево-судинних подій за 10-річний період. У системі SCORE використані наступні фактори ризику: стать, вік, тютюнопаління, САТ, загальний ХС або співвідношення ХС і ЛПВЩ. Критерієм високого ризику був визначений ризик ⩾5%, на відміну від попереднього ⩾20% у діаграмах з використанням комплексної коронарної крапки.

Практикуючі лікарі повинні використовувати визначення загального ризику ССЗ із метою інтенсифікації профілактичних заходів, тобто при необхідності рекомендувати дієтичні заходи, індивідуалізувати фізичну активність, призначати або коригувати медикаментозну терапію, адаптувати дозування препаратів або їхніх комбінацій для контролю над факторами ризику.

Загальний серцево-судинний ризик може бути легко підрахований з використанням діаграми (рис. 2.11), де практикуючим лікарям і пацієнтам запропоноване використання системи SCORE для визначення загального серцево-судинного ризику і шляхів його зниження (як шляхом модифікації способу життя, так і медикаментозною терапією) відповідно до доведеної ефективності і безпеки (ґрунтуючись на даних багатоцентрових досліджень).

Система SCORE дозволяє визначити загальний прогнозований серцево-судинний ризик до 60-літнього віку. Визначення цього ризику особливо важливо для довгострокового прогнозу у пацієнтів молодого віку (20–30 років) при низькому абсолютному ризику, але вже з несприятливим профілем факторів ризику. Це дозволяє віднести таких пацієнтів до категорії більш високого ризику, що з віком буде підвищуватися.

До категорій високого загального ризику розвитку фатальних серцево-судинних подій належать:

1. *Пацієнти із встановленим ССЗ* (хворі з будь-якими клінічними проявами ІХС, периферич-

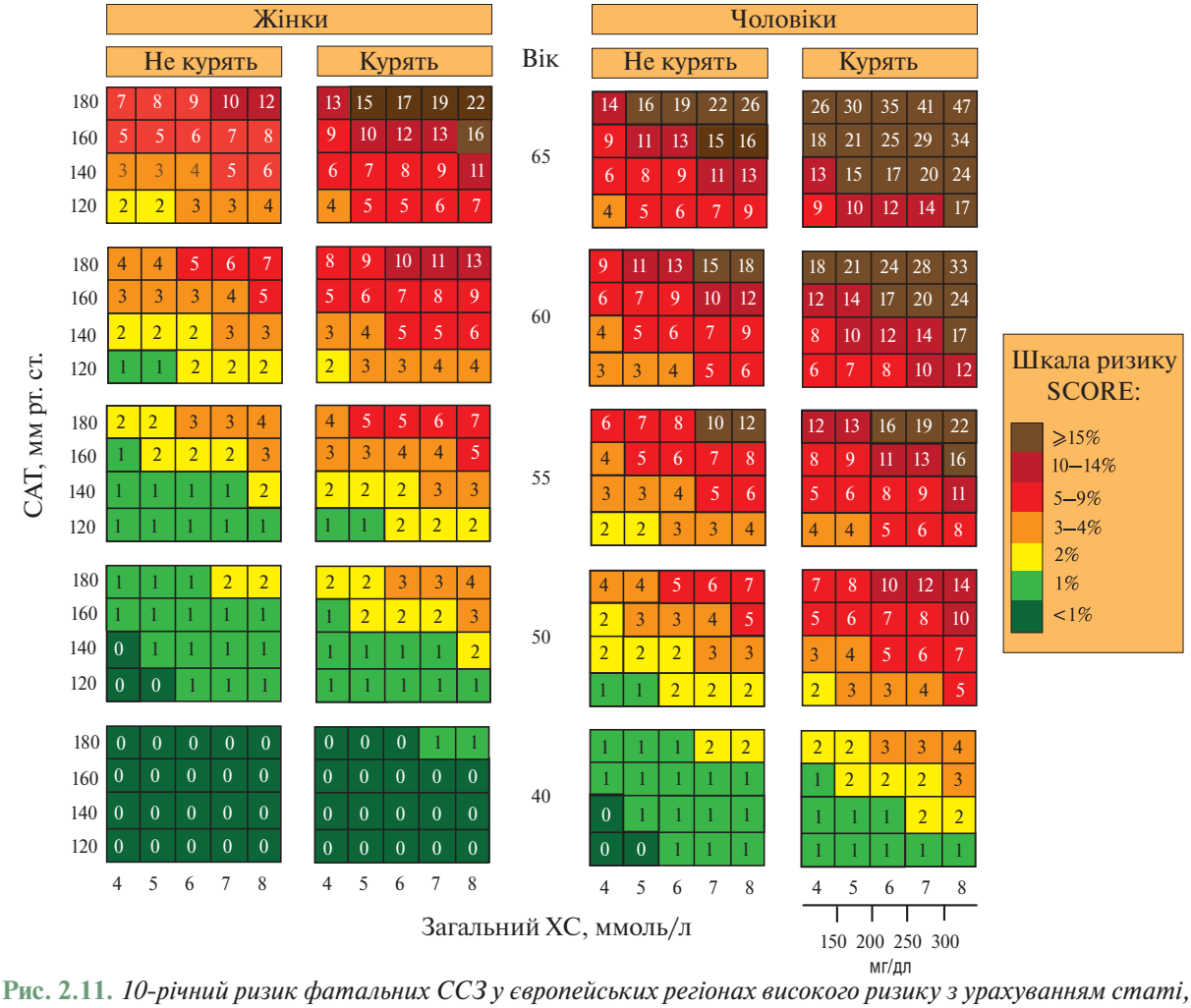


Рис. 2.11. *10-річний ризик фатальних ССЗ у європейських регіонах високого ризику з урахуванням статі, віку, САТ, загального ХС і тютюнопаління*

ним атеросклерозом, атеросклерозом мозкових артерій, аневризмою черевного відділу аорти).

2. *Пацієнти з безсимптомним перебігом, що мають*

2.1. Множинні фактори ризику, що визначають 10-літній ризик ⩾5% у цей момент і до досягнення 60-літнього віку.

2.2. Значно підвищені рівні одного фактора ризику: загального ХС >8 ммоль/л (320 мг/дл); ХС ЛПНЩ >6 ммоль/л (240 мг/дл); АТ >180/110 мм рт. ст.

2.3. Цукровий діабет II типу або діабет I типу з мікроальбумінурією.

3. *Найближчі родичі хворих з раннім початком ССЗ:* у чоловіків віком до 55 років, у жінок — 65 років.

Інструкція з використання діаграми. Для оцінки персонального 10-літнього ризику кардіоваскулярної смерті необхідно знайти відповідне місце в таблиці з урахуванням статі, віку, статусу курця. Знаходять місце в таблиці з найбільш близьким значенням САТ (мм рт. ст.) і загального ХС (ммоль/л або мг/дл).

Оцінка факторів ризику у віковому аспекті визначається у верхній частині таблиці. Це може бути корисним для дачі рекомендацій людям молодого віку. Осіб з низьким рівнем ризику слід інформувати про необхідність підтримувати цей низький рівень ризику надалі. Максимальну увага необхідно приділяти особам середнього віку, що мають ризик ⩾5%. Для визначення відносного персонального ризику порівнюють отримані результати з параметрами, що відповідають пацієнтам, які не курять, того ж віку і статі, з рівнем АТ <140/90 мм рт. ст. і загальним ХС <5 ммоль/л (200 мг/дл). Діаграму можна використовувати для порівняльної оцінки переходу з однієї категорії ризику в іншу, наприклад при відмові від тютюнопаління або зниженні інших факторів ризику.

Примітка: слід зазначити, що загальна кількість факторів ризику може бути вищою, ніж зазначена в діаграмі, оскільки:

- можливий перехід до наступної вікової категорії;
- у пацієнтів із безсимптомними доклінічними проявами атеросклерозу (наприклад за даними КТ, ультрасонографії);
- при сімейному анамнезі попередніх ССЗ;
- у випадках, якщо в пацієнта визначають низький рівень ХС ЛПВЩ, підвищений рівень ТГ, СРБ, фібриногену, гомоцистеїну, аполіпопротеїну В або ліпопротеїну (а), зниження толерантності до глюкози;
- при ожирінні та гіподинамії.

Слід брати до уваги, що вищевказаний 10-річний прогноз кардіоваскулярної смертності >5% (>0,5% за рік) вважається високим для первинної профілактики. Його не слід безпосередньо переносити на ризик виявленої ІХС, тобто використовувати для вторинної профілактики! Відповідно до останніх Рекомендацій по діагностиці і профілактиці стабільної стенокардії (2006) Європейського суспільства кардіологів ризик для встановленої ІХС може бути розцінений як високий при смертності за рік >2%, помірний — 1–2%, низький — <1%. Стратифікацію ризику в останньому випадку необхідно проводити відповідно до клінічних проявів, результатами стрес-тестів, станом функції шлуночків серця та станом коронарного русла.

ПЕРВИННА І ВТОРИННА ПРОФІЛАКТИКА ССЗ ІЗ УРАХУВАННЯМ ВИЯВЛЕННЯ ДИСЛІПІДЕМІЙ

Первинна профілактика спрямована на зниження найближчого (⩽10 років) і віддаленого (>10 років) ризику виникнення ІХС і передбачає зміну способу життя: зменшення споживання жирів тваринного походження і ХС, підвищення фізичної активності, контроль маси тіла, зниження рівня ХС у плазмі крові. Цільові рівні ХС ЛПНЩ при проведенні первинної профілактики залежать від абсолютного ризику, чим вищий ризик — тим нижчий цільовий рівень ХС ЛПНЩ.

Основою первинної профілактики є зміна способу життя, однак високі рівні загального ХС (>8 ммоль/л (320 мг/дл)) або наявність множинних факторів ризику є показанням до призначення ліпідознижувальної терапії.

Кожному пацієнтові з високим рівнем ХС ЛПНЩ або іншою формою гіперліпідемії слід провести клініко-лабораторне обстеження для виключення вторинних дисліпідемій ще до початку ліпідознижувальної терапії.

Причинами вторинних дисліпідемій можуть бути:

- цукровий діабет
- гіпотиреоз
- обструкція жовчовивідних шляхів
- ХНН
- прийом препаратів, що підвищують рівень ХС ЛПНЩ, ТГ і що зменшують ХС ЛПВЩ (прогестерон, анаболічні стероїди, ГКС).

При виключенні вторинної дисліпідемії цільові рівні ХС для ліпідознижувальної терапії

при первинній профілактиці визначаються відповідно до категорії ризику.

Вторинна профілактика

Останні проведені клінічні дослідження продемонстрували зниження загальної й коронарної смертності, основних коронарних подій, необхідності в проведенні інвазивних процедур на коронарних артеріях та інсульту в осіб із встановленою ІХС під впливом ліпідознижувальної терапії. Як встановлено, ***рівень загального ХС <4,5 ммоль/л (175 мг/дл), при можливості <4,0 ммоль/л (155 мг/дл) і ХС ЛПНЩ <2,5 ммоль/л (100 мг/дл), при можливості <2,0 ммоль/л (80 мг/дл) є оптимальним, тому він визначений як цільовий рівень терапії при вторинній профілактиці.*** Це підтверджується результатами клінічних досліджень по оцінці клінічних і ангіографічних кінцевих точок і результатами проспективних епідеміологічних досліджень. Ті ж цільові рівні слід використовувати і у пацієнтів з еквівалентами ризику ІХС. Якщо хворі госпіталізовані у випадку розвитку гострого коронарного синдрому або з метою проведення інвазивних процедур на коронарних артеріях, визначення рівня ліпідів необхідно провести відразу при госпіталізації або протягом 24 год. Цільові рівні повинні орієнтувати лікаря на початок ліпідознижувальної терапії до або відразу після проведення процедур. Корекція терапії може бути проведена через 12 тиж.

ДІАГНОСТИКА ДИСЛІПІДЕМІЙ І АЛГОРИТМ ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ ІЗ УРАХУВАННЯМ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ ССЗ

Кожній людині віком старше 20 років при зверненні до медичної установи необхідно визначити рівні ХС і ТГ (табл. 2.7); при подальшому обстеженні лікар повинен:

• зібрати анамнез, провести клінічне обстеження;

• при підвищенні рівня ХС і/або ТГ провести визначення розгорнутого ліпідного профілю плазми: ХС, ХС ЛПВЩ, ТГ, ХС ЛПНЩ;

• у пацієнтів без клінічних ознак ІХС і атеросклерозу будь-якої іншої локалізації оцінити за шкалою SCORE фатальний 10-річний ризик ССЗ

• намітити поетапну ціль гіполіпідемічної терапії: зниження ХС ЛПНЩ, потім підвищення ХС ЛПВЩ і в підсумку зниження ТГ;

• почати немедикаментозну терапію: дотримання дієти, корекція маси тіла, підвищення фізичної активності, відмова від тютюнопаління;

• якщо шляхом модифікації способу життя протягом 8–12 тиж не вдається досягти поставленої мети, зберігаючи всі попередні умови, почати медикаментозну гіполіпідемічну терапію. Якщо у хворих із встановленою ІХС або її еквівалентами рівень ХС >4,5 ммоль/л, а ХС ЛПНЩ >2,5 ммоль/л, медикаментозну терапію необхідно почати одночасно із заходами щодо немедикаментозної профілактики ІХС;

• контролювати показники ліпідного обміну, рівень ферментів АлАТ, АсАТ, КФК 1 раз на 3 міс протягом першого року спостереження.

Таблиця 2.7

Категорії осіб, що підлягають лабораторному скринінгу залежно від ступеня ризику ССЗ

Вік ⩾20 років	Що визначати
У здорових осіб, що звернулися до медичної установи	ХС і ТГ
У пацієнтів з ІХС, цукровим діабетом, з АГ, в осіб з декількома факторами ризику (сумарний фатальний ризик >5%)	Натще ХС, ХС ЛПВЩ, ТГ, ХС ЛПНЩ

Примітка: у будь-якого пацієнта віком ⩾20 років, що звернувся до лікувальної установи, необхідно визначити показники ХС і ТГ. Якщо в обстежуваного виявлена гіперхолестеринемія і/або гіпертригліцеридемія (натще), необхідно визначити повний ліпідний профіль (ХС, ХС ЛПВЩ, ТГ, ХС ЛПНЩ) натще. Рекомендується розраховувати індекс атерогенності

$$\frac{\text{ХС} - \text{ХС ЛПВШ}}{\text{ХС ЛПВЩ}}$$

як важливий показник загрози розвитку і прогресування атеросклерозу.

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ДИСЛІПІДЕМІЄЮ

Модифікація факторів ризику в пацієнтів з дисліпідеміями

Поведінкові фактори ризику

Зміна способу життя (здоровий спосіб життя) необхідна більшості пацієнтів з діагностованим ССЗ і особам із високим ризиком розвитку цієї патології. Однак в останніх публікаціях звертають увагу на значні розходження між рекомендаціями зі зміни способу життя та фактичним дотриманням їх на практиці. Зміна поведінкових факторів

ризику аналогічна як для пацієнтів із ССЗ, так і для осіб з високим рівнем ризику розвитку цієї патології, але зміни зазначених факторів ризику (неправильне харчування, тютюнопаління, сидячий спосіб життя), що склалися протягом багатьох років, вимагають професійного підходу.

Багатьом пацієнтам досить важко змінити спосіб життя тільки за порадою лікаря. Це властиво особам соціально та економічно дезадаптованим, самотнім, що перебувають у хронічному стресовому стані.

Крім того, негативні емоції, включаючи депресію, гнів і агресивний настрій, можуть бути бар'єром для профілактичних заходів у такої групи осіб. Терапевт може перебороти ці бар'єри за допомогою простого набору питань. Однак, хоча бесіда і розуміння лікаря можуть бути корисними, а в деяких випадках і достатніми для усунення факторів ризику, для того щоб упоратися з постійними негативними емоціями і стресовим станом пацієнтові може бути необхідна психологічна допомога або проведення відповідної медикаментозної терапії. Оскільки психосоціальні фактори незалежні від стандартних факторів ризику, по можливості необхідно прагнути їхньої нормалізації.

Стратегічні кроки для підвищення ефективності рекомендацій включають:

- розвиток довірчих відносин між терапевтом і пацієнтом;
- розуміння пацієнтом зв'язку між способом життя, здоров'ям і хворобою;
- допомога пацієнтам у зміні поведінки;
- зацікавленість пацієнтів у цій модифікації поведінки;
- залучення пацієнтів до ідентифікації й аналізу факторів ризику;
- використання комбінованих стратегій для зміцнення самосвідомості пацієнта;
- проектування плану модифікації способу життя;
- контроль ефективності при наступному спостереженні;
- залучення до рішення цього питання інших підрозділів органів охорони здоров'я.

Відмова від тютюнопаління

Всі курці повинні заохочуватися в прагненні відмовитися від тютюнопаління. Стратегія містить у собі «5А»:

1А) — «ask» (запитати): систематично ідентифікувати курців;

2А) — «assess» (оцінити): ступінь готовності до відмови від тютюнопаління;

3А) — «advise» (радити): переконливо радити відмовитися від тютюнопаління;

4А) — «assist» (брати участь): рекомендувати нікотинзамісну терапію та/або фармакологічний вплив;

5А) — «arrange» (упорядковувати): упорядкувати графік наступних відвідувань.

Підвищення фізичної активності

Фізична активність повинна підвищуватися в пацієнтів усіх вікових груп — від дитячого до дорослого населення. Особливу увагу слід приділити групі підвищеного ризику, у якій фізична активність повинна приводити до зниження ризику виникнення ССЗ. Ціль, до якої необхідно прагнути, — це як мінімум півгодини фізичної активності щодня, хоча більш помірна активність також приносить користь. Здоровим людям необхідно радити вибрати найбільш прийнятні фізичні навантаження, які вписуються в їхній розпорядок дня, переважно 30–45 хв 4–5 разів на тиждень, досягаючи 60–75% максимального навантаження на серце.

Для пацієнтів із установленим ССЗ рекомендації з розширення фізичної активності повинні базуватися на всебічному клінічному обстеженні із залученням результатів навантажувальних тестів.

Для оцінки припустимих фізичних навантажень пацієнта корисно застосовувати наступний розподіл фізичної активності (табл. 2.8).

Таблиця 2.8

Зіставлення градацій фізичної активності

Активність	Щоденна	Професійна	Спортивна
Легка <40 Вт	Самообслуговування, туалет, одягання	Водіння автомобіля	Прогулянки
Середня 40–85 Вт	Домашні роботи	Робота стоячи	Велосипед
Енергетична 85–120 Вт	Сексуальна активність	Будівельні роботи	Плавання
Напружена 120–160 Вт	Швидкий підйом по сходам	Робота на городі, у парку	Біг
Атлетична 150–240 Вт	Підйом ваги >40 кг	Робота лісоруба	Регбі, футбол

Надмірна маса тіла й ожиріння

Нормалізація маси тіла або зниження наявної надмірної маси важливі як для пацієнтів з ІХС, так і для осіб з високим ступенем ризику. Наявність ожиріння верифікується відповідно до критерію ВООЗ (1998) — ІМТ при його

значенні >30 кг/м^2. Зниження маси тіла потрібне особам з ожирінням або надмірною масою тіла (25 кг/м^2< ІМТ <30 кг/м^2), а також всім особам з абдомінальним типом ожиріння, що визначається за об'ємом талії (>94 см у чоловіків і >80 см у жінок (IDF, 2005)). Зниження маси тіла буде більш успішним, якщо буде підтримуватися, з одного боку, професійно лікарями, а з іншого боку — наявністю мотивації з боку самого пацієнта.

Ліпідознижувальна терапія у пацієнтів із дисліпідеміями

Дієта

Формування здорової дієти є невід'ємною частиною лікування пацієнтів із дисліпідеміями. У кожному окремому випадку необхідна професійна консультація щодо вибору дієти, яка б максимально знижувала ризик ССЗ. Правильно підібрана дієта сприяє нормалізації маси тіла, АТ, ліпідного обміну, контролює рівень глюкози крові та знижує ймовірність виникнення тромбозу.

Загальні рекомендації необхідно адаптувати відповідно до національних особливостей:

• необхідно урізноманітити раціон харчування; споживання енергії повинне бути відрегульоване відповідно до енерговитрат з метою підтримки ідеальної маси тіла;

• пріоритет необхідно надавати таким продуктам, як овочі й фрукти, неочищені злаки й хліб грубого помолу, молочні продукти з низьким вмістом жиру, знежирені дієтичні продукти, пісне м'ясо і риба;

• бажано переважне споживання жирних сортів риби, які містять омега-3-поліненасичені жирні кислоти, що мають специфічні захисні властивості;

• загальне споживання жиру не повинне перевищувати 30% витраченої енергії, частка насичених жирів не повинна перевищувати ⅓ загального споживання жиру; добове споживання ХС не повинне перевищувати 300 мг;

• у низькокалорійній дієті насичені жири можуть частково заміщатися складними вуглеводами, моно- і поліненасиченими жирами овочів і морепродуктів.

• збільшення споживання вуглеводів, що містяться у свіжих фруктах, злаках і овочах. Гіпертонікам та особам з надмірною масою тіла рекомендується додатково знизити споживання кухарської солі ⩽5 г/добу; обмежити вживання алкоголю.

Для осіб з надмірною масою тіла необхідне обмеження калорійності їжі. Продукти харчування, що рекомендуються, зазвичай містять мало жирів і/або багато клітковини. Ці продукти повинні бути основою раціону (табл. 2.9). Деякі пацієнти з вираженою гіпертригліцеридемією мають потребу в дієті, що суворо обмежує вміст довголанцюгових жирних кислот у продуктах тваринного і рослинного походження. Метою цієї дієти є запобігання панкреатиту. Ця рекомендація істотно відрізняється від загальних дієтичних рекомендацій, більшість пацієнтів буде потребувати допомоги кваліфікованого дієтолога.

Таблиця 2.9

Харчовий склад антиатерогенної дієти

Поживні речовини	Рекомендоване споживання
Насичені жири*	<7% загального калоражу
Поліненасичені жири	До 10% загального калоражу
Мононенасичені жири	До 20% загального калоражу
Загальні жири	25–35% загального калоражу
Вуглеводи**	50–60% загального калоражу
Харчові волокна	20–30 г/добу
Білок	Приблизно 15% загального калоражу
ХС	<200 мг/дл/добу
Добовий калораж***	Для підтримки бажаної маси тіла і запобігання її збільшенню необхідно дотримуватися балансу між споживанням і витратами енергії. Для зменшення маси тіла необхідно зменшити споживання калорій, але не <1200 ккал/добу

*Споживані жирні кислоти сприяють збільшенню ХС ЛПНЩ, їх споживання слід обмежити.

**Вуглеводи необхідно отримувати переважно з харчових продуктів, багатих складними вуглеводами, включаючи зернові, особливо цільне зерно, а також із фруктів та овочів.

***Щоденні енерговитрати повинні включати хоча б помірну фізичну активність (приблизно 200 ккал/добу).

Пацієнти з АГ, цукровим діабетом, гіперхолестеринемією або іншими дисліпідеміями повинні консультуватися з дієтологом.

Ліпідознижувальні препарати

Ефективність застосування ліпідознижувальних препаратів пов'язана із поліпшенням функції ендотелію, стабілізацією атеросклеротичної бляшки, гальмуванням або регресією атеросклерозу. Медикаментозне лікування дисліпідемій передбачає використання 4 груп препаратів: інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, статинів (ло-

вастатин, симвастатин, правастатин, аторвастатин, розувастатин); секвестрантів жовчних кислот (колестирамін, колестипол); нікотинової кислоти, нікотинаміду, фібратів (гемфіброзил, безофібрат, фенофібрат).

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статини)

Статини — основний клас препаратів у лікуванні дисліпідемій. За результатами великих рандомізованих досліджень продемонстрована їх висока ефективність у зниженні загального ХС і прогностично значимого ХС ЛПНЩ. Відповідно до висновків цих досліджень виявлене зниження основних ускладнень ССЗ (інфаркту, інсульту, загальної і серцевої смертності) більше ніж на 25–40%.

На сьогодні застосовують наступні препарати: ловастатин, правастатин, флувастатин, симвастатин, аторвастатин і найбільш активний відносно блокади ГМГ-КоА-редуктази, новий препарат *розувастатин*. В основі механізму дії статинів — часткова зворотна блокада ферменту ГМГ-КоА-редуктази, відповідального за внутрішньоклітинний синтез ХС. Зниження внутрішньоклітинної концентрації ХС приводить до відновлення/підвищення функції клітинних рецепторів до ЛПНЩ, що забезпечує збільшення сироваткового кліренсу і зниження сироваткового рівня ХС ЛПНЩ у середньому на 25–40%. На фоні терапії статинами спостерігають помірне підвищення ХС ЛПВЩ (на 5–15%) і зниження рівня ТГ на 10–40%. Ефекти статинів дозозалежні. Так, наприклад, симвастатин у дозі 40 мг/добу знижує рівень ХС ЛПНЩ у середньому на 41%, а в дозі 80 мг — на 47%. Разом з тим крива залежності ефекту симвастатину від дози, як і у інших статинів, має вигляд експоненти: кожне подвоєння дози приводить до додаткового зниження рівня ХС ЛПНЩ у середньому на 6% («правило шістки»).

Вплив статинів на організм хворого — багатоступінчастий процес прояву ефектів препарату в часі, у зв'язку із чим можна говорити про терапевтичний каскад ефектів статинів. Найбільш рання дія цих засобів реалізується через кілька тижнів/місяців після початку терапії і проявляється в поліпшенні функції ендотелію, зменшенні процесів судинного запалення (зниження рівня СРБ), стабілізації атероматозної бляшки, що в результаті приводить до поліпшення перфузії міокарда, зменшення ішемії. Важливим на цьому етапі є також більш раннє (після 1 року терапії — у дослідженні HPS) розходження кривих виживаності порівняно з очікуваними результатами, які могли б бути зумовлені винятково гіполіпідемічним впливом статинів. Наприклад, у дослідженні POSCH пацієнтам проводили часткове шунтування тонкого кишечнику, що приводило до зниження всмоктування жирів і зниження рівня ХС ЛПНЩ на 39%, однак підвищення виживаності відзначали тільки через 3 роки після оперативного втручання. Одним із механізмів стабілізуючої дії статинів на атерому є їх вплив на макрофаги. Статини впливають на нуклеарні α-рецептори пероксисомних проліфераторів, у зв'язку із чим пригнічується продукція металопротеїназ та інших факторів, що сприяють дестабілізації атероматозної бляшки.

Основними ефектами статинів на *другому рівні* терапевтичного каскаду є запобігання прогресуванню старих бляшок і появі нових, а також часткове зменшення (регрес) об'єму вже існуючих. Так, у дослідженні MAAS після 2-річного лікування симвастатином прогресування атеросклерозу відзначали на 30% рідше, ніж у контрольній групі, а регрес атером — на 30% частіше.

Третій рівень каскаду дії статинів досягається через ⩾4 роки від початку лікування. При цьому досягаються основні стратегічні цілі: зниження кардіальної та загальної смертності (на 18–30%); запобігання серйозним серцево-судинним ускладненням, зменшення потреби в реваскуляризації. Найбільш високу ефективність статини демонструють у групах високого ризику: у пацієнтів похилого віку, із супутнім цукровим діабетом, атеросклерозом мозкових і периферичних артерій.

Четвертий рівень дії статинів — позитивний вплив на некардіальну патологію. Так, є відомості про позитивний вплив статинів не тільки на кількість серцево-судинних ускладнень у хворих на цукровий діабет, але й на перебіг самого захворювання. Встановлено, що серед осіб, що приймають статини, частота розвитку цукрового діабету на 30% нижче. Перспективною є інформація про зниження на фоні терапії статинами ризику розвитку хвороби Альцгеймера і судинної деменції. Результати недавно проведених досліджень показали, що застосування статинів приводить до дворазового зменшення остеопорозу і частоти переломів кісток, особливо в групі пацієнтів похилого віку. Ці ефекти статинів не пов'язані з ліпідознижувальною дією, паралельний аналіз не виявив зазначених ефектів ані для нікотинової кислоти, ані для фібратів.

Різні статини відрізняються за фармакологічними властивостями. Перші статини (ловастатин, симвастатин і правастатин) були виділені з культури пеніцилінових грибів і грибів

Aspergillus terreus, у той час як флувастатин, аторвастатин і розувастатин — синтетичні препарати. Відрізняються статини і за іншими властивостями: так, ловастатин і симвастатин — ліпофільні сполуки, правастатин і флувастатин — більшою мірою гідрофільні. Ловастатин і симвастатин надходять в організм у неактивній формі (pro-drugs/проліки) і перетворюються на активні метаболіти в печінці. Суттєва перевага природних статинів полягає в тому, що активні форми препарату діють тільки в печінці і не досягають периферичних тканин, що знижує ризик серйозних побічних ефектів, таких як міопатія. Період напіввиведення природних статинів із плазми крові становить 0,5–3 год, що також важливо для зниження ризику побічних явищ. Період напіввиведення синтетичного препарату аторвастатину (у вигляді активного метаболіту) становить 14 год. Статини метаболізуються системою цитохромів, у тому числі Р450, у зв'язку з чим лікарські препарати, що впливають на активність печінкових цитохромів, можуть значно змінювати їхні властивості (біодоступність, тривалість дії та ін.). Найбільш виражений гіполіпідемічний ефект характерний для *розувастатину* (табл. 2.10).

На сьогодні для проведення первинної і вторинної профілактики ІХС найбільш обґрунтованим слід вважати застосування статинів, для яких доведений позитивний вплив на довгостроковий прогноз (зниження серцево-судинної смертності на 30–40%). Як показали результати досліджень (AECAP TexCAPS, WOSCOPS, 4S, CARE, LIPID, MIRAC, AVERT), застосування статинів приводить до зниження на 25–40% коронарної смертності, на 26–30% знижує ризик розвитку ішемічних подій. Призначення пацієнтам з ІХС правастатину (CARE, 1996) і симвастатину (HPS, 2001) супроводжувалося зменшенням загальної й серцево-судинної смертності як у пацієнтів з підвищеним, так і нормальним або трохи зниженим рівнем ХС.

Результати повторних коронароангіографій у серії досліджень із застосуванням різних гіполіпідемічних препаратів підтвердили їх здатність приводити до гальмування і регресії коронарного атеросклерозу. Клінічний ефект зниження ХС ЛПНЩ за принципом «чим нижче, тим краще» був неодноразово підтверджений у серії клінічних досліджень, проведених в 80–90-ті роки із застосуванням повторних ангіографій, які довели регресію атеросклерозу. Був встановлений гіпотетичний діапазон, при якому зниження ХС ЛПНЩ мало анатомічний і клінічний ефект — Δ% ХС ЛПНЩ = 25–45%. Клінічні дані по безпеці і зниженню серцево-судинної смертності, отримані в регресивних дослідженнях, а також дані тривалої доброї переносимості і безпеки застосування статинів послужили науковим обґрунтуванням для проведення багатоцентрових клінічних досліджень із «твердими» кінцевими точками (серцево-судинна і загальна смертність).

Однак виражені клінічні ефекти при застосуванні ліпідознижувальних засобів, особливо статинів, не завжди відповідали результатам ангіографічного дослідження. Як виявилося, крім гальмування прогресування атеросклерозу шляхом зменшення накопичення ліпідів у місці атеросклеротичного ураження, статини також реалізують свою дію шляхом нормалізації функції ендотелію і стабілізації атеросклеротичної бляшки, яка стає більш щільною і стійкою до механічних впливів. Відповідно знижується ймовірність розриву бляшки і розвитку тромбозу і тим самим забезпечується попередження гострого коронарного синдрому. Ці додаткові ефекти статинів, пов'язані із поліпшенням функції ендотелію, вивільненням і біодоступністю оксиду азоту, зменшенням процесу запалення в атеросклеротичній бляшці, міграції і проліферації гладком'язових клітин судинної стінки, агрегації тромбоцитів, підвищенням фібринолітичної активності крові та інші, добре вивчені в експериментальних і клінічних дослідженнях і отримали назву плейотропних, ліпідонезалежних ефектів. Саме з цими механізмами багато дослідників пов'язують

Таблиця 2.10

Зіставлення ефективності статинів за здатністю до зниження ХС ЛПНЩ

Розувастатин, мг/добу	Аторвастатин, мг/добу	Симвастатин, мг/добу	Ловастатин, мг/добу	Правастатин, мг/добу	Флувастатин, мг/добу	Δ ЛПНЩ, мг/добу
—	—	10	20	20	40	–27
5	10	20	40	40	80	–34
10	20	40	80	—	—	–41
20	40	80	—	—	—	–48
40	80	—	—	—	—	–52

вищу клінічну ефективність статинів порівняно з іншими групами ліпідознижувальних препаратів. Нещодавно встановлено, що статини в низьких дозах викликають неоангіогенез дрібних судин міокарда, чим поліпшують його перфузію.

У підходах до призначення гіполіпідемічних засобів було зроблено переворот, коли з'ясувалося, що навіть нормальний рівень ХС може бути потенційно небезпечним відносно розвитку і прогресування атеросклерозу коронарних судин. Як виявилося, 35% хворих з ІХС мають нормальний рівень загального ХС і ХС ЛПНЩ. Однак у таких пацієнтів може спостерігатися дисліпопротеїнемія з підвищеним вмістом у крові найбільш атерогенної субфракції ЛПНЩ, так званих маленьких щільних часток ЛПНЩ, яка поєднується з підвищенням ТГ і низьким рівнем ХС ЛПВЩ. Особливо часто такі порушення виявляють у пацієнтів з метаболічним синдромом і цукровим діабетом II типу. У дослідженні CARE (The Cholesterol and Recurrent Events Trial) уперше показаний ефект ліпідознижувальної терапії (правастатин) у пацієнтів, які перенесли серцевий напад із середнім рівнем ХС 209 мг/дл. У великому дослідженні HPS (Heart Protection Study), у якому брали участь 20 536 пацієнтів, оцінювали вплив симвастатину (40 мг/добу) і вітамінів (600 мг вітаміну Е; 250 мг вітаміну С; 20 мг β-каротину щодня) на загальну смертність і смертність від серцево-судинних причин у хворих з ІХС із групи високого ризику. За результатами дослідження зроблені наступні висновки:

- застосування вітамінів було безпечним, однак не знижувало ризик розвитку серцево-судинних подій протягом 5 років, незважаючи на підвищення рівня вітамінів у крові;
- застосування симвастатину 40 мг/добу також безпечно, але при цьому знижувався ризик розвитку несприятливих судинних подій на 24% у всіх вікових групах незалежно від статі. У старшій віковій групі (в осіб >75 років) лікування спричиняло найбільш виражений ефект і привело до зниження ризику смерті на 32%;
- застосування симвастатину не супроводжувалося підвищенням частоти онкологічних захворювань, сумарний показник смертності від всіх причин зменшився на 12%.

Застосування симвастатину супроводжувалося зниженням ризику розвитку судинних подій у пацієнтів з початково нормальним рівнем ЛПНЩ і ТГ, так само ефективно, як і для пацієнтів з високим рівнем зазначених показників. Таким чином, призначення статинів рекомендується всім пацієнтам з доведеною ІХС і високим ризиком судинних ускладнень незалежно від статі, віку і вихідного рівня ХС. Непризначення статинів таким хворим є лікарською помилкою.

Прийом статинів як мінімум на третину знижував ризик розвитку ІМ, мозкового інсульту, необхідність у реваскуляризації і запобігав судинним ускладненням також незалежно від вихідного рівня ХС. У дослідженні захисту серця — HPS (Heart Protection Study) продемонстровано, що зниження рівня ХС під впливом симвастатину знижує ризик частоти ішемічного інсульту. Встановлено, що ефект ліпідознижувальної терапії залежить від вихідного рівня ризику: чим вищий ризик, тим вищий ефект, тобто абсолютне скорочення ризику було найбільш високим у пацієнтів найбільш високого ризику. Головна знахідка HPS полягає в тому, що лікування пацієнтів з цереброваскулярною патологією, захворюваннями периферичних артерій і цукровим діабетом настільки ж ефективно, як і терапія пацієнтів з ІХС.

Слід зазначити, що на сьогодні проведено ряд *багатоцентрових досліджень, у яких порівнювали ефективність та безпеку ліпідознижувальних препаратів*. Показовими виявилися результати аналізу зіставних доз статинів у дослідженні CURVES (Comparative study of HMG-Co Reductase inhibitor, atorvastatin, Versus Equivalent dose strengths of Statins) — рандомізованому відкритому вивченні статинів у паралельних групах порівняння. У ньому аторвастатин продемонстрував більш виражене зниження рівня загального ХС і ХС ЛПНЩ у дозі 10 мг порівняно з дозами 20 мг симвастатину і 40 мг правастатину і церивастатину. Побічні ефекти на фоні використання аторвастатину відзначали тільки у 2% хворих. Наступним слід згадати дослідження ACCESS (The Atorvastatin Comparative Cholesterol Efficacy and Safety Study), у якому порівняно з іншим статинами (симвастатин, ловастатин, правастатин, флувастатин), лікування аторвастатином привело до максимального зниження ХС ЛПНЩ як через 6 тиж (–36%), так і через 54 тиж терапії (–42%).

Наступна група доказів отримана в багатоцентрових дослідженнях з досягнення клінічних точок. Так, у дослідженні ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid-Lowering Arm), у якому ліпідознижувальна гілка спостереження була закінчена достроково у зв'язку з явною перевагою ліпідознижувальної терапії проти плацебо. Аторвастатин знижував рівень загального ХС на 1,3 ммоль/л в 1-й рік і на 1,1 ммоль/л через 3 роки. У групі аторвастатину було зареєстроване зниження відносного

ризику первинних кінцевих точок (нефатальний ІМ і фатальні випадки ІХС) порівняно з групою плацебо на 36%. У групі аторвастатину було також відзначене зниження відносного ризику для фатального і нефатального інсульту на 27%, усіх серцево-судинних подій на 21%, а коронарних — на 29%. За результатами дослідження MIRACL (Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) — рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого порівняння застосування 80 мг/добу аторвастатину або плацебо з дотриманням дієти відзначали редукцію міокардіальної ішемії на фоні агресивної холестеринзнижувальної терапії. При цьому сумарну первинну кінцеву точку (смерть, нефатальний ІМ, зупинка серця з реанімаційними заходами, рецидив симптомів ішемії міокарда з об'єктивним підтвердженням, що потребує невідкладної повторної госпіталізації) відзначали в 14,8% випадків у групі аторвастатину й у 17,4% у групі плацебо. Порівняно з плацебо аторвастатин знизив ризик ішемії з об'єктивними ознаками, яка вимагає невідкладної повторної госпіталізації. Застосування препарату вірогідно знизило ризик розвитку фатального і нефатального інсульту у хворих з високим ризиком на 50%. У групі пацієнтів, які приймали аторвастатин, рівень ХС ЛПНЩ знизився з 3,2 до 1,9 ммоль/л. Одним з основних висновків цього дослідження було те, що в пацієнтів з гострим коронарним синдромом лікування аторвастатином, що було розпочато в гострий період коронарних подій, допомогло запобігти повторенню міокардіальної ішемії протягом наступних 4 міс.

Наступним рішенням актуальних завдань терапії статинами було дослідження оптимального рівня, до якого необхідно знижувати ХС ЛПНЩ із метою отримання максимального клінічного ефекту. Цій меті відповідало дослідження PROV-IT, відповідно до якого порівнювали лікування високоінтенсивною ліпідознижувальною терапією, у якості якої застосовувався аторвастатин у дозі 80 мг/добу, і стандартної ліпідознижувальної терапії правастатином у дозі 40 мг/добу. Перевагу інтенсивної терапії було виявлено вже через 30 днів, вона зберігалося протягом всього дослідження. Як і передбачалося, у пацієнтів із ХС ЛПНЩ >3,23 ммоль/л найвищий ефект лікування (–34% при досягненню первинної кінцевої точки) відзначений у групі інтенсивної ліпідознижувальної терапії аторвастатином.

Гіпотеза щодо переваги зниження ХС ЛПНЩ нижче згаданого цільового рівня в рекомендаціях ATP-III (2001), а саме — 2,6 ммоль/л знайшла своє підтвердження в дослідженні TNT (Treating to New Targets — «Лікування до нових цілей»), у якому була порівняна ефективність двох доз одного препарату — аторвастатину 10 мг і 80 мг. Протягом 5 років отримані переконливі результати при інтенсивній ліпідознижувальній терапії аторвастатином у дозі 80 мг, що дозволили знизити ризик серцево-судинних ускладнень на 22% ($p<0,001$). Проте було відзначене зростання побічних реакцій у вигляді росту гіперферментемії на фоні інтенсивного режиму лікування від 0,1–0,3 до 1,2%.

Додатковий результат переваги своєчасної ліпідознижувальної терапії навіть невисокими дозами статинів у груп із високим ризиком отриманий відповідно до результатів багатоцентрового рандомізованого дослідження CARDS, присвяченого спостереженню хворих із високим ризиком серцево-судинних ускладнень (хворі на цукровий діабет), у пацієнтів без серцево-судинних захворювань на момент включення в дослідження. Відповідно до отриманих результатів аторвастатин у дозі 10 мг/добу забезпечив на 37% зниження частоти розвитку тяжких серцево-судинних ускладнень, на 48% — частоти розвитку інсультів, на 27% — смертності від всіх причин. А дебати щодо того, чи всім хворим на цукровий діабет II типу необхідно призначати статини, відтепер повинні трансформуватися в питання: чи існують на сьогодні хворі з досить низьким ризиком ускладнень, яким статини можна не призначати, тобто їх потрібно обов'язково призначати хворим на цукровий діабет II типу.

Проведений нещодавно метааналіз тривалих багатоцентрових досліджень (опублікований у журналі «Lancet», 2005), у якому проаналізовані спостереження 90 056 пацієнтів, які отримували терапію статинами, продемонстрував, що зниження ХС ЛПНЩ на 1,0 ммоль/л/рік привело до зниження на 12% загальної смертності від усіх причин і на 19% — коронарної смертності. Ці закономірності з'являються вже наприкінці 1-го року спостереження і мають подальший достовірний ріст. Протягом 5 років зниження ХС ЛПНЩ на 20% приводить до зменшення на 48 випадків з кожної 1000 пролікованих із приводу основних серцево-судинних подій (інфаркт, інсульт), на 27 — коронарної реваскуляризації, при цьому не визначено достовірного зростання побічних реакцій, у тому числі випадків онкозахворювань. Ці результати підтверджені переконливими доказами великих метааналізів, проведених іншими дослідниками,

в яких отримані відомості про переваги більш інтенсивного зниження ХС ЛПНЩ — <70 мг/дл (1,8 ммоль/л), що знайшло відображення в новій редакції американських рекомендацій ATP-III, відкоригованих у 2004 р., де вищевказані рівні ХС ЛПНЩ позначені як цільові для груп високого ризику, насамперед для хворих із поєднанням ІХС і цукрового діабету. Проте слід зазначити, що такі цільові рівні для ХС ЛПНЩ, не прийняті ще для широкого використання у хворих з ІХС Європейським кардіологічним товариством відповідно до Рекомендацій по діагностиці і лікуванню стабільної стенокардії (2006), зазначені як «цільові» для хворих на цукровий діабет відповідно до Рекомендацій Європейського кардіологічного товариства по діагностиці і лікуванню діабету, прediабету і кардіоваскулярних захворювань (2007).

Останніми переконливими доказами ефективності ліпідознижувальної терапії є результати двох досліджень — REVERSAL, 2004 і ASTEROID, 2006. При аналізі підсумків відзначається можливість регресу атеросклеротичної бляшки внаслідок інтенсивної терапії статинами з об'єктивізацією отриманих даних шляхом проведення внутрішньосудинного УЗД (IVUS). Відповідно до отриманих результатів зниження ХС ЛПНЩ і підвищення ХС ЛПВЩ привело до регресу атеросклеротичних бляшок щодо проведених параметрів дослідження, що дозволило рекомендувати подальшу інтенсивну терапію статинами всім хворим з діагностованими атеросклеротичними ураженнями коронарних судин.

Подальше підвищення ефективності гіполіпідемічної терапії статинами можливо 3 шляхами: 1 — підвищення дози статинів, але цей шлях, безумовно, призводить до росту кількості побічних реакцій; 2 — застосування нових синтетичних статинів, однак слід брати до уваги побічні ефекти церивастатину, що значно перевищував за гіполіпідемічною ефективністю інші статини, але був знятий з виробництва у зв'язку з більшим відсотком розвитку побічних реакцій; 3 — застосування комбінації статинів з іншими ліпідознижувальними засобами. Найбільші перспективи на сьогодні притаманні комбінації статинів з ***езетимібом***, який перешкоджає всмоктуванню ХС у кишечнику. Позитивний клінічний досвід зареєстрований на фоні комбінації езетимібу із симвастатином, що привело до значного посилення гіполіпідемічного ефекту ліпідознижувальних засобів.

Секвестранти жовчних кислот

Препарати цієї групи (колестирамін, колестипол) використовують у клінічній практиці >3 десятиліть. Препарати відрізняються за хімічною структурою, але подібні за механізмом дії, який полягає в перериванні природної рециркуляції пулу жовчних кислот, збагачених ХС. Жовчні кислоти синтезуються в печінці. У нормі близько 3% жовчних кислот видаляється з організму, а частина, що залишилася, рециркулює після абсорбції в дистальних відділах кишечнику. Препарати зв'язують жовчні кислоти в кишечнику, запобігаючи їх реабсорбції та підвищуючи їх екскрецію в 2–10 разів. Підвищене виведення жовчних кислот приводить до посилення їхнього синтезу в печінці, що в свою чергу викликає зниження рівня внутрішньопечінкового ХС. Додатково препарати знижують абсорбцію ХС, що надходить із їжею, і впливають на рецептори до ЛПНЩ. Основним недоліком тривалої терапії секвестрантами жовчних кислот є зниження їхньої ефективності, що зумовлене вторинною стимуляцією печінкового ферменту ГМГ-КоА-редуктази і в свою чергу приводить до підвищення синтезу ХС. У зв'язку із цим колестирамін і колестипол часто призначають у комбінації зі статинами, блокуючи цим активність ГМГ-КоА-редуктази. Призначення секвестрантів жовчних кислот приводить до зниження загального ХС і ХС ЛПНЩ, останнього на 15–30%, підвищенню ХС ЛПВЩ у середньому на 5%, показники ТГ можуть варіювати, незначно може підвищуватися ХС ЛПДНЩ. Позитивною стороною терапії секвестрантами жовчних кислот є відсутність у них системної дії. Однак у цілому вони викликають велику кількість побічних реакцій з боку ШКТ: біль, здуття живота, гастроезофагеальний рефлюкс. Застосування зазначених препаратів призводить до порушення всмоктування жиророзчинних вітамінів (A, D, E). Для секвестрантів жовчних кислот характерні взаємодії з тироксином, дигоксином, блокаторами β-адренорецепторів, діуретиками, варфарином, різними антибіотиками. У зв'язку із чим призначення перелічених препаратів рекомендується за 1 год до або через 4–6 год після прийому колестираміну/колестиполу.

Нікотинова кислота

Нікотинова кислота являє собою вітамін групи В, однак дози, які використовуються для корекції ліпідних порушень, набагато перевищують природну потребу організму власне у вітаміні. Нікотинова кислота виявляє позитивну дію практично при всіх порушеннях ліпідного обміну,

за винятком дисліпідемій I типу за Фридериксоном (збільшення кількості ХМ). Нікотинова кислота впливає на печінковий синтез і вивільнення ЛПДНЩ. Утворення ЛПДНЩ — перша сходинка в ендогенному ліпідному каскаді, зниження синтезу і вивільнення ліпопротеїнів-попередників приводить до зниження концентрації всіх наступних ліпопротеїнів. Механізм впливу нікотинової кислоти на ліпідний обмін може також бути пов'язаний із впливом на рецептори ЛПНЩ. Нікотинова кислота виявляє позитивний вплив на вміст ХС ЛПВЩ. Підвищення ХС ЛПВЩ найбільш значне в осіб із початково підвищеним рівнем ТГ. На відміну від усіх інших гіполіпідемічних засобів нікотинова кислота знижує концентрацію ліпопротеїну (а). Терапія нікотиновою кислотою також знижує концентрацію найбільш атерогенних дрібних щільних часток ЛПНЩ. Дози нікотинової кислоти для забезпечення добової вітамінної потреби становлять 1–5 мг/добу. Доза 1 г/добу підвищує рівень ХС ЛПВЩ. Для впливу на ХС ЛПНЩ необхідно 2–6 г нікотинової кислоти на добу. Призначення нікотинової кислоти приводить до зниження ХС ЛПНЩ на 20–30%, ТГ — на 20–50%. Зміни ХС ЛПВЩ залежно від вихідного рівня ТГ становлять 15–35%. Застосування нікотинової кислоти обмежують побічні реакції. Найчастіше відзначають гіперемію й свербіння шкірних покровів, гіпотензію, зумовлені простагландин-залежними механізмами. Призначення нікотинової кислоти у нижчих дозах (50 мг/добу) на початку лікування, поступове їх підвищення і комбінація з ацетилсаліциловою кислотою, яка виявляє протилежну, антипростагландинову дію, допомагають усунути або істотно зменшити вираженість зазначених реакцій. Найважливіші побічні реакції нікотинової кислоти пов'язані із порушенням функції печінки. Патологічне підвищення активності печінкових трансаміназ відзначають приблизно у 5% хворих, що отримують нікотинову кислоту в дозі 3 г/добу. Раптове невмотивоване «падіння» рівня ХС може бути провісником загрозливої тяжкої печінкової дисфункції. Це ускладнення найчастіше спостерігали при заміні кристалічної нікотинової кислоти на форми пролонгованої дії. Терапія нікотиновою кислотою може сприяти розвитку периферичної інсулінорезистентності. У 10% пацієнтів на фоні терапії виявляли порушення вуглеводного обміну. Міопатія не є характерним ускладненням для монотерапії нікотиновою кислотою, однак ризик її розвитку зростає при призначенні комбінації з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази та фібратами. Крім перерахованих побічних реакцій, нікотинова кислота може провокувати гіперурикемію (у 5–10% хворих), напади подагричного артриту, гастроінтестинальні порушення, нудоту, дискомфорт приблизно в 20% пацієнтів (аж до розвитку пептичної виразки).

Похідні фіброєвої кислоти (фібрати)

Фібрати дуже численні, однак найбільше розповсюдження отримали клофібрат, гемфіброзил і фенофібрат. У фібратів складний механізм дії, що характеризується впливом і на синтез, і на розпад ліпідних часток, збагачених ТГ. Фібрати здійснюють тригерний вплив на α-рецептори проліфераторів пероксисом. Це підгрупа ядерних рецепторів, що контролюють різні клітинні функції, зокрема ліпідний метаболізм, окислювання жирних кислот, обмін глюкози, адипогенез і клітинну диференціацію. Активовані PPARα регулюють генну експресію синтезу апо-А1, транспортного протеїну, беруть участь в апо-А1-залежному процесі видалення ХС. Крім того, PPARα впливають на атерогенез на рівні судинної стінки. Фібрати підвищують катаболізм ліпідних часток, збагачених ТГ за рахунок активації ензиму протеїнліпази, яка у свою чергу каталізує гідроліз ХМ і ЛПДНЩ. Вплив фібратів на обмін ЛПНЩ багатогранний і функціонально залежить від відносної активності ЛПНЩ-рецепторів і вихідного рівня ТГ. У пацієнтів із гіпертригліцеридемією часто зростає концентрація атерогенних дрібних щільних часток ЛПНЩ. Фібрати зменшують частку дрібних щільних ЛПНЩ на користь більших, з меншою щільністю і тому потенційно менш атерогенних, що мають більшу спорідненість до клітинних рецепторів ЛПНЩ.

Фібрати, як правило, призначають у випадках дисліпідемії з підвищенням ТГ і зниженням ЛПВЩ. Терапія фібратами дозволяє домогтися зниження ТГ на 20–50%, що супроводжується підвищенням ЛПВЩ на 5–20%. Вплив на ЛПНЩ менш передбачуваний, відзначено зниження концентрації ЛПНЩ на 10–20%. Фібрати також впливають на синтез фібриногену, плазмовий активатор фібриногену, адреналін-індуковану агрегацію тромбоцитів. З побічних ефектів найчастіше відзначають гастроінтестинальні симптоми (у 5% хворих). Не виключена провокуюча роль фібратів (зокрема клофібрату) у розвитку жовчнокам'яної хвороби. Порушення функції печінки і міопатія не характерні для монотерапії фібратами, але ризик їх розвитку підвищується у випадку комбінації з іншими препаратами, особливо статинами. Фібрати потенціюють дію варфарину.

Останні відомості про гіполіпідемічний вплив фібратів отримані після завершення великого міжнародного багатоцентрового плацебо-контрольованого дослідження FIELD (2006), відповідно до якого в групі хворих, що приймають фенофібрат у дозі 200 мг/добу, рівень загального ХС знизився на 11%, ХС ЛПНЩ — на 12%, ТГ — на 29%, а ХС ЛПВЩ зріс на 5%. Складність порівняльної характеристики груп фенофібрату порівняно з плацебо зумовлена дозволом приймати додаткову гіполіпідемічну терапію одночасно з досліджуваною, хоча потреба в ліпідознижувальних засобах у групі фенофібрату була вірогідно нижчою — 8% проти 17% ($p<0,0001$) протягом 5 років спостереження. Також у групі плацебо частіше відзначене призначення інгібіторів АПФ, блокаторів β-адренорецепторів і діуретиків, що не могло не вплинути на кінцеві точки дослідження. У результаті відповідно до висновків FIELD основні коронарні події у групі фенофібрату відзначали на 11% менше, ніж у групі плацебо, проте ці результати не були достовірними, хоча кількість нефатального інфаркту зменшилася на 24% у групі фенофібрату ($p<0,01$) і на 21% зменшилася потреба в проведенні коронарної реваскуляризації ($p<0,05$). Перевагами терапії фенофібратом також було зменшення прогресування альбумінурії ($p<0,05$) і випадків ретинопатії, яка вимагає застосування лазеротерапії ($p<0,001$).

Основний висновок дослідження полягав у тому, що хоча фенофібрат вірогідно не знизив ризик розвитку первинної кінцевої точки (основних коронарних подій), однак відзначене достовірне зменшення розвитку нефатального ІМ і необхідності в реваскуляризаціїї у хворих на цукровий діабет. Більш часте призначення статинів хворим, рандомізованих до групи плацебо, могло маскувати позитивний вплив фенофібрату. Таким чином, зроблено висновок про позитивний вплив фенофібрату на перебіг цукрового діабету II типу на ранніх етапах захворювання без маніфестації ІХС; фенофібрат застосовують у якості монотерапії, у комбінації зі статинами, а також фенофібрат є альтернативою статинам при їх непереносності хворими; сприяє зменшенню мікросудинних ускладнень цукрового діабету; відзначена хороша переносимість при призначенні в комбінації зі статинами.

Короткий аналіз усіх класів гіполіпідемічних засобів представлений у табл. 2.11.

Цільові рівні гіполіпідемічної терапії

Цільовими рівнями загального ХС і фракцій ліпопротеїнів у плазмі крові прийнято вважати ті рівні, досягнення яких у результаті ліпідознижувальних заходів (дієта, підвищення фізичної активності, медикаментозна терапія, у ряді випадків — плазмоферез) дозволяє сприятливо впливати на клінічний перебіг захворювання та прогноз життя хворого.

Фізіологічні концентрації ХС ЛПНЩ, відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів, знаходяться у діапазоні 1–2 ммоль/л (40–80 мг/дл), але чи є клінічна необхідність у зниженні ХС ЛПНЩ у пацієнтів до таких низьких рівнів? Це питання продовжує залишатися предметом дискусії. Аналіз результатів досліджень CARE (Cholesterol And Recurrent Events) і WOSCOPS (West Of Scotland Coronary Prevention Study) дозволив припустити, що зниження рівня ХС ЛПНЩ <3 ммоль/л (115 мг/дл) не має клінічного значення, у той час як дослідження 4S і LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease) продемонстрували, що немає того рівня ХС ЛПНЩ, при якому подальше його зниження буде недоцільним. У той же час дослідження HPS продемонстрували подібні результати внаслідок зниження ХС ЛПНЩ як у діапазоні від 3 до 2 ммоль/л, так і при зниженні його від 4 до 3 ммоль/л, однак автори висловлюють припущення, що зниження ХС ЛПНЩ до 2 ммоль/л має певні клінічні переваги. Це твердження також підтверджується результатами дослідження ASCO-LLA, у яких продемонстровані клінічні ефекти при зниженні ХС ЛПНЩ від 3,4 ммоль/л до 1,2 ммоль/л. У дослідженні HPS усі пацієнти одержували симвастатин (40 мг/добу) у помірних дозах і було відзначено, що зниження рівня ХС ЛПНЩ приблизно на 1 ммоль/л супроводжувалося порівнянним позитивним впливом на ризик розвитку ССЗ незалежно від того, чи був рівень ХС ЛПНЩ 3 ммоль/л, 4 ммоль/л або 5 ммоль/л на початку дослідження. Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів, цільовий рівень ХС плазми в загальній популяції повинен бути <5 ммоль/л (190 мг/дл), а рівень ХС ЛПНЩ <3 ммоль/л (115 мг/дл). Для пацієнтів із клінічними проявами ССЗ і цукровим діабетом цільові рівні ліпідознижувальних заходів повинні бути нижчими: загальний ХС <4,5 ммоль/л (175 мг/дл), при можливості <4,0 ммоль/л (155 мг/дл) і ХС ЛПНЩ <2,5 ммоль/л (100 мг/дл), при можливості <2,0 ммоль/л (80 мг/дл). Для ХС ЛПВЩ і ТГ цільові рівні не визначені, але концентрації ХС ЛПВЩ і ТГ можуть використовуватися як маркери підвищеного ризику ССЗ. Рівні ХС ЛПВЩ <1,0 ммоль/л (<40 мг/дл)

у чоловіків і <1,2 ммоль/л (46 мг/дл) у жінок, рівні ТГ, визначені натще >1,7 ммоль/л (150 мг/дл), служать маркерами підвищеного серцево-судинного ризику й повинні враховуватися при виборі медикаментозної терапії. У пацієнтів з безсимптомним перебігом захворювання при високому багатофакторному ризику розвитку серцево-судинної патології, у яких рівні загального ХС і ХС ЛПНЩ близькі до 5 ммоль/л і 3 ммоль/л, необхідно проводити подальше зниження загального ХС до рівня <4,5 ммоль/л (175 мг/дл) і ХС ЛПНЩ до рівня <2,5 ммоль/л (100 мг/дл) помірними дозами ліпідознижувальних препаратів.

У цієї категорії пацієнтів (схема 2.1), відповідно до Рекомендацій Європейського товариства кардіологів по профілактиці ССЗ (2003), першим кроком повинна бути оцінка загального серцево-судинного ризику та ідентифікація факторів ризику, які необхідно усунути. Якщо у пацієнта 10-річний ризик

Таблиця 2.11

Ліпідознижувальні препарати

Класи препаратів, добові дози	Ліпідознижувальні ефекти	Побічні ефекти	Протипоказання	Результати клінічних досліджень
Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статини)*	ЛПДНЩ ↓ 18–55% ЛПВЩ ↑ 5–15% ТГ ↓ 7–30%	Міопатія, підвищення рівня печінкових ферментів	*Абсолютні:* • гострі і хронічні захворювання печінки, печінкова недостатність *Відносні:* • супутнє застосування лікарських препаратів	Зниження частоти основних коронарних подій, необхідності коронарного втручання, зниження частоти інсульту та загальної смертності
Секвестранти жовчних кислот	ЛПНЩ ↓ 15–30% ЛПВЩ ↑ 3–5% ТГ — немає змін або росту	Шлунково-кишкові захворювання, запор, знижене засвоєння інших препаратів, особливо вітамінів	*Абсолютні:* • дисліпопротеїнемія • ТГ >400 мг/дл *Відносні:* • ТГ >200 мг/дл	Зниження частоти основних коронарних подій
Нікотинова кислота	ЛПНЩ ↓ 5–25% ЛПВЩ ↑ 15–35% ТГ ↓ 20–50%	Приливи, гіперглікемія, гіперурикемія подагра, гастрит, гепатит	*Абсолютні:* • хронічні захворювання печінки • тяжка подагра *Відносні:* • цукровий діабет • гіперурикемія • пептична виразка	Зниження частоти основних коронарних подій та, вірогідно, загальної смертності
Фібрати	ЛПНЩ ↓ 5–20% (можуть підвищуватися у пацієнтів з високим рівнем ТГ) ЛПВЩ ↑ 10–20% ТГ ↓ 20–50%	Диспепсія, жовчнокам'яна хвороба, міопатія, підвищена неішемічна смертність у дослідженні WHO	*Абсолютні:* • тяжка ниркова недостатність • тяжка печінкова недостатність	Зниження частоти основних коронарних подій

*Ловастатин (20–80 мг), правастатин (20–40 мг), симвастатин (20–80 мг), флувастатин (20–80 мг), аторвастатин (10–80 мг).
Циклоспорин, макролідні антибіотики, різні протигрибкові засоби та інгібітори цитохрому Р450 (фібрати і нікотинову кислоту слід застосовувати з обережністю).
Колестерамін (4–16 г), колестипол (5–20 г).
Нікотинова кислота короткої дії (кристалічна) (1,5–3 г), нікотинова кислота пролонгованої дії (1–2 г).
Гемфіброзил (600 мг), фенофібрат (200 мг), клофібрат (1000 мг).

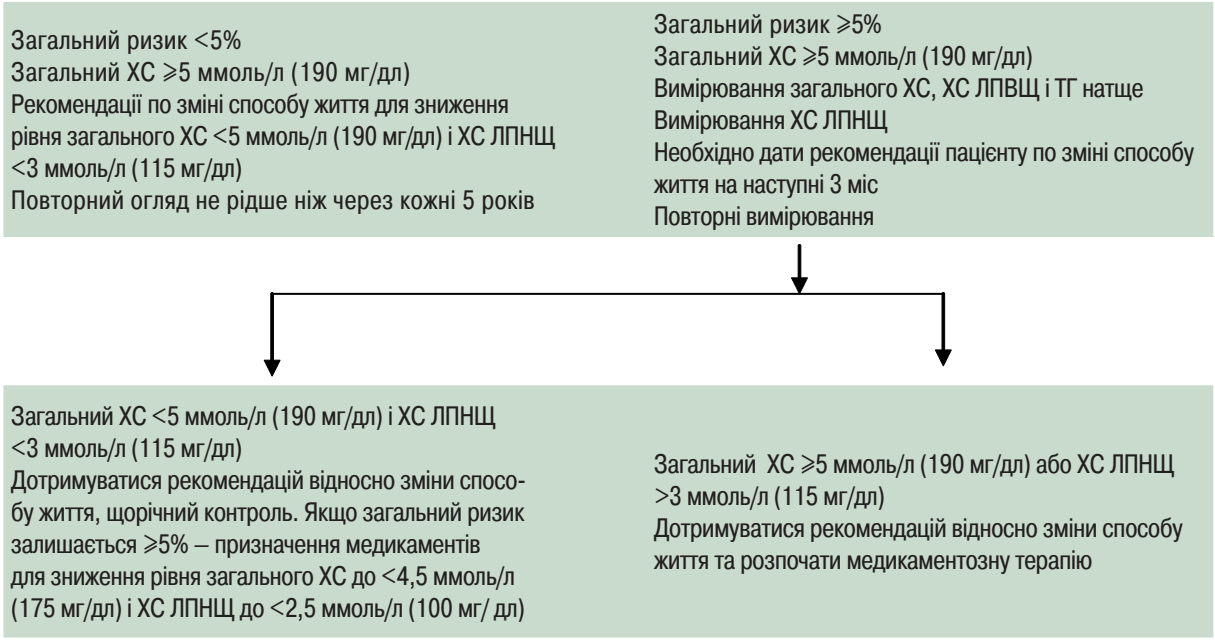


Схема 2.1. *Рекомендації щодо корекції рівня ліпідів у пацієнтів із безсимптомним перебігом захворювання*

серцево-судинної смерті <5% і не буде перевищувати 5% при проекції поєднання факторів ризику на 60-річний вік, пацієнтові необхідно дати рекомендації з дотримання збалансованої дієти, розширення фізичної активності й припинення тютюнопаління з метою збереження серцево-судинного ризику на низькому рівні. Оцінка ризику повинна бути повторена через 5 років. Слід звернути увагу, що подібна оцінка загального ризику не підходить пацієнтам із сімейною гіперхолестеринемією, тому що починаючи з величини загального ХС >8 ммоль/л (320 мг/дл) і ХС ЛПНЩ >6 ммоль/л (240 мг/дл) пацієнтів слід віднести до категорії високого загального ризику ССЗ.

У випадку, якщо 10-річний ризик серцево-судинної смерті >5% або може бути >5% при проектуванні поєднання факторів ризику на 60-річний вік, слід провести аналіз ліпопротеїнів плазми крові і дати рекомендації з модифікації способу життя, особливо щодо дієтотерапії. Оцінку ризику загальної серцево-судинної смертності слід проводити з використанням шкали SCORE. Для оцінки ризику необхідно враховувати первинний рівень загального ХС (або співвідношення загального ХС до ХС ЛПВЩ). Якщо через 3 міс рівні загального ХС і ХС ЛПНЩ будуть <5 ммоль/л (190 мг/дл) і 3 ммоль/л (115 мг/дл) відповідно, серцево-судинний ризик складе <5%, таким пацієнтам слід щорічно проходити повторне обстеження для підтвердження низького рівня серцево-судинного ризику.

При збереженні серцево-судинного ризику >5% слід застосовувати ліпідознижувальну терапію для зниження рівня загального ХС і ХС ЛПНЩ. Цільові рівні в таких пацієнтів становлять для загального ХС <4,5 ммоль/л (175 мг/дл) і ХС ЛПНЩ <2,5 ммоль/л (100 мг/дл). Необхідно згадати, що спочатку клінічні дослідження, що документували клінічне поліпшення в результаті використання ліпідознижувальної терапії статинами, були обмежені, — у них брали участь пацієнти віком <70 років і при рівні загального ХС >5 ммоль/л. Останні розробки продемонстрували, що ця терапія може також бути ефективною і у похилому віці, а також в осіб з нижчим рівнем ХС.

Слід також згадати про пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією або іншими серйозними, генетично зумовленими порушеннями метаболізму ліпідів. У цьому випадку зниження ХС ЛПНЩ навіть нижче рівня 3 ммоль/л (115 мг/дл) із приєднанням комбінованої ліпідознижувальної терапії з подвійним або потрійним режимом препаратів є важкоздійсненним завданням і лікар має підготувати пацієнта до цієї ситуації. Дослідження із застосуванням статинів показали, що зниження загального ХС принаймні на 20% і ХС ЛПНЩ на 30% супроводжується вираженим клінічним ефектом.

Метаболічний синдром як вторинна мета терапії (результат, що не залежить від ліпідознижувальної терапії)

Існують докази того, що ризик ІХС може бути знижений без ліпідознижувальної терапії

модифікацією інших факторів ризику. Одна з потенційних вторинних цілей терапії — усунення метаболічного синдрому, що представляє собою поєднання ліпідних і неліпідних факторів ризику метаболічного походження. Цей синдром тісно пов'язаний із генералізованим метаболічним порушенням, названим інсулінорезистентністю. Додатковий вісцеральний жир (особливо при абдомінальному типі ожиріння) і низька фізична активність сприяють розвитку інсулінорезистентності, що у деяких осіб може бути спадково детермінованою.

Фактори ризику формування метаболічного синдрому здатні взаємно потенціюватися; у поєднанні підвищують ризик ІХС незалежно від рівня ХС ЛПНЩ. Діагноз метаболічного синдрому встановлюють при наявності ⩾3 факторів ризику, наведених у табл. 2.12, які можна легко визначити в клінічній практиці.

Лікування метаболічного синдрому здійснюється 2 шляхами: 1 — зменшенням основних причин (ожиріння і низька фізична активність) і 2 — усуненням комбінації ліпідних і неліпідних факторів ризику. Слід зазначити, що останнім часом концепція метаболічного синдрому привертає підвищену увагу кардіологів, ендокринологів та інших фахівців у зв'язку з надзвичайно прогресуючим характером поширення ожиріння, цукрового діабету і проявів усього кластера суміжних факторів ризику. До 2005 р. метаболічний синдром верифікувався відповідно до критеріїв, викладених в 2001 р. у документах програми ATP-III. Однак з метою уніфікації всіх підходів до діагностики метаболічного синдрому в 2005 р. введені нові критерії метаболічного синдрому відповідно до консенсусу Міжнародної протидіабетичної асоціації (IDF).

Істотною відмінністю останніх було затвердження абдомінального ожиріння як основного критерію і зменшення нормативних критеріїв об'єму талії (<94 см для чоловіків і <80 см для жінок), гіперглікемії натще (>5,6 ммоль/л). При цьому ще раз було підкреслено, що макросудинні ускладнення (ІМ, інсульт) є основною причиною смерті пацієнтів з метаболічним синдромом і цукровим діабетом. Діагноз метаболічного синдрому відповідно до IDF (2005) встановлюється при наявності абдомінального ожиріння як основного критерію і двох будь-яких критеріїв з нижчеперелічених.

Усунення основних причин метаболічного синдрому

Первинні заходи щодо усунення всіх ліпідних і неліпідних факторів ризику, пов'язаних з метаболічним синдромом — це зменшення маси тіла і підвищення фізичної активності.

Зниження маси тіла. Надмірна маса тіла і ожиріння визнані основними факторами ризику ІХС при метаболічому синдромі і є основною мішенню додаткових терапевтичних втручань. Зменшення маси тіла сприяє зниженню ХС ЛПНЩ і зменшує вираженість інших компонентів метаболічного синдрому.

Таблиця 2.12

Визначення метаболічного синдрому

Фактор ризику	Визначальний рівень	
	ATP-III, 2001	IDF, 2005
Абдомінальне ожиріння*	Об'єм талії	
Чоловіки	>102 см	>94 см
Жінки	>88 см	>80 см
ТГ	⩾1,7 ммоль/л (150 мг/дл)	⩾1,7 ммоль/л (150 мг/дл)
ХС ЛПВЩ		
Чоловіки	<1,0 ммоль/л (40 мг/дл)	<1,0 ммоль/л (40 мг/дл)
Жінки	<1,3 ммоль/л (50 мг/дл)	<1,3 ммоль/л (50 мг/дл)
АТ	⩾130/85 мм рт. ст.	⩾130/85 мм рт. ст.
Рівень глюкози натще	⩾6,1 ммоль/л (110 мг/дл)	⩾5,6 ммоль/л (100 мг/дл)

Надмірна маса тіла і ожиріння тісно пов'язані з інсулінорезистентністю і метаболічним синдромом. Проте виявлення саме абдомінального ожиріння більш тісно корелювало з вираженістю інших компонентів метаболічного синдрому, ніж підвищення ІМТ. Тому просте вимірювання об'єму талії рекомендується для виявлення абдомінального типу ожиріння як компоненту метаболічного синдрому.

*Рівні ХС ЛПВЩ, які були нижчі відповідно IDF (2005), у 2006 р. були адаптовані згідно з ATP-III (2001).

Фізична активність. Низька фізична активність — також один з головних факторів ризику ІХС при метаболічному синдромі. Потенціює вираженість ліпідних і неліпідних факторів ризику. На противагу цьому раціональне підвищення фізичної активності знижує рівні ХС ЛПДНЩ, підвищує ХС ЛПВЩ, а в деяких осіб знижує рівні ХС ЛПНЩ. Це поєднується зі зниженням АТ, зменшенням інсулінорезистентності та сприятливо впливає на всю серцево-судинну систему.

Усунення інших факторів ризику при метаболічному синдромі, тобто нормалізацію підвищеного АТ, лікування дисліпідемій і виявлених порушень вуглеводного обміну, необхідно проводити відповідно до прийнятих Рекомендацій Європейського й Українського товариств кардіологів.

СПЕЦІАЛЬНІ РОЗДІЛИ

Лікування специфічних дисліпідемій

Дуже високий ХС ЛПНЩ (⩾190 мг/дл). Особи з дуже високим ХС ЛПНЩ зазвичай мають генетично детерміновані форми гіперхолестеринемії: моногенну сімейну гіперхолестеринемію, сімейний дефект аполіпопротеїну В і полігенну гіперхолестеринемію. Раннє виявлення цих порушень в осіб молодого віку необхідне з метою запобігання передчасного розвитку ІХС. У цьому випадку для ідентифікації стану дуже важливим є обстеження близьких (кровних) родичів. Стандартна ліпідознижувальна терапія може бути недостатньою, і нерідко з'являється необхідність у комбінованій терапії, як наприклад, поєднання статинів і секвестрантів жовчних кислот для досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ.

Підвищений рівень сироваткових ТГ. Результати метааналізу проспективних досліджень продемонстрували, що підвищення рівня ТГ є незалежним чинником ризику ІХС. Фактори, що сприяють підвищенню рівня ТГ в організмі, включають ожиріння і надмірну масу тіла, низьку фізичну активність, тютюнопаління, зловживання алкоголем, гіпервуглеводну дієту (>60% добового калоражу). Аналогічний ефект спричиняє поєднання в пацієнта декількох захворювань (наприклад цукрового діабету II типу, ХНН, нефротичного синдрому), вплив деяких препаратів (наприклад ГКС і блокаторів β-адренергічних рецепторів у високих дозах) і генетичні порушення (сімейна комбінована гіперліпідемія, сімейна гіпертригліцеридемія і сімейна дисліпопротеїнемія).

У реальній клінічній практиці підвищення рівня сироваткових ТГ найчастіше відзначають в осіб з метаболічним синдромом, хоча вторинні або генетичні фактори також впливають. Вміст сироваткових ТГ класифікується:

- нормальний рівень ТГ <150 мг/дл;
- гранично підвищений рівень ТГ — 150–199 мг/дл;
- високий рівень ТГ — 200–499 мг/дл;
- дуже високий рівень ТГ ⩾500 мг/дл.

При виділенні гіпертригліцеридемії як незалежного фактора ризику ІХС приймається до уваги наявність високої атерогенності ліпопротеїнів, збагачених ТГ. Останні частково представлені ремнантами (залишками) ліпопротеїнів, що утворюються внаслідок розпаду ЛПДНЩ. У клінічній практиці ЛПДНЩ — найбільш доступні для вимірювання атерогенних ремнантів ліпопротеїни, які є мішенню для ліпідознижувальної терапії. На сьогодні ідентифікують суму ХС ЛПНЩ + ЛПДНЩ, так званий ХС ліпопротеїнів невисокої щільності — ХС не-ЛПВЩ (визначається як результат віднімання: загальний ХС — ХС ЛПВЩ) як вторинну ціль терапії для осіб з високим рівнем ТГ (⩾200 мг/дл). Цільовий рівень ХС не-ЛПВЩ в осіб з високим сироватковим рівнем ТГ встановлений на 30 мг/дл вищий, ніж ХС ЛПНЩ, з огляду на те, що рівень ХС ЛПДНЩ ⩽30 мг/дл є нормальним.

Стратегія лікування для осіб з підвищеним рівнем ТГ залежить від етіологічних причин і ступеня їхнього підвищення. Для осіб з гіпертригліцеридемією первинною метою терапії є досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ. Якщо рівень ТГ пограничко високий (150–199 мг/дл), акцент терапевтичних заходів слід зробити на зменшенні маси тіла і підвищенні фізичної активності. Для осіб з високим рівнем ТГ (200–499 мг/дл) вторинною метою терапії є ХС не-ЛПВЩ. Для досягнення цільових рівнів ХС не-ЛПВЩ, поряд зі зниженням маси й підвищенням фізичної активності, необхідно призначати ліпідознижувальну терапію, яка включає 2 етапи. Спочатку терапія повинна бути спрямована на досягнення цільового рівня ХС не-ЛПВЩ за рахунок збільшення доз ліпідознижувальної терапії, а потім призначають нікотинову кислоту або фібрати для досягнення цільового рівня ХС не-ЛПВЩ і подальшого зниження рівня ХС ЛПДНЩ. При нечастих випадках дуже високого рівня ТГ (⩾500 мг/дл) у першу чергу необхідно виключити наявність гострого панкреатиту. Слід призначити дієту з низьким вмістом жирів (⩽15% споживаних калорій) і лікарські препарати, що сприяють зниженню рівня ТГ (фібрати або нікотинову кислоту). Тільки після зниження рівня

ТГ <500 мг/дл необхідно приступити до зниження ХС ЛПНЩ із метою зниження ризику ІХС.

Низький рівень ХС ЛПВЩ. Відповідно до результатів останніх досліджень низький рівень ХС ЛПВЩ є самостійним предиктором ІХС і визначається як рівень <40 мг/дл, що пред'являє більш серйозні вимоги до терапії порівняно із прийнятим раніше рівнем <35 мг/дл. Низький рівень ХС ЛПВЩ змінює цільовий рівень ХС ЛПНЩ при проведенні ліпідознижувальної терапії і використовується як фактор ризику при оцінці 10-річного ризику ІХС.

Зниження рівня ХС ЛПВЩ може бути зумовлене рядом причин, пов'язаних з інсулінорезистентністю та метаболічним синдромом (ожиріння, низька фізична активність, високий рівень ТГ і цукровий діабет II типу). Інші причини — тютюнопаління, високе споживання вуглеводів (>60% добового калоражу) і прийом деяких лікарських препаратів (блокатори β-адренорецепторів, анаболічні стероїди, гестагени).

Незважаючи на те що результати клінічних досліджень дають підставу очікувати від підвищення рівня ХС-ЛПВЩ відповідного зниження ступеня ризику ІХС, спеціальний цільовий рівень для ХС ЛПВЩ не визначений. Крім того, на сьогодні немає фармакологічних препаратів, здатних істотно підвищити рівень ХС ЛПВЩ. Проте низький рівень ХС ЛПВЩ слід враховувати при виборі лікувальної тактики.

У всіх осіб з низьким рівнем ХС ЛПВЩ первинне завдання терапії — зниження рівня ХС ЛПНЩ. Після досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ необхідне вживання заходів по зменшенню маси тіла і підвищенню фізичної активності (при наявності метаболічного синдрому). Якщо низький рівень ХС ЛПВЩ поєднується з високим рівнем ТГ (200–499 мг/дл), необхідна ліпідознижувальна терапія для досягнення цільового рівня ХС не-ЛПВЩ, як зазначено вище. При рівні ТГ <200 мг/дл (ізольованому низькому рівні ХС ЛПВЩ) призначають фібрати або нікотинову кислоту; однак лікування при таких порушеннях сироваткових ліпопротеїнів в основному показане пацієнтам з ІХС і еквівалентами ризику ІХС.

Діабетична дисліпідемія. Це порушення ідентифікують як високоатерогенну дисліпідемію (підвищення рівня ТГ і змісту маленьких щільних ЛПНЩ і низький рівень ХС ЛПВЩ) в осіб із цукровим діабетом II типу. Незважаючи на підвищення рівня ТГ і/або зниження рівня ХС і ХС ЛПВЩ у такого контингенту хворих, первинною метою ліпідознижувальної терапії є зниження рівня ХС ЛПНЩ так само, як і в осіб без цукрового діабету. Оскільки цукровий діабет визначений як еквівалент ризику ІХС, цільовий рівень ХС ЛПНЩ для осіб із цукровим діабетом <100 мг/дл. Тому при рівні ХС ЛПНЩ ⩾130 мг/дл пацієнтам із цукровим діабетом необхідно проводити ліпідознижувальну терапію одночасно з модифікацією способу життя. Якщо рівні ХС ЛПНЩ перебувають у діапазоні 100–129 мг/дл, можливі 2 терапевтичних підходи: використання комбінованої ліпідознижувальної терапії з додаванням фібратів або нікотинової кислоти або ж модифікація інших факторів ризику, включаючи гіперглікемію. Якщо рівні ТГ ⩾200 мг/дл, ХС не-ЛПВЩ стають вторинною ціллю ліпідознижувальної терапії. Ряд останніх багатоцентрових клінічних досліджень (наприклад дослідження впливу антигіпертензивної та ліпідознижувальної терапії на частоту серцевих нападів [ALLHAT]) вірогідно встановив переваги ліпідознижувальної терапії в осіб із цукровим діабетом старших вікових груп. В осіб похилого віку із цукровим діабетом (⩾65 років) без додаткових факторів ризику ІХС необхідна більш ретельна оцінка клінічного статусу, включаючи наявність супутніх захворювань, що допоможе визначити необхідну тактику лікування.

СПЕЦІАЛЬНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ РІЗНИХ ГРУП НАСЕЛЕННЯ

Чоловіки середнього віку (35–65 років). У цілому ризик ІХС у чоловіків вищий, ніж у жінок. У зазначеній віковій групі чоловіків вища поширеність основних факторів ризику ІХС, схильність до абдомінального ожиріння і метаболічного синдрому. Тому потреба в інтенсивній ліпідознижувальній терапії у чоловіків середньої вікової групи надзвичайно висока.

Жінки (45–75 років). У жінок ІХС маніфестує приблизно на 10–15 років пізніше порівняно із чоловіками і більшість випадків ІХС діагностується після 65 років. У жіночій популяції існують всі фактори ризику, але ранній (віком до 65 років) розвиток ІХС відзначений тільки у жінок із множинними факторами ризику і метаболічним синдромом. У той же час, незважаючи на очікуваний захисний ефект терапії естрогенами, немає переконливих даних про позитивний ефект застосування замісної гормональної терапії для зниження ризику ІХС у жінок у постменопаузальний період. Навпаки, відзначено позитивний ефект терапії статинами у жінок цієї вікової групи.

Старші вікові групи (чоловіки ⩾65 років і жінки ⩾75 років). У осіб похилого віку (⩾65 років) дуже високий ризик розвитку основних коронарних подій. Високий рівень ХС ЛПНЩ і низький рівень ХС ЛПВЩ є факторами ризику ІХС у старших вікових групах. Результати дослідження великого контингенту хворих у віковому діапазоні 65–75 років по вторинній профілактиці показали значне скорочення ризику ІХС внаслідок проведення терапії статинами. Отже, не існує вікових обмежень для пацієнтів з діагностованою ІХС при призначенні ліпідознижувальної терапії. З метою первинної профілактики для старших вікових груп рекомендується модифікація способу життя.

Дорослі молодого віку (чоловіки 20–35 років; жінки 29–45 років). У цьому віковому контингенті ІХС виявляють досить рідко, за винятком випадків з тяжкими факторами ризику, наприклад сімейною гіперхолестеринемією, викурюванням великої кількості цигарок, декомпенсованим цукровим діабетом. Дослідження, присвячені віддаленому прогнозу, продемонстрували, що збільшення сироваткового ХС у молодому віці визначає більш високий ступінь ризику ІХС при досягненні середнього віку. Таким чином, ідентифікація факторів ризику в молодому віці — важлива мета віддаленої профілактики. У цій віковій групі раннє виявлення ХС ЛПНЩ ⩾130 мг/дл у поєднанні зі здоровим способом життя здатне попередити розвиток ІХС. Особливу увагу слід приділяти молодим людям, які курять, з високим рівнем ХС ЛПНЩ (160–189 мг/дл), якщо ж визначаються дуже високі рівні ХС ЛПНЩ (⩾190 мг/дл), ліпідознижувальну терапію необхідно призначати так само, як і в старших вікових групах. У випадках тяжких генетичних форм гіперхолестеринемії слід призначати комбіновану ліпідознижувальну терапію (наприклад статини + секвестранти жовчних кислот).

ДОДАТОК 1

Стандарти лікування хворих з дисліпідемією:

Лікувальна програма

Перелік і обсяг обов'язкових медичних заходів асортименту

Хворі з дисліпідеміями повинні одержувати комплексне лікування:

1. Немедикаментозна терапія (дієта, корекція маси тіла, підвищення фізичної активності, відмова від тютюнопаління) для досягнення оптимальних характеристик ліпідного профілю.

2. Медикаментозне лікування відповідно до різних варіантів дисліпідемій:

а) Гіперхолестеринемія — статини.

б) Комбінована дисліпідемія — статини, деяким пацієнтам можна рекомендувати комбінацію статинів та фібратів.

в) Гіпертригліцеридемія — фібрати та/або статини.

3. У пацієнтів із безсимптомним перебігом: якщо шляхом модифікації способу життя протягом 8–12 тиж не вдається досягти необхідного ефекту, почати медикаментозну гіполіпідемічну терапію відповідно до варіанта дисліпідемії (статини та/або фібрати).

4. У хворих з діагностованою ІХС або її еквівалентами терапію статинами необхідно почати одночасно із заходами щодо немедикаментозної профілактики.

5. Контролювати показники ліпідного обміну, печінкові та м'язові ферменти: АлАТ, АсАТ, КФК 1 раз на 3 міс.

Перелік та обсяг додаткових медичних заходів:

1. При супутній АГ — антигіпертензивна терапія.

2. При супутньому цукровому діабеті — гіпоглікемізуюча терапія.

3. При тяжких формах сімейних дисліпідемій можлива корекція ліпідного профілю методом плазмоферезу.

Характеристика кінцевого очікуваного результату лікування:

1. Досягнення цільових рівнів ХС і ХС ЛПНЩ:

• для загальної популяції цільовий рівень ХС плазми повинен бути <5,0 ммоль/л (190 мг/дл), а рівень ХС ЛПНЩ <3 ммоль/л (115 мг/дл);

• для пацієнтів з ІХС, її еквівалентами та пацієнтів із цукровим діабетом цільовий рівень ХС повинен бути <4,5 ммоль/л (175 мг/дл), при можливості <4,0 ммоль/л (155 мг/дл), а рівень ХС ЛПНЩ — <2,5 ммоль/л (100 мг/дл), при можливості <2,0 ммоль/л (80 мг/дл).

2. Для пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією або іншими генетичними порушеннями метаболізму ліпідів, при неможливості зниження ХС ЛПНЩ нижче рівня 3 ммоль/л (115 мг/дл) із залученням комбінованої ліпідознижувальної терапії, з подвійними або потрійними режимами препаратів необхідно намагатися знизити рівні загального ХС не менше ніж на 20% і ХС ЛПНЩ на 30%, що повинно супроводжуватися вираженим клінічним ефектом.

Тривалість лікування

Хворі мають потребу в довічному немедикаментозному та медикаментозному лікуванні.

Критерії якості лікування

У переважної більшості пацієнтів з дисліпідеміями критерієм якості є досягнення цільових рівнів ХС і ХС ЛПВЩ.

У хворих із сімейною гіперхолестеринемією або іншими генетичними порушеннями метаболізму ліпідів зниження рівня загального ХС на 20% і ХС ЛПНЩ на 30% є критерієм досягнення вираженого клінічного ефекту.

Ймовірні побічні дії та ускладнення

Можлива поява побічних ефектів відповідно до фармакологічних властивостей ліпідознижувальних препаратів (статинів, фібратів): підвищення рівня трансаміназ (АлАТ, АсАТ більш ніж в 3 рази) і КФК (більш ніж в 10 разів). При підозрі на розвиток побічних реакцій потрібна відміна ліпідознижувальних препаратів.

Рекомендації щодо подальшого надання медичної допомоги

Хворі повинні перебувати на диспансерному спостереженні за місцем проживання. Контролювати параметри ліпідного обміну, рівень печінкових і м'язових ферментів: АлАТ, АсАТ, КФК із частотою 1 раз на 3 міс протягом першого року. Надалі слід проводити щорічне обов'язкове обстеження, а за його результатами — корекцію терапії не рідше ніж 1 раз на рік.

Вимоги до дієтичних призначень і обмежень

Хворі з дисліпідеміями повинні дотримуватися низькокалорійної дієти, загальне споживання жиру не повинне перевищувати 30% споживаної енергії, частина насичених жирів не повинна перевищувати третини від загального споживання жиру. Споживання ХС повинне бути <300 мг/добу. Рекомендується дієта, збагачена харчовими волокнами. Насичені жири можуть частково бути замінені складними вуглеводами й омега-3-поліненасиченими жирними кислотами морепродуктів.

Для хворих з АГ і осіб з надмірною масою тіла рекомендується додатково знизити споживання солі до ⩽5 г/добу; обмежити прийом алкоголю.

Вимоги до режиму роботи, відпочинку, реабілітації

Необхідне дозоване фізичне навантаження відповідно до рекомендацій лікаря після одержання результатів навантажувальних тестів.

ДОДАТОК 2

Рекомендовані наступні цільові рівні ХС:

1. Пацієнтам з ІХС або еквівалентами ризику ІХС: ХС <4,0 ммоль/л (155 мг/дл) і для ХС ЛПНЩ <2,0 ммоль/л (80 мг/дл).

2. Для загальної популяції цільовий рівень ХС плазми повинен бути <5 ммоль/л (190 мг/дл), а рівень ХС ЛПНЩ — <3 ммоль/л (115 мг/дл).

Для різних варіантів дисліпідемій рекомендується наступна терапія:

1. Гіперліпідемія ІІА типу (високий рівень ХС ЛПНЩ) — статини.

2. Гіперліпідемія IV типу (високий рівень ТГ) — фібрати.

3. Гіперліпідемія ІІВ типу (високий рівень ХС ЛПНЩ і ТГ) — статини, якщо високий рівень ХС ЛПНЩ є переважним порушенням, і фібрати, якщо переважає високий рівень ТГ. Деяким пацієнтам можна рекомендувати комбінацію статинів та фібратів.

Формули перерахунку:

Загальний ХС, ЛПНЩ і ЛПВЩ у ммоль/л · 38,7 = мг/дл ТГ у ммоль/л · 88,6 = мг/дл

ДОДАТОК 3

Дієтичні рекомендації Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства атеросклерозу.

Загальні принципи:

- частка всіх жирів у загальній енергетичній цінності їжі повинна становити ⩽30%;
- частка тваринних (насичених) жирів повинна становити не більше ⅓ загальної кількості споживаного жиру;
- обмеження добового споживання ХС — <300 мг;
- збільшення споживання моно- і поліненасичених жирів з овочів і морської риби;
- збільшення споживання вуглеводів, що містяться у свіжих фруктах, злаках і овочах.

Рекомендовані продукти

Злаки	Хліб грубого помолу, вівсяна каша, пластівці різних злаків, макаронні вироби з цільного зерна і коричневий (неочищений) рис, підсушений хліб
Молочні продукти	Знежирене молоко, йогурт, сир
Супи	Овочеві, консоме
Риба	Варена, копчена, смажена без шкіри
Морепродукти	Устриці, гребінці
М'ясо та інші продукти	Індичка, курятина, телятина, дичина, кролятина, молода баранина. 1–2 рази на тиждень пісна яловичина, бекон, свинина. Яєчний білок

Жири	Поліненасичені олії: соняшникова, кукурудзяна, олія сафлора і волоського горіха. Мононенасичені олії: маслинова, рапсова. «М'які» (негідрогенізовані) сорти маргарину, що містять багато моно- або поліненасичених жирів
Фрукти та овочі	Усі свіжі та заморожені овочі, особливо бобові: свіжі та висушені боби, квасоля, чечевиця, нут (турецький горіх), цукрова кукурудза, варена картопля, у тому числі в мундирі. Усі свіжі або сушені фрукти, консервовані фрукти без цукру
Десерти	Фруктове морозиво, желе, пудинги на «знятому» молоці, фруктові салати, гоголь-моголь
Випічка	
Кондитерські вироби	Лукум, нуга, карамельні цукерки
Горіхи	Волоські, мигдаль, каштан
Напої	Чай, фільтрована або розчинна кава, низькокалорійні безалкогольні напої
Приправи	Перець, гірчиця, пряні трави, спеції

Продукти обмеженого вжитку

Злаки	Макаронні вироби з білого борошна та білий (шліфований) рис
Молочні продукти	Частково знежирене молоко, знежирені та нежирні сорти сиру (камамбер, едам, фета, ricotta), нежирний йогурт. 2 яйця на тиждень
Супи	Все, що не ввійшло до двох перших категорій
Риба	Смажена на рекомендованій олії
Морепродукти	Мідії, омари, креветки різних видів, кальмари
М'ясо та інші продукти	Гуси, качки, будь-яке м'ясо з наочною наявністю жиру, сосиски, салямі, м'ясні пироги, паштети, шкіра домашньої птиці. 2 яйця на тиждень
Жири	Смажена або картопля фрі, приготовані із застосуванням рекомендованих жирів
Фрукти та овочі	
Десерти	
Випічка	Пісочні та бісквітні тістечка, приготовані на ненасичених маргаринах та жирах
Кондитерські вироби	Марципан, халва
Горіхи	Бразильский, кеш'ю, арахіс, фісташки
Напої	Алкогольні напої, нежирні напої з какао
Приправи	Салатні соуси з низьким вмістом жиру

Продукти, вживання яких небажане

Злаки	Круасани, булочки
Молочні продукти	Цільне молоко, згущене молоко, сливки, штучне молоко, жирні сири, жирний йогурт
Супи	Супи з великим вмістом жиру, крем-супи
Риба	Ікра, смажена риба на жирі, який не рекомендується
Морепродукти	
М'ясо та інші продукти	
Жири	Вершкове масло, шпик, сало, топлений жир, пальмова олія, тверді маргарини, гідрогенізовані жири
Фрукти та овочі	Смажена картопля чи картопля-фрі, овочі та рис, які готують на оліях чи жирі, що не рекомендуються
Десерти	Вершкове морозиво, пудинги або пиріжки, які готують з маслом або вершками
Випічка	Комерційні пісочні тістечка, бісквіти, пироги, пудинги та ін.
Кондитерські вироби	Шоколад, ірис, вершкова помадка, кокосові палички
Горіхи	Кокосовий горіх, солоні горіхи
Напої	Шоколадні напої, кава по-ірландськи, солодові напої, заварена кава, безалкогольні напої
Приправи	Додавання солі, салатних соусів, майонезу та ін.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування (2007) Методичні рекомендації Робочої групи з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС та Робочої групи з проблем метаболічного синдрому, діабету та серцево-судинних захворювань Українського наукового товариства кардіологів. Київ, 56 с.
2. Карпов Ю.А., Сорокин Э.В. (2001) Атеросклероз и факторы воспаления: нелипидные механизмы действия статинов. РМЖ, 9(10): 5–9.
3. Карпов Ю.А., Сорокин Э.В. (2002) Профилактика инсульта – новая область применения статинов. РМЖ, 10(1): 12–15.
4. Климов Н.А., Никульчева Н.Г. (1995) Липиды, липопротеиды и атеросклероз. Питер, Санкт-Петербург, 89–199.
5. Лутай М.И. (2003) К вопросу о клинической классификации дислипопротеинемий. Укр. кардіол. журн., 4: 9–16.
6. Лякишев А.А. (2003) Клиническое применение статинов. РМЖ, 11(4): 193–196.
7. Митченко Е.И. (2004) Дислипидемия как фактор развития сердечно-сосудистых заболеваний. Укр. кардіол. журн., додаток 1: 28–39.
8. Сусеков А.В., Поваренок В.В. (2001) Дериваты фиброевой кислоты. Кардиология, 7: 60–65.
9. Шевченко О.П., Шевченко А.О. (2003) Статины. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Реафарм, Москва, 67 с.
10. AHA Guidelines for Preventing Heart Attack and Death in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: 2001 Update (2001) Circulation,104: 1577–1579.
11. Beisiegel U. (1998) Lipoprotein metabolism. Eur. Heart J., 19 (Suppl A): A20–A23.
12. Brewer H.B. (1999) Hypertriglyceridemia: changes in the plasma lipoproteins, associated with an increased risk of cardiovascular disease. Am. J. Cardiol., 83: 3–12.
13. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (2003) Eur. Heart J., 24: 1601–1610.
14. Grundy S. (1999) Hypertriglyceridemia, insulin resistance and the metabolic syndrome. Am. J. Cardiol., 83: 25F–29F.
15. Guidelines on management of stable angina pectoris: Executive summary (2006) Eur. Heart J., 27: 1341–1381.
16. Jeppesen J., Hein H.O., Suadicany P. et al. (1998) Triglycerides concentration and ischaemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. Circulation, 97: 1029–1036.
17. Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels (1998) N. Engl. J. Med., 339: 1349–1357.
18. Mahley R.W., Huang Y. (1999) Apolipoprotein E: from atherosclerosis to Alzheimer's disease. Curr. Opin. Lipidol., 10: 207–217.
19. Nissen S.E., for the REVERSAL Investigators. Comparison of Intensive Versus Moderate Lipid Lowering on the Progression of Coronary Atherosclerosis Measured by Intravascular Ultrasound: A Randomized Controlled Trial (abstract) (2003) Circulation, 108: 2723 p.
20. Reaven G.M., Chen Y.-D.L., Jeppesen J. et al. (1993) Insulin resistance and hypertriglyceridemia in an individuals with smal, dense low density lipoprotin particles. J. Clin. Invest., 92: 141.
21. Scandinavian Simvaststin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvaststin Survival Study (4S) (1994) Lancet, 344: 1383–1389.
22. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al. (2003) Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet, 361: 1149–1158.
23. The ILIB Lipid Handbook for clinician Practice: Dyslipidemia and Coronary Heart Disease. 3rd edition (2003) International Lipid Information Bureau, New York: 242 p.
24. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final Report (2002) Circulation, 106: 3143–3421.
25. Thompson G.R. (1995) Angiographic trials of lipid-lowering therapy: end of an era? Br. Heart J., 74: 343–347.
26. Thompson G.R., Maher V.G.M., Matthews S. et al. (1995) Familial Hypercholesterolaemial Regression Study: a randomized trial of low-density lipoprotein apheresis. Lancet, 345: 811–816.
27. Thompson G.R. (1999) The proving of the lipid hypothesis. Curr. Opin. in Lipidol. 10th Anniversary issue, 10(3): 201–205.
28. Waters D., Higginson L., Gladstone P. et al. (1994) Effects of monotherapy with an HMG-CoA-reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography. The Canadian Coronary Atherosclerosis Interventional Trial. Circulation, 89(3): 959–968.

ГЛАВА 3 АТЕРОСКЛЕРОЗ: ПОЄДНАННЯ ЗАПАЛЕННЯ ТА МОДИФІКАЦІЇ ЛІПОПРОТЕЇНІВ КРОВІ ЯК ОСНОВА ЙОГО ПАТОГЕНЕЗУ

Т.В. Талаєва, В.В. Братусь

До лікаря-практика звертаються хворі на атеросклероз на етапі виражених клінічних проявів процесів, поєднаних із наявністю стенозувальної бляшки. Тому в більшості випадків саме стеноз є основною мішенню терапевтичних і мікрохірургічних втручань, що сприяють відновленню прохідності судини, але практично не впливають на атеросклероз. Це означає, що для успішного попередження розвитку чи прогресування атеросклерозу необхідно впливати на його патогенетичні механізми, серед яких одне з перших місць займає запалення.

Сьогодні розуміння патогенезу атеросклерозу вийшло далеко за межі оцінки значимості гіперхолестеринемії як провідного механізму процесу. Одним з етапів становлення нового підходу до вивчення атерогенезу стала робота англійського вченого Росса «Атеросклероз — запальний процес» (1999). У ній наводяться дані про те, що атеросклероз — це ряд послідовних клітинних і молекулярних реакцій, які свідчать про його запальну природу: від першого етапу — появи ліпідних плям, до останнього — руйнування атеросклеротичної бляшки й розвитку ІМ. Після цієї публікації жодна з робіт, присвячених вивченню як патогенезу, так і клінічних проявів атеросклерозу, не обходиться без констатації його запальної природи.

Роль запалення у патогенезі атеросклерозу і його клінічних проявів досить наочна при аналізі даних багатьох досліджень. Ще в 1954 р. Cole і співавтори повідомили, що двомісячна смертність при гострому ІМ і кількості лейкоцитів у периферичній крові, що перевищує 15 тис./мм^3, становить 32%, тоді як при вмісті лейкоцитів <9 тис./мм^3 смертність не досягає 9%. У дослідженні GISSI серед 11 324 пацієнтів з гострим ІМ і рівнем лейкоцитів у крові <6 тис./мм^3 смертність протягом 4 років становила 6,9%, при вмісті лейкоцитів >9 тис./мм^3 — 17,7%. При цьому прогностична значимість лейкоцитозу мала характер, незалежний від вираженості інших факторів атерогенезу.

Застосування сучасних технологій ведення пацієнтів з гострим ІМ сприяло істотному зменшенню значимості лейкоцитозу та, відповідно, активності запалення, у визначенні наслідків інфаркту. Так, при проведенні стандартної терапії частота випадків смерті у верхній і нижній квартилях вмісту лейкоцитів становили 18,6 і 4,7%, після проведення тромболізису чи реваскуляризації — 9,3 і 3,5% відповідно, проте, це розходження зберігало статистичну значимість.

Відсутність єдиного розуміння патогенетичної суті запалення в атерогенезі стала очевидною внаслідок проведення ряду досліджень, результати яких свідчать, що ознаки запалення мають неспецифічний характер та їх відзначають при різних формах кардіальної патології. Насамперед констатовано, що розвиток СН також можна розглядати як прояв запального процесу. Доведено також, що розвиток і прогресування СН поєднується з підвищенням вмісту в плазмі крові найважливіших медіаторів запалення — ФНП-α та інтерлейкіну (ІЛ)-6. Їх високий рівень — прогностична ознака тяжкого клінічного перебігу і кінцевого результату. Більше того, тривала інфузія ФНП-α тваринам спричиняла різке пригнічення скоротливої функції міокарда і ремоделювання ЛШ, що розвивалося паралельно зі зростанням активності матриксних металопротеїназ. Блокада рецепторів ФНП-α при хронічному перевантаженні серця тиском попереджала розвиток СН; подібний ефект виникав при активації тканинного інгібітору матриксних металопротеїназ, який контролює активність як власне протеїназ, так і ФНП-α.

В ході багатьох досліджень виявлено також нерозривний зв'язок між системним запаленням, що супроводжується підвищенням рівня СРБ у плазмі крові, та метаболічним синдромом. Важливим фактором, відповідальним за розвиток хронічного запалення в цих умовах, є жирова тканина, яка продукує прозапальні медіатори типу ФНП-α та

ІЛ-6, тоді як останній є одним із основних стимуляторів продукції СРБ у печінці.

Пізніше в дослідженнях, присвячених патогенезу гіпертонічної хвороби, також було встановлено її поєднання із запаленням. Показано, що вміст цитокінів у крові вірогідно корелює з рівнем АТ, а у мишей — з відсутністю ІЛ-6 психоемоційний стрес супроводжується в 2 рази меншою гіпертензивною реакцією. Крім того, інфузія ангіотензину II мишам з генетичною відсутністю продукції активних форм кисню не приводить до розвитку гіпертензії, а більшість антигіпертензивних препаратів — блокаторів рецепторів ангіотензину II 1-го типу, блокаторів кальцієвих каналів, інгібіторів АПФ — паралельно з нормалізацією АТ зменшує вираженість запалення та оксидантного стресу.

Встановлено, що у пацієнтів із фібриляцією передсердь, особливо у персистувальній формі, закономірно спостерігається підвищений рівень СРБ. Доведений також зв'язок фібриляції передсердь із підвищенням рівня ФНП-α у крові, є дані про подібний зв'язок з кількістю циркулюючих лейкоцитів. Крім того, встановлено, що тривалість пароксизмів фібриляції передсердь перебуває у прямому зв'язку з рівнем СРБ і розмірами передсердя, і це розглядають як підтвердження зв'язку фібриляції передсердь із запаленням і структурним ремоделюванням. Крім того, рівень СРБ — чутлива прогностична ознака відновлення ритму після кардіоверсії, а між рівнем ІЛ-6 у крові у пацієнтів з фібриляцією передсердь і ризиком розвитку інсульту існує пряма залежність.

Все це означає, що запалення різного ступеня вираженості відзначають практично при всіх основних формах кардіальної патології. Тому для визначення ролі запалення як специфічного фактора, що лежить в основі атерогенезу, необхідне розуміння його компонентів, а також патогенетичної ролі на різних етапах розвитку захворювання.

Насамперед, необхідно розрізняти локальне запалення, яке виявляють безпосередньо в тканинах, і системне, яке проявляється певними порушеннями складу та біохімічних властивостей крові. Системне запалення не є запаленням у повному розумінні слова; воно відображає прозапальні зміни, які проявляються накопиченням у крові хемокінів і цитокінів — медіаторів запалення, розчинених форм їх рецепторів, молекул адгезії, активацією клітинних елементів — моноцитів, лейкоцитів, лімфоцитів, тромбоцитів. Водночас, саме локальне запалення, його місцезнаходження і визначає специфіку відповіді, що розвивається. Якщо запалення виникає в міокарді, то його наслідком є міокардит, кардіоміопатія, СН, аритмії, якщо в печінці — то гепатит, у нирках — гломерулонефрит, у суглобах — ревматоїдний артрит. Атеросклероз — це запалення у стінці великих магістральних артерій. При цьому патогенетична і морфологічна картина запалення практично єдина й не залежить від його локалізації, за винятком невеликих варіацій залучення клітинних елементів у процес.

На сьогодні причина та механізми розвитку запалення у стінках артерій досить повно визначені. Встановлено, що протизапальні й антиатерогенні властивості судинної стінки визначаються нормальним функціонуванням ендотелію, його здатністю продукувати та вивільняти оксид азоту (NO) — потужну біологічно активну сполуку. NO виявляє аутокринну і паракринну дію, тобто діє як у місці свого вивільнення, так і в безпосередній близькості. У клітинах ендотелію NO пригнічує активність ядерного фактора транскрипції NF-kB, що регулює експресію генів, які визначають розвиток запальної відповіді. В результаті цього пригнічується продукція прозапальних та мітогенних факторів: ендотеліну-1 та ангіотензину II, хемокін-моноцитарного хемотаксичного фактора; секреція супероксидного радикалу — основного фактора оксидантного стресу, експресія молекул адгезії. Вивільняючись у стінку, NO викликає розслаблення гладком'язових клітин, тому його називають «ендотелійзалежний фактор розслаблення». Крім цього, NO пригнічує міграцію та проліферацію гладком'язових клітин, резидентних макрофагів, попереджає потовщення та ремоделювання стінки. NO вивільняється також у кров, пригнічує активність і адгезивність запальних клітин, знижує тромбоцитарну активність.

Основним фактором, що у фізіологічних умовах регулює здатність ендотеліоцитів вивільняти NO, є пристінкова напруга зсуву, що виникає в результаті дії потоку крові на ендотелій. При ламінарному потоці крові, тобто лінійному та орієнтованому по осі судини, напруга зсуву максимальна. Це поєднується з утворенням значної кількості NO і зводить до мінімуму взаємодію між ендотеліоцитами та клітинами крові. Однак у зонах зі зниженою напругою зсуву, які відповідають ділянкам судини зі зміненою геометрією або в ділянці відходження бічних гілок, продукція NO зменшена. У результаті реципрокно активуються фактори, відповідальні за розвиток локального запалення та оксидантного стресу, насамперед — NF-kB, зростає продукція в ендотелії хемоатрактантів, цитокінів, мітогенних факторів і молекул адгезії, стимулюється міграція в судинну стінку моноцитів, Т-лімфоцитів і гладком'язових клітин. Все це завершується появою неоінтими, по-

товщенням і ремоделюванням судинної стінки навіть при відсутності традиційних ліпідних факторів атерогенезу.

Ця послідовність подій, що приводить до ремоделювання судинної стінки, підтверджена в ході експериментів з однобічною коарктацією сонної артерії. В умовах зниження тиску і, відповідно, напруги зсуву в сегменті артерії, дистальному щодо накладеної манжетки, вміст супероксидного радикалу збільшився в 4,1 раза у поєднанні зі зменшенням продукції NO, щільною інфільтрацією нейтрофільними гранулоцитами, активацією локального запалення, вираженим потовщенням стінки і зменшенням просвіту судини. Зростання радикальної та запальної активності повністю пригнічувалося у тварин, що одержували ЛПВЩ або лише білок апо-А-1 без ліпідів. При цьому інфільтрація нейтрофільними гранулоцитами зменшувалась на 75–95%. У сонній артерії, де гемодинамічні умови не змінювалися, без змін залишилася і структура стінки.

Процес формування фібросклеротичних змін у типових зонах в результаті в'ялоплинного локального запалення починається з перших днів життя. Однак, у зв'язку з низькою інтенсивністю і швидкістю прогресування, зміни структури судинної стінки в нормальних умовах досягають гемодинамічної значимості, тобто впливу на можливість кровопостачання серця, лише наприкінці 7–8-ї декади життя. Крім цього, структурні зміни характеризуються як фібросклеротичні й мають вигляд щільних бляшок, не схильних до розпаду. При достатній вираженості вони проявляються клінічно нападами стабільної стенокардії, але практично ніколи не є причиною розвитку гострих коронарних явищ. Тому істинне атеросклеротичне ураження стінки артерії виникає лише при поєднанні первинних змін у судинній стінці із системними порушеннями обміну ліпопротеїнів, тому теза Анічкова: «Без ліпідів немає атеросклерозу», — лишається непорушною.

Однак уявлення про характер ліпідного компонента атерогенезу істотно змінилися. Сьогодні перше місце займає не кількісний бік змін, не розвиток гіперхолестеринемії, а якісні порушення структури та функції ліпопротеїнів, у розвитку яких запалення (системного характеру) відіграє одну з головних ролей, що зводяться, насамперед, до модифікації ліпопротеїнів, у результаті якої вони здобувають проатерогенні властивості.

Нативним ліпопротеїнам не характерні атерогенні властивості, незалежно від їх рівня у крові, й інкубація макрофагів у середовищі, що містить нативні ліпопротеїни, не приводить до утворення пінистих клітин. Лише попередньо модифіковані ліпопротеїни захоплюються ненасичуваним чином макрофагами, що приводить до їх перенавантаження ефірами ХС та до утворення пінистих клітин. Характерно, що між вмістом у крові загального ХС або ХС ЛПНЩ і кількістю модифікованих ліпопротеїнів немає прямої залежності, і у пацієнтів з гострим ІМ на фоні частої нормалізації вмісту загального ХС і ТГ у крові різко зростають вміст модифікованих ліпопротеїнів і загальний атерогенний потенціал плазми крові. Аналогічна картина характерна для хворих на цукровий діабет, у яких на фоні інтенсивної проатерогенної модифікації ліпопротеїнів і швидко прогресуючого атеросклерозу гіперхолестеринемія відсутня чи маловиражена. Ці дані свідчать про те, що стандартний діагностичний прийом — визначення вмісту загального ХС і ХС ЛПНЩ у плазмі крові дає лише недостовірну інформацію про характер обміну ліпопротеїнів в організмі і загальний атерогенний потенціал крові.

Необхідно пам'ятати, що ХС і ліпопротеїни, до складу яких він входить, — це не фактори розвитку атеросклерозу, а компоненти гомеостазу організму. ХС — необхідний компонент клітинних мембран, і його видалення з них супроводжується загибеллю клітини протягом кількох секунд. ЛПНЩ — основна форма транспорту ХС до клітин, де вони зв'язуються відповідними мембранними рецепторами, захоплюються клітиною і поставляють їй необхідний ХС. Однак практично всі клітини, за винятком клітин ендотелію, не мають прямого контакту із кров'ю й не можуть елімінувати з неї ліпопротеїни. Для цього ліпопротеїни мають пройти через ендотелій та інші структури судинної стінки і з'явитися в міжтканинній рідині. Це означає, що судинна стінка не є, як вважалося, нездоланною перешкодою для транспорту ліпопротеїнів, який здійснюється шляхом трансцитозу через утворені в ендотеліоцитах канали. При цьому ліпопротеїни не зазнають внутрішньоклітинних метаболічних змін.

Ситуація істотно змінюється за наявності структурних змін стінки, розвитку в ній вираженого субендотеліального шару, утвореного запальними клітинами крові, фібробластами, гладком'язовими клітинами і матриксними білками. Ці білки (насамперед хондроїтин сульфат) мають виражену спорідненість до ЛПНЩ, що зумовлене наявністю поверхневого негативного заряду у ЛПНЩ і позитивного — у матриксних білків. Завдяки цьому ЛПНЩ зв'язуються з білками судинної стінки й акумулюються в ній. Характерно, що спорідненість модифікованих ЛПНЩ до матриксних білків на кілька порядків вища, ніж

до нативних, тому що вони характеризуються більш високим негативним зарядом. Завдяки цьому вміст ЛПНЩ у стінці ураженої артерії більше ніж у 70 разів перевищує їх вміст у крові.

По мірі збільшення товщини стінки вповільнюється дифузія через неї ЛПНЩ і істотно полегшується їхнє захоплення, депонування і модифікація. Таким чином, наявність преатеросклеротичних змін у судинній стінці, зумовлених розвитком у ній в'ялоплинного локального запалення, є обов'язковою умовою для відкладення у стінці ліпідів і ліпопротеїнів. Саме на цьому етапі зміни набувають рис, характерних для атеросклерозу, тобто поєднання фібросклеротичних і атероматозних явищ.

Модифікація ЛПНЩ (у всякому разі початкова) відбувається безпосередньо в крові та пов'язана, насамперед, з їх окисненням. Цей процес визначається наявністю у фосфоліпідах і ефірах ХС, що входять до складу ЛПНЩ, ненасичених жирних кислот, вразливих до дії вільних радикалів. Пероксидація ЛПНЩ здійснюється і в нормальних умовах, але її інтенсивність різко зростає при розвитку системного запалення та оксидантного стресу, коли кількість модифікованих ЛПНЩ збільшується на 3 порядки — від 0,02 до 5%.

Окиснені ЛПНЩ виявляють цитотоксичні властивості, вони здатні ушкоджувати ендотеліоцити та призводити до розвитку системного запалення. Це зумовлено існуванням захисних механізмів, які здійснюють швидку елімінацію окиснених ЛПНЩ із крові. В їх основі лежить функція клітин ретикулоендотеліальної системи. Елімінація модифікованих ЛПНЩ здійснюється як шляхом їх захоплення макрофагами та ендотеліоцитами через відповідні скавенджер-рецептори, так і через зв'язування ЛПНЩ білками позаклітинного матрикса. Все це є захисною реакцією, спрямованою на попередження пошкоджувальної дії модифікованих ЛПНЩ.

Поява ліпідних плям у субендотелії магістральних артерій, що є відображенням накопичення в ньому пінистих клітин і вільних позаклітинних ліпідів, спостерігають навіть у дітей. Воно має зворотний характер завдяки тому, що ці ліпіди захоплюються макрофагами, процесуються в них, а ХС із макрофагів виводиться за допомогою тих же механізмів, що й з інших клітин, за участю ЛПВЩ. Однак з появою надлишкової кількості модифікованих ліпопротеїнів і виснаженням можливостей системи зворотного транспорту ХС макрофаги перевантажуються ефірами ХС і піддаються апоптозу. В результаті цього в інтимі накопичуються вільні окиснені ліпіди, що супроводжується ініціацією чи різкою активацією локальної запальної відповіді.

Однак помилково вважати зміни обміну ліпідів і профілю ліпопротеїнів при запаленні лише як прояв первісно патологічного процесу. Ліпіди та ліпопротеїни при запаленні відіграють захисну роль, і при початковому низькому їх рівні запалення проходить зі значно тяжчими ускладненнями і частіше призводить до летального кінця. Клінічний перебіг СН у осіб зі зниженим вмістом ліпідів і ліпопротеїнів у крові має тяжчий характер, а смертність серед інфікованих тварин у ході експерименту обернено залежала від рівня ліпідів у крові.

Захисна дія ліпопротеїнів визначається наявністю в них антиоксидантних сполук і ферментних систем, які захищають високовразливі ненасичені жирні кислоти, що входять до складу фосфоліпідів. Це вітамін Е, який міститься в ЛПНЩ і ЛПДНЩ, ферменти параксоназа та фосфоліпаза A_2, апобілок апо-А-1, які є компонентами ЛПВЩ.

Після того, як вичерпуються ці захисні механізми, ненасичені жирні кислоти, що входять до складу фосфоліпідів ліпопротеїнів, взаємодіють із вільними радикалами і піддаються пероксидації, але при цьому вони інактивують радикали і попереджають їх пошкоджувальну дію. Ліпопротеїни також здатні зв'язувати ендотоксин, і комплекс, що утворився, виводиться із крові макрофагами, що попереджає розвиток вираженої ендотоксемії.

Ці порушення поєднуються зі зростанням вмісту в крові ліпопротеїнів у результаті як посиленої їх продукції гепатоцитами, так і уповільнення катаболізму. Медіатори запалення, насамперед — ФНП-α та ІЛ-6, активують синтез і вивільнення у кров ЛПДНЩ паралельно із пригніченням ліпопротеїнової ліпази — одного із ключових ферментів, завдяки яким здійснюється метаболізм ліпопротеїнів і підтримується їх нормальний рівень і спектр у крові. В результаті розвиваються гіперхолестеринемія та гіпертригліцеридемія, знижується вміст ЛПВЩ у крові.

У процесі цих реакцій змінюються біологічні властивості ліпопротеїнів, їх обмін набуває проатерогенної спрямованості, однак такі порушення становлять меншу загрозу для існування організму, ніж ендотоксин, медіатори запалення, вільні радикали. Крім цього, тривалий час зміни, що виникають, мають зворотний характер, і при зменшенні вираженості порушення обміну ліпопротеїнів поступово нівелюються.

Пряма залежність між наявністю системного запалення і проатерогенними порушеннями обміну ліпопротеїнів особливо чітко проявляється

у дітей з гострими респіраторними захворюваннями без попереднього ожиріння чи порушення обміну ліпідів. На піку розвитку запальної відповіді в них відзначається закономірне зростання вмісту в крові загального ХС і ТГ, ЛПНЩ і ЛПДНЩ, підвищення коефіцієнта атерогенності, рівня в крові атерогенно модифікованих ЛПНЩ і ЛПДНЩ, пропорційних інтенсивності запалення. Після проведеного лікування і пригнічення запальної реакції показники метаболізму ліпопротеїнів частково нормалізувалися, однак порушення зберігалися ще протягом тривалого періоду, що створювало умови для сумації ефекту при повторному розвитку запалення.

Роль запалення у проатерогенній модифікації ліпопротеїнів визначається здатністю вільних радикалів, продукція яких різко зростає, впливати як на ліпідний, так і на білковий компоненти ліпопротеїнів. Ненасичені жирні кислоти, що входять до складу як фосфоліпідного шару ліпопротеїнів, так і до складу ефірів ХС, що містяться в них, високосхильні до окиснення навіть при помірній інтенсивності вільнорадикальних процесів, що розвиваються безпосередньо в крові. У цих умовах виникають мінімально окиснені ЛПНЩ, які виявляють цитотоксичну дію, здатність активувати і пошкоджувати ендотелій, а також підвищену спорідненість із протеогліканами судинної стінки. Внаслідок цього вони фіксуються в субендотеліальному шарі, де піддаються остаточній модифікації зі зміною їх апо-білка В-100. В результаті ліпопротеїни набувають атерогенних властивостей, тобто втрачають спорідненість до тканинних В-, Е-рецепторів та набувають здатності захоплюватися макрофагами через скавенджер-рецептори SR-A1 з утворенням пінистих клітин. Надалі пінисті клітини піддаються апоптозу, що супроводжується потраплянням їх ліпідного вмісту безпосередньо в інтиму, посиленням у ній запальної реакції та утворенням атероматозної бляшки з високою схильністю до розпаду.

Іншою формою проатерогенної модифікації ліпопротеїнів крові є продукція в печінці ЛПДНЩ, перезбагачених ТГ, і уповільнення їх катаболізму, зв'язане як зі зниженням активності ліпопротеїнової ліпази — основного ліполітичного ферменту крові, так і зі зниженням ефективності її дії на ЛПДНЩ зі зміненою структурою і складом. Ці зміни проявляються у спрощеній формі розвитком гіпертригліцеридемії, яка розглядається як самостійний незалежний фактор розвитку атеросклерозу та ІХС, що визначає характер її клінічного перебігу і ризик розвитку гострих форм коронарної недостатності. Ці змінені ЛПДНЩ та їх ремнанти, що накопичуються у крові, захоплюються макрофагами через специфічні рецептори та підсилюють експресію в них ядерного фактора NF-kB з відповідним зростанням продукції вільних радикалів, хемоаттрактантів, молекул адгезії, тканинного фактора та активацією як системного запалення, так і системи згортання крові.

Подібні зміни характерні для осіб з ожирінням, метаболічним синдромом, цукровим діабетом. Причиною їх розвитку є поєднання первинних порушень обміну ліпідів з високою активністю системного запалення і виникненням інсулінорезистентності. Подібний тип модифікації ліпопротеїнів крові найбільш характерний для пацієнтів із безсимптомним перебігом ІХС та різко підвищеним ризиком розвитку ІМ. Частота його виникнення особливо висока в осіб із вмістом ТГ у крові >2,3 ммоль/л, відношенням вмісту загального ХС до ХС ЛПВЩ, що >5,0 і концентрацією ХС ЛПВЩ <35 мг/дл і досягає 16%. При цьому загальний вміст ХС у крові може зберігатися в межах норми.

Динаміка атеросклеротичної бляшки включає два процеси. З одного боку, це міграція і проліферація в судинній стінці гладком'язових клітин і макрофагів, з іншого боку — їх загибель. Міграція, проліферація й активація гладком'язових клітин означає збільшення розмірів бляшки, синтез протеогліканів і колагену, але у поєднанні зі стабілізацією бляшки. Навпаки, при активації макрофагів спостерігається зростання активності матриксних металопротеїназ, експресія прозапальних цитокінів і хемокінів, активація оксидативного стресу та загибель гладком'язових клітин. Тому підвищення активності макрофагів у бляшці супроводжується активацією локального запалення із руйнуванням сполучнотканинного матриксу і покришки бляшки, зростанням погрози порушення її цілісності та розвитку гострого коронарного синдрому. Тому нестабільна атеросклеротична бляшка характеризується високим вмістом ліпідів і макрофагів, низьким — гладком'язових клітин і колагену, тоді як у стабільній переважають гладком'язові клітини, які секретують колаген та матриксні білки.

Активація локального запалення в атеросклеротичній бляшці — одна з головних причин її дестабілізації та руйнування. Результати тонких досліджень показали, що температура тканин в ділянці нестабільної бляшки, що руйнується, на 1,5 градуса вища, ніж в ділянці стабільної, тоді як у стабільної — на 0,5 градуса вища, ніж у нормальних сегментах артерії.

Доля атеросклеротичної бляшки значною мірою визначається розвитком у ній мережі мікросудин. По мірі збільшення товщини стінки погіршується метаболічне забезпечення її клітинних елементів, виникають ознаки гіпоксії. Одним із наслідків цього є посилена продукція ендотеліального судинного фактора росту, який зумовлює утворення мережі мікросудин із системи vasa vasorum. Ці тонкостінні судини піддаються дії протеолітичних ферментів, які продукуються і накопичуються в атеросклеротичній бляшці пропорційно активності запалення, що приводить до їх ерозії та розвитку інтрамуральних геморагій.

Між накопиченням ліпідів у бляшці, інтенсивністю її неоваскуляризації та схильністю до руйнування існує пряма залежність. У більш оптимальному варіанті це приводить лише до швидкого збільшення розмірів бляшки, її гемодинамічної значимості. Однак якщо інтрамуральна геморагія поєднується з руйнуванням фіброзної покришки бляшки, то виникає пристінковий тромб, що на фоні вираженого стенозування може приводити до повної обструкції просвіту судини і розвитку гострого коронарного синдрому.

На сьогодні питання про роль системного запалення у прогресуванні атеросклеротичного ураження і дестабілізації цього процесу перебуває в центрі уваги. Відповідно до клінічних спостережень, системний запальний процес істотно прискорює розвиток атеросклерозу, що особливо характерно для хронічних інфекцій з в'ялим перебігом, спричинених грамнегативними мікроорганізмами типу *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, а також вірусу герпеса. Відзначено, що факторами, що істотно впливають на динаміку ураження при атеросклерозі, є парадонтоз, часті ангіни. Появу в крові ендотоксину, що раніше розглядалося як ознака сепсису, нині діагностують при помірно вираженому загостренні хронічних інфекційних процесів. Показано також, що ризик розвитку гострого ІМ у пацієнтів із ІХС значно зростає в період епідемії грипу, після проведення оперативних втручань, а у хворих із пересадженим серцем спостерігається різко прискорене атеросклеротичне ураження вінцевих судин.

У пацієнтів із гострим коронарним синдромом різко (більше ніж у 3,5 раза) підвищений вміст у крові СРБ порівняно із хворими, в яких діагностована хронічна форма ІХС, на 33% збільшений вміст ТГ у крові, що може бути як наслідком гострого запалення, так і його причиною, у 3–5 разів підвищений вміст у крові модифікованих ЛПНЩ і ЛПДНЩ. Системне запалення, що активується, має виражений аутоімунний компонент, і в ролі аутоантигенів виступають вищезазначені модифіковані ліпопротеїни. Про це свідчить збільшення більше ніж в 2,5 раза кількості циркулюючих імунних комплексів, а також вмісту в них ХС і ТГ в 2–3 рази, що є наслідком включення до складу імунних комплексів модифікованих ЛПНЩ і ЛПДНЩ.

Питання про те, яким чином системне запалення бере участь у розвитку гострого коронарного синдрому, залишається поки що у сфері гіпотез. Швидше за все, цей ефект визначається переважно активацією локального запалення, що проходить в атеросклеротичній бляшці під впливом медіаторів запалення, що циркулюють у крові. Однак він може бути пов'язаний також із прямою дією факторів системного запалення, насамперед — фіксацією імунних комплексів на ендотелії, що вкриває бляшку, з активацією системи комплементу, появою комплексу мембранної атаки і руйнуванням ендотеліоцитів.

Наведені дані свідчать про те, що запалення — один із провідних факторів атерогенезу та патогенезу ІХС, і дуже важливо враховувати його при оцінці як поточного стану атеросклерозу, так і його прогнозу, а також коригувального впливу на запалення — найважливіший компонент патогенетично обґрунтованого лікування пацієнтів із ІХС як у хронічній фазі, так і в період загострення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. (1995) Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. Питер, Санкт-Петербург, 298 с.
2. Ali K., Middleton M., Puré E., Rader D.J. (2005) Apolipoprotein E suppresses the type I inflammatory response *in vivo.* Circ. Res, 97: 922–930.
3. Frostegard J. (2005) Atherosclerosis in patients with autoimmune disorders. Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol., 25: 1776–1785.
4. Gupta H., White C.R., Handattu S. et al. (2005) Apolipoprotein E mimetic peptide dramatically lowers plasma cholesterol and restores endothelial function in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. Circulation, 111: 3112–3118.
5. Jankowska E.A., Haehlong S., Czamy A. et al. (2005) Activation of NF-kB system in peripheral blood leukocytes from patients with chronic heart failure. Europ.J.Heart Failure, 7: 984–990.
6. Kazemi M.R., McDonald C.M., Shigenaga J.K. et al. (2005) Adipocyte fatty acid-binding protein expression and lipid accumulation are increased during activation of murine macrophages by toll-like receptor agonists. Arterioscler.Tromb. Vascular Biol., 25: 1220–1229.
7. Koga H., Sugiyama S., Kugiyama K. et al. (2006) Elevated levels of remnant lipoproteins are associated with plasma microparticles in patients with type-2 diabetes mellitus without obstructive coronary artery disease. Europ. Heart J., 27: 817–823.
8. Lau G.T., Ridley L.J., Bannon P.G. et al. (2006) Hypertriglyceridaemia is associated with early non-patency of coronary bypass grafts. Heart, 92: 536–538.
9. Lewis G.F., Rader D.J. (2005) New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. Circ.Res., 96: 1221–1229.
10. Miller Y.I., Viriyakosol S., Worrall D.S.et al. (2005) Toll-like receptor 4-dependent and -independent cytokine secretion induced by minimally oxidized low-density lipoprotein in macrophages. Arterioscler. Tromb. Vascular Biol., 25: 1213–1221.
11. Shimada K., Park J.K., Daida H. T (2006) Helper 1/T helper 2 balance and HMG-CoA reductase inhibitors in acute coronary syndrome: statins as immunomodulatory agents? Europ. Heart L., 27(24): 2916–2918.
12. Sirtory C.R. (2006) HDL and the progression of atherosclerosis: new insights. Europ. Heart J., 8(suppl.F): F4–F9.
13. Szotowski B., Antoniak S., Poller W. et al. (2005) Procoagulant soluble tissue tactor is released from endothelial cells in response to inflammatory cytokines. Circ. Res., 96:1233–1240.
14. Van Vark L.C., Kardys I., Bleumink G.S. et al. (2006) Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and risk of heart failure: the Rotterdam Study. Europ.Heart J., 27 (19): 2346–2352.
15. Velican C., Velican D. (2000) Natural history of coronary atherosclerosis. CRC Press. Inc. Roca raton, Florida, 426 p.

ГЛАВА 4 ■ МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ, ДІАБЕТ І СЕРЦЕВО-СУДИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ

О.І. Мітченко

ТЕРМІНОЛОГІЯ ЗГІДНО З МКХ-10.....221
КЛАСИФІКАЦІЯ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ.....221
ЕПІДЕМІОЛОГІЯ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ.....222
ЕТІОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ.....223
КЛІНІКА І ДІАГНОСТИКА МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ, ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ І ПРЕДІАБЕТУ.....226
ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКА МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ, ДІАБЕТУ Й ПРЕДІАБЕТУ.....230
Корекція дисліпідемії
Нормалізація рівня АТ — найважливіший аспект лікування хворих на цукровий діабет
Прогностична важливість адекватного лікування ІХС у хворих на цукровий діабет
ЛІТЕРАТУРА.....234

ТЕРМІНОЛОГІЯ ЗГІДНО З МКХ-10

Метаболічний синдром являє собою кластер чотирьох кардіометаболічних факторів ризику, які згідно з МКХ-10 визначені так:

1. ожиріння — Е65–Е68;
2. дисліпідемія — Е78;
3. АГ — І10–І15;
4. порушена толерантність до глюкози або цукровий діабет — Е10–Е14.

КЛАСИФІКАЦІЯ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

У Методичному посібнику з діагностики і лікування цукрового діабету, прediабету і серцево-судинних захворювань, розробленому Європейським кардіологічним товариством (ESC) разом з Європейською асоціацією по вивченню цукрового діабету (EASD) у 2007 р. наведені три варіанти ідентифікації метаболічного синдрому: відповідно до рекомендацій ВООЗ (1998), Adult Treatment Panel III (ATP-III, 2001) і Міжнародної Федерації по вивченню цукрового діабету (IDF, 2005).

1. Критерії метаболічного синдрому, що рекомендуються ВООЗ

• Інсулінорезистентність, яка ідентифікується за одним із таких станів:

- цукровий діабет II типу;
- гіперглікемія натще;
- порушення толерантності до глюкози;
- або при нормальному рівні глікемії натще (<6,1 ммоль/л (<110 мг/дл)), засвоєння глюкози менше нижнього квартиля для загальної популяції в умовах гіперінсулінемії та еуглікемії.

• Плюс наявність будь-яких двох факторів з нижчеперелічених:

- наявність АГ (САТ ⩾140 мм рт. ст. або ДАТ ⩾90 мм рт. ст.) і проведення антигіпертензивної терапії;
- рівень ТГ у плазмі крові ⩾1,7 ммоль/л (⩾150 мг/дл) і/або рівень ХС ЛПВЩ<0,9 ммоль/ л (<35 мг/дл)учоловіківабо<1,0 ммоль/л(<39 мг/дл) у жінок;
- ІМТ <30 кг/м^2 і/або коефіцієнт окружності талія/стегно >0,9 у чоловіків і >0,85 у жінок;
- рівень альбумінурії ⩾20 мкг/хв або співвідношення альбумін/креатинін ⩾30 мг/м.

2. Критерії метаболічного синдрому, що рекомендуються ATP III (Adult Treatment Panel III або Третього звіту групи експертів по виявленню, оцінці і лікуванню гіперхолестеринемії в дорослих у рамках Національної освітньої програми США/ NCEP/по ХС):

• Абдомінальний тип ожиріння, виражений як окружність талії[a, b]:

- >102 см (>40 дюймів) для чоловіків;
- >88 см (>35 дюймів) для жінок.

• Рівень ТГ ⩾1,7 ммоль/л (⩾150 мг/дл).

• Рівень ХС ЛПВЩ:

- <1,03 ммоль/л (<40 мг/дл) для чоловіків;
- <1,29 ммоль/л (<50 мг/дл) для жінок.

• Рівень АТ ⩾130/⩾85 мм рт. ст.

• Рівень глюкози в плазмі крові натще ⩾6,1 ммоль/л (⩾110 мг/дл)[c].

Примітки:

[a]наявність надмірної маси тіла та ожиріння пов'язують із резистентністю до інсуліну і метаболічним синдромом. Проте ожиріння за абдомінальним типом більшою мірою корелює із метаболічним синдромом, ніж підвищений ІМТ. Тому звичайне вимірювання окружності талії рекомендується для виявлення «вагового» компоненту метаболічного синдрому;

[b]у деяких пацієнтів чоловічої статі можуть розвиватися множинні метаболічні фактори ризику, якщо окружність талії пограничко збільшений (наприклад 94–102 см/37–39 дюймів). Такі хворі можуть мати значну генетичну схильність до розвитку інсулінорезистентності. Корекція способу життя забезпечує таким пацієнтам значну перевагу;

[c]Американською асоціацією по вивченню цукрового діабету (ADA) нещодавно встановлений граничний рівень, що становить 5,6 ммоль/л або 100 мг/дл, перевищення якого свідчить про наявність прediабету — порушення толерантності до глюкози, або цукрового діабету. Цей новий граничний рівень може бути використаний для встановлення більш низької межі визначення рівня глюкози як одного з критеріїв метаболічного синдрому.

3. Критерії метаболічного синдрому, що рекомендуються Міжнародною федерацією по вивченню цукрового діабету (IDF)

• Наявність ожиріння центрального типу, яке визначається як окружність талії (у см), з урахуванням специфіки для різних етнічних груп:

- європейці: ⩾94 см у чоловіків, ⩾80 см у жінок; у США, ймовірно, у клінічній практиці будуть як і раніше використовувати критерії, що рекомендуються АТР (102 см у чоловіків і 88 см у жінок);

- жителі Південної Азії: ⩾90 см у чоловіків і ⩾80 см у жінок;

- жителі Китаю, Малайзії, азійсько-індійська популяція:

- китайці: у чоловіків ⩾90 см, у жінок ⩾80 см;
- японці: у чоловіків ⩾85 см, у жінок ⩾90 см;

- етнічні центрально- та південноамериканці — необхідне використання рекомендацій для жителів Південної Азії до одержання більш специфічних даних;

- африканці, що проживають на півдні від Сахари — слід використовувати рекомендації для європейців до одержання більш специфічних даних;

- східно-середземноморська та середньосхідна (араби) популяції — слід використовувати рекомендації для європейців до одержання більш специфічних даних;

• Плюс наявність будь-яких двох факторів із чотирьох нижчеперелічених:

- підвищений рівень ТГ: ⩾1,7 ммоль/л (150 мг/дл) або проведення специфічної гіполіпідемічної терапії;

- знижений рівень ХС ЛПВЩ: <1,03 ммоль/л (40 мг/дл) у чоловіків і <1,29 ммоль/ л (50 мг/дл) у жінок, або проведення специфічної терапії із приводу дисліпідемії;

- АГ (рівень САТ ⩾130 мм рт. ст. або ДАТ ⩾85 мм рт. ст.), або гіпотензивна терапія із приводу раніше діагностованої АГ;

- підвищений рівень глюкози в плазмі крові натще ⩾5,6 ммоль/л (100 мг/дл), або раніше діагностований цукровий діабет II типу. При значенні показника >5,6 ммоль/л або 100 мг/дл настійно рекомендується проведення пероральної проби на толерантність до глюкози, однак це не є необхідним для визначення наявності синдрому.

Крім класичного уявлення про метаболічний синдром, викладеного в трьох вищеперерахованих документах, у 1997 р. C. Spencer зі співавторами була висунута концепція менопаузального метаболічного синдрому. На підставі ретельного аналізу робіт, присвячених впливу менопаузи на чутливість до інсуліну, показники ліпідного і вуглеводного обміну, розподіл жирової тканини і систему гемостазу, а також даних про вплив замісної гормональної терапії на перераховані параметри у жінок, запропоновано виділяти менопаузальний метаболічний синдром як патогенетический комплекс факторів ризику серцево-судинних захворювань, і в першу чергу ІХС, в основі якого лежить дефіцит естрогенів.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Поширеність метаболічного синдрому серед дорослого населення, оцінена навіть за допомогою більш м'яких критеріїв 2001 р., досить висока і в США становить 23,7% (24% серед чоловіків і 23,4% серед жінок). При цьому у вікових групах 20–49 років метаболічний синдром частіше відзначають у чоловіків, у хворих віком 50–69 років поширеність метаболічного синдрому практично однакова у чоловіків і жінок, у той час як в осіб старше 70 років метаболічний синдром частіше виявляють у жінок. Прийнято вважати, що вища, порівняно з чоловіками, частота метаболічного синдрому в жінок старших вікових груп зумовлена настанням менопаузи. Цей висновок підтверджується даними дослідження, проведеного в США серед жінок-емігранток з колишнього СРСР. У 25% жінок відзначали метаболічний синдром за критеріями Національної освітньої програми по ХС, при цьому частота його була вищою у жінок у період постменопаузи. При багатофакторному аналізі у жінок з урахуванням віку

і менопаузального статусу тільки постменопауза була незалежним предиктором компонентів метаболічного синдрому.

ЕТІОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

На початку третього тисячоліття для людства, що перебороло протягом багатовікової історії епідемії життєво небезпечних інфекцій, на перше місце за актуальністю серед всіх причин захворюваності і смертності вийшла проблема серцево-судинних захворювань. Значну роль у цьому зіграла модифікація способу життя, пов'язана із обмеженням фізичної активності, підвищенням калорійності харчових продуктів і невпинним зростанням емоційно-стресових навантажень. Усе це потенціювало основні фактори ризику виникнення серцево-судинних захворювань, які можуть бути модифіковані, що стали негативним надбанням прогресу, такі як: підвищення АТ, дисліпідемії, цукровий діабет і ожиріння. З 1988 р. після Бантинговської лекції G. Reaven взаємозалежне поєднання даних патологій прийнято позначати єдиним терміном «метаболічний синдром Х».

Основна ідея створення концепції метаболічного синдрому полягає у виділенні популяції пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком, у яких проведення профілактичних заходів, що включають модифікацію способу життя і застосування адекватних лікарських засобів може значимо вплинути на основні показники здоров'я. Виділення пацієнтів з метаболічним синдромом має також велике клінічне значення, оскільки, з одного боку, цей стан є зворотним, тобто при відповідному лікуванні можна домогтися зникнення або принаймні, зменшення вираженості основних його проявів, з іншого — воно передує виникненню такої патології, як цукровий діабет II типу і атеросклероз, що нерозривно пов'язано із підвищенням смертності в популяції.

Ключовим моментом формування метаболічного синдрому є інсулінорезистентність, що запускає порочне коло симптомів, що призводять, у підсумку, до появи тяжких серцево-судинних ускладнень — ІМ, мозкового інсульту і недостатності кровообігу. У той же час інсулінорезистентність не виникає спонтанно, а, за сучасними уявленнями, ініціюючим моментом як інсулінорезистентності, так і всього метаболічного каскаду найчастіше служить ожиріння, яке в свою чергу призводить до розвитку АГ і здатне спричиняти зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну і наступного накопичення надмірної маси тіла. Ймовірність розвитку АГ і всієї серцево-судинної патології в осіб з надмірною масою тіла на 50% вище, ніж в осіб з нормальною масою тіла за даними Фремінгемського дослідження. Відповідно до критеріїв ВООЗ, виявлення і визначення ступеня надмірної маси тіла проводиться за ІМТ, який у нормі становить 18,5–24,9 кг/м^2. Існують переконливі відомості про те, що ожиріння може бути як незалежним фактором ризику, так і обтяжуючим моментом, що значно погіршує перебіг і прогноз як АГ, так і ІХС. Відзначено, що ризик розвитку серцево-судинної і загальної смертності підвищується навіть при досягненні меж верхньої границі норми маси тіла. За результатами дослідження здоров'я медичних сестер (Nurses Health Study), у жінок, ІМТ яких перебував у межах верхньої межі норми (від 23 до 24,9), відзначали в 2 рази вищий ризик розвитку ІХС, ніж у їх колег з ІМТ <21 кг/м^2.

Встановлено, що у пацієнтів із АГ і ожирінням ризик розвитку ІХС підвищений у 2–3 рази, а ризик інсульту — в 7 разів. За результатами Фремінгемського дослідження відзначено, що як САТ, так і ДАТ підвищувалися в середньому на 1 мм рт. ст при збільшенні маси тіла на 1 кг.

Ступінь серцево-судинного ризику при ожирінні залежить від розподілу жирової тканини в організмі і значно вищий при так званому центральному або андроїдному типі, тобто при локалізації жиру переважно в області тулуба порівняно зі стегнами і сідницями. У пацієнтів з ожирінням відзначають збільшення серцевого викиду з метою заповнення зростаючих метаболічних потреб, яке досягається не за рахунок підвищення ЧСС, а за рахунок збільшення ударного об'єму. Високий серцевий викид веде до розвитку ексцентричної ГЛШ і діастоличної дисфункції. Якщо ж потовщення стінки шлуночка відбувається несинхронно з дилатацією його порожнини, то створюються умови для формування систолічної дисфункції з наступним розвитком кардіоміопатії ожиріння і застійної СН на фоні збільшення внутрішньосудинного об'єму. Попередня наявність або приєднання до клінічної картини АГ збільшує прогресування структурно-функціональних порушень у міокарді. Формування ж ГЛШ є самостійним предиктором розвитку раптової смерті, причому, за даними Фремінгемського дослідження, половина чоловіків віком старше 45 років з ЕКГ-ознаками ГЛШ помирала протягом наступних 8 років.

Відомо, що адипоцити вісцеральної жирової тканини секретують вільні жирні кислоти, що потрапляють у воротну вену печінки. Високі

концентрації вільних жирних кислот пригнічують поглинання інсуліну печінкою, що призводить до гіперінсулінемії і відносної інсулінорезистентності, які поєднуються з гіперглікемією і гіпертригліцеридемією. У свою чергу гіперінсулінемія призводить до розвитку АГ внаслідок посилення реабсорбції натрію в нефронах і затримки рідини; стимуляції САС; підвищення змісту внутрішньоклітинного кальцію і ремоделювання артерій з потовщенням їх медії. Згідно з сучасними уявленнями, поєднуючою основою всіх проявів метаболічного синдрому є первинна інсулінорезистентність і супутня системна гіперінсулінемія. При цьому інсулінорезистентність — це зниження реакції інсулінчутливих тканин на інсулін при його достатній концентрації. Наявність цукрового діабету значно підсилює патогенний вплив основних факторів ризику і пред'являє більш жорсткі вимоги до максимально припустимих величин АТ, з іншого боку, контроль АТ, гіперліпідемії та гіперглікемії позитивно відображається на прогнозі для життя хворого.

Як уже згадувалося, найбільш патогенним у розвитку метаболічного синдрому є абдомінальний тип ожиріння. КТ і МРТ дозволили вивчити особливості розподілу жирової тканини при абдомінальному типі ожиріння. На підставі отриманих даних жирову тканину поділяють на вісцеральну (інтраабдомінальну) та підшкірну. Саме підвищення кількості вісцерального жиру, як правило, поєднується з гіперінсулінемією, інсулінорезистентністю, АГ та ліпідними порушеннями. Будова вісцеральної жирової тканини характеризується морфологічними та функціональними відмінностями. Інтраабдомінальні адипоцити мають більшу щільність β-адренорецепторів, кортикостероїдних та андрогенних рецепторів і відносно меншу щільність α_2-адренорецепторів і рецепторів до інсуліну. Це визначає високу чутливість вісцеральної жирової тканини до ліполітичної дії катехоламінів і низьку — до антиліполітичної дії інсуліну. Інтенсивний ліполіз в інтраабдомінальних адипоцитах призводить до вивільнення великої кількості вільних жирних кислот, які надходять по воротній вені в печінку, а потім у системний кровотік. Печінка піддається потужному і постійному впливу вільних жирних кислот, що призводить до цілого ряду метаболічних порушень, розвивається інсулінорезистентність, а потім системна гіперінсулінемія.

Вільні жирні кислоти в печінці утилізуються двома шляхами: або активують глюконеогенез, сприяючи збільшенню продукції глюкози і зниженню активності нозитол-3-кінази інсулінового рецептору, порушуючи транспорт глюкози всередину клітин, що призводить до розвитку гіперглікемії (ефект ліпотоксичності); або використовуються для синтезу ТГ. Характер розподілу жирової тканини оцінюють за допомогою відношення окружності талії до окружності стегон (ОТ/ОС) пацієнта, вимірених за допомогою сантиметрової стрічки. За наявності абдомінального ожиріння цей показник перевищує 1,0 у чоловіків і 0,8 у жінок. Розподіл жирової тканини в тілі людини піддається генетичному контролю.

Інсулінорезистентність, яка виникає завдяки надмірному накопиченню жирової тканини, служить сполучною ланкою між ожирінням, порушенням толерантності до глюкози, АГ і дисліпідемією.

Слід вказати, що схильність до інсулінорезистентності — це історично сформований механізм адаптації організму людини до зміни зовнішніх умов для підтримки енергетичного балансу і нормального функціонування всіх органів і систем. Для пояснення цієї генетичної схильності до інсулінорезистентності J. Neel у 1962 р. висунув теорію ощадливого генотипу. Відповідно до цієї теорії організм людини в часи благополуччя і статку в харчуванні накопичував жири і вуглеводи, а в періоди дефіциту їжі зберігав нормоглікемію і більш ощадливо витрачав енергію за рахунок зниження рівня утилізації глюкози в м'язовій тканині, посилення глюконеогенезу і ліпогенезу. Таким чином, інсулінорезистентність сприяла виживанню людини в періоди голоду. Інсулінорезистентність протягом певного часу підтримує організм у стані між здоров'ям і хворобою. Однак сьогодні в умовах гіподинамії й хронічного переїдання жирів, а також за наявності інших несприятливих факторів, цей механізм стає патологічним і призводить до розвитку цукрового діабету II типу, АГ, атеросклерозу (Himsworth H., 1936; Reaven G., 1988; Warram J. и соавт., 1990).

У сучасній літературі прийнято вказувати, що у 1988 р. G. Reaven ввів термін «синдром X» або «метаболічний синдром», критерії якого були уточнені в 2001 р. у рекомендаціях Національного інституту здоров'я США, і який нерідко називають також смертельним квартетом, оскільки він включає:

- ожиріння;
- АГ;
- інсулінорезистентність;
- дисліпідемію.

Однак розгляд проблеми метаболічного синдрому розпочався значно раніше. У 1966 р. J. Camus запропонував проаналізувати взаємозв'язок між розвитком гіперліпідемії, цукрового діабету II типу і подагри. Подібний вид порушень обміну речовин він назвав метаболічним трисиндромом (trisyndrome metabolique). У 1968 р. H. Mehnert і H. Kuhlmann описали взаємозв'язок факторів, що призводять до обмінних порушень при АГ і цукровому діабеті, і ввели поняття «синдром достатку». Пізніше у 1980 р. M. Henefeld і W. Leonhardt подібний вид порушень стали описувати як метаболічний синдром. А вже наприкінці 1980-х років кілька авторів (Christlieb A.R. et al., 1985; Modan M. et al., 1985; Landsberg L., 1986; Ferranini E. et al., 1987; Lithell H. et al., 1988) незалежно один від одного відзначили взаємозв'язок між розвитком у пацієнтів АГ, гіперліпідемії, інсулінорезистентності та ожиріння.

І лише в 1988 р. G. Reaven у своєї Бантинговській лекції, згодом опублікованій у журналі «Diabetes», запропонував термін «синдром Х», до якого він включав тканинну інсулінорезистентність, гіперінсулінемію, порушення толерантності до глюкози, гіпертригліцеридемію, зниження ХС ЛПВЩ і АГ. Після чого в 1989 р. N. Kaplan показав, що в більшості пацієнтів із цим синдромом спостерігають центральне ожиріння, а для розгорнутої клінічної картини такого виду метаболічних порушень запропонував термін «смертельний квартет» (ожиріння, АГ, цукровий діабет, гіпертригліцеридемія). Пізніше був виявлений цілий ряд станів, які асоціюються із синдромом інсулінорезистентності: ГЛШ із порушенням діастолічної дисфункції, підвищення внутрішньосудинної зсілості крові та ін. На сьогодні найбільш вживаним терміном є «метаболічний синдром». З огляду на ведучий патогенетичний механізм його розвитку нерідко як синонім використовують термін «синдром інсулінорезистентності».

Золотим стандартом виявлення інсулінорезистентності є еуглікемічна клемп-методика з використанням біостатора. Суть її полягає в тому, що пацієнтові у вену одночасно вводять розчини глюкози та інсуліну. Причому кількість інсуліну постійна, а глюкози — змінюється для того, щоб підтримувати певний (нормальний) рівень глюкози в крові. Кількість глюкози, що вводиться, оцінюють у динаміці. Швидкість введення глюкози відображає біологічну ефективність інсуліну. Визначення інсулінорезистентності цим методом можливе лише за наявності відповідного устаткування. Непрямими показниками інсулінорезистентності можна вважати:

- рівень базальної інсулінемії;
- індекс Caro — відношення глюкози (ммоль/л) до рівня інсуліну натще (МО/мл) у нормі перевищує 0,33;
- критерій Homa — (інсулін натще (МО/мл) · глюкоза натощак (ммоль/л) : 22,5) у нормі не перевищує 2,77.

M.N. Duncan і співавтори встановили, що також можна використовувати індекс інсулінорезистентності = (глікемія натще) · (базальний рівень імунореактивного інсуліну) : 25.

Підвищене надходження вільних жирних кислот у печінку та інсулінорезистентність гепатоцитів призводять до підвищення синтезу ТГ і ЛПДНЩ. При інсулінорезистентності знижується активність ліпопротеїнліпази, яка контролюється інсуліном. Виникає характерний тип дисліпідемії, пов'язаний із вісцеральним ожирінням: підвищення концентрації ЛПДНЩ і ТГ, зниження концентрації ЛПВЩ і збільшення кількості дрібних щільних часток ЛПНЩ. Таким чином, ожиріння та інсулінорезистентність сприяють розвитку порушень ліпідного профілю, які поряд з гіперглікемією і АГ призводять до більш раннього і швидкого розвитку атеросклерозу у хворих з порушеннями вуглеводного обміну та вісцеральним ожирінням.

За результатами Фремінгемського дослідження, збільшення маси тіла на 10% супроводжувалося підвищенням концентрації ХС у плазмі крові на 0,3 ммоль/л.

У той же час сама концепція метаболічного синдрому як кластера факторів ризику цукрового діабету і серцево-судинних захворювань зазнала за минулі роки ряд еволюційних перетворень. До 2005 р. відповідно до рекомендацій АНА і Європейського товариства кардіологів верифікацію метаболічного синдрому проводили згідно з критеріями, викладеними в 2001 р. у програмі АТР-III. Однак отримані останнім часом дані внесли істотні корективи в профілактичну концепцію метаболічного синдрому. Нова редакція визначення метаболічного синдрому була представлена у квітні 2005 р. на I Міжнародному конгресі по прediабету та метаболічному синдрому в Берліні, що проводився Міжнародною федерацією по цукровому діабету та на 75-му конгресі Європейського товариства по атеросклерозу в Празі.

Основною мотивацією для висування нового консенсусу по метаболічному синдрому стало бажання примирити фахівців з різними точками зору;

визначити об'єднаний робочий діагностичний алгоритм і підкреслити ті області, де більш необхідне накопичення наукових знань. Принципово новою позицією було затвердження абдомінального ожиріння як основного критерію діагностики метаболічного синдрому та більш жорстких нормативних параметрів окружності талії (<94 см для чоловіків і <80 см для жінок), ЛПВЩ (>0,9 ммоль/л для чоловіків і >1,1 ммоль/л для жінок) і визначення гіперглікемії натще при рівні >5,6 ммоль/л глюкози. При цьому ще раз було підкреслено, що макросудинні ускладнення (ІХС, ІМ, церебральний інсульт) є головною причиною смерті пацієнтів з метаболічним синдромом і цукровим діабетом. Ризик виникнення смерті хворого з метаболічним синдромом без клінічних проявів коронарної недостатності внаслідок основних серцево-судинних ускладнень такий же, як і у хворих, які раніше перенесли ІМ без метаболічного синдрому на момент включення в дослідження. Крім того, ще раз була підкреслена необхідність адекватності вибору патогенетично обгрунтованого антигіпертензивного лікування, здатного захистити органи-мішені, оскільки саме контроль АТ є першорядним завданням для терапії такого контингенту хворих, дозволяючи на 51% зменшити кількість основних серцево-судинних подій, у той час як контроль гіперліпідемії знижує ризик смерті від ІХС на 36%, а корекція рівня гіперглікемії може знизити частоту розвитку ІМ тільки на 16%.

Слід зазначити, що єдиної концепції метаболічного синдрому для осіб чоловічої і жіночої статі не існує, оскільки формування метаболічного синдрому в чоловіків перебуває в прямій залежності від вираженості абдомінального ожиріння, а в жінок така залежність від ожиріння з'являється тільки з настанням менопаузи і гіпоестрогенемії. Менопаузальний метаболічний синдром ми свідомо виділяємо тому, що 50% пацієнтів з АГ становлять жінки в період менопаузи, частота виявлення цукрового діабету II типу в жінок віком 40–50 років — 3–5%, а у жінок віком 60 років — 10–20%, тобто з віком прогресують порушення вуглеводного обміну.

Розходження ступеня ризику виникнення фатальних серцево-судинних захворювань знайшло своє відображення в системі SCORE, презентованій ще в 2003 р. на конгресі Європейського товариства кардіологів. Воно свідчить про те, що в чоловіків серцево-судинні захворювання починають прогресувати з досягненням 40-річного віку, тоді як в жінок така закономірність виникає лише з досягненням віку 50–55 років і настанням менопаузи.

У дослідженні DECODE установлено, що підвищення АТ і порушення чутливості до інсуліну підвищують ризик розвитку серцево-судинних захворювань у жінок у постменопаузальний період навіть при незначних змінах АТ і чутливості до інсуліну. Найбільш вразливий період перехідного віку жінок — пременопауза, тобто початковий період зниження функції яєчників (в основному у жінок віком старше 45 років і до настання менопаузи), що супроводжується критичним зниженням рівня естрогенів. Реалізація дефіциту естрогенів у період менопаузи включає вплив на метаболізм ліпопротеїнів, прямий вплив на біохімічні процеси в стінці судин через специфічні рецептори до естрогенів, а також опосередкований вплив через метаболізм глюкози, інсуліну, гомоцистеїну, систему гемостазу та ін.

Логічним продовженням таких поглядів стала презентація гіпотези про гендерне розходження в патогенезі метаболічного синдрому в чоловіків і жінок у рамках секційних засідань «Жінки у серці» у вересні 2005 р. на черговому Конгресі європейського товариства кардіологів. Основна ідея цієї гіпотези базується на постулаті про те, що в чоловіків провідним предиктором метаболічного синдрому є абдомінальне ожиріння незалежно від віку; у жінок основні пускові механізми формування метаболічного синдрому — цукровий діабет і менопауза. Висловлено думку про те, що менопауза — це природна модель імунорезистентного стану і ендотеліальної дисфункції.

КЛІНІКА І ДІАГНОСТИКА МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ, ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ І ПРЕДІАБЕТУ

Неухильне прогресування всесвітньої епідемії цукрового діабету і метаболічного синдрому не залишило байдужими більшість практикуючих лікарів, які прийшли до висновку, що тільки полісистемний підхід до рішення цього завдання може увінчатися успіхом. Цукровий діабет і захворювання серцево-судинної системи часто являють собою дві сторони однієї медалі: з одного боку, цукровий діабет можна розцінювати як стан, що сприяє розвитку ІХС, а з іншого боку — у багатьох пацієнтів із уже існуючою ІХС відзначають цукровий діабет або предіабетичний стан. Таким чином, давно назріла необхідність виробити спільний підхід до цієї проблеми з боку кардіологів та ендокринологів, який дозволить підвищити якість діагностики і лікування в рамках єдиної медичної допомоги

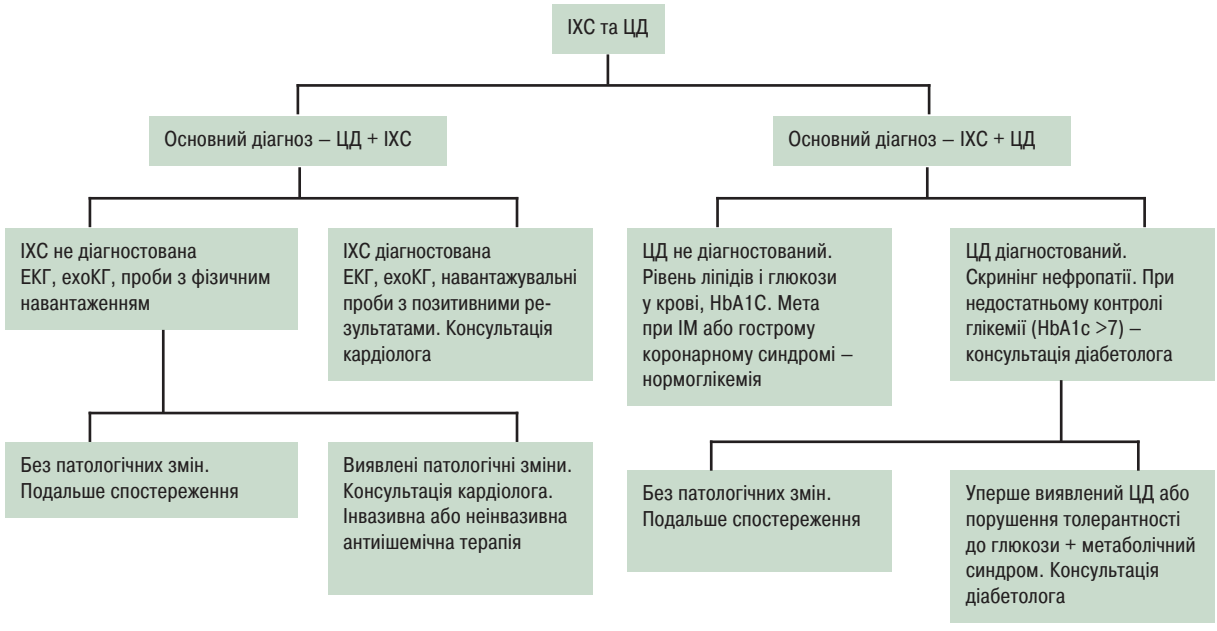


Рис. 4.1. *Єдиний алгоритм обстеження пацієнтів із цукровим діабетом та ІХС. ЦД — цукровий діабет*

мільйонам пацієнтів із серцево-судинними і метаболічними захворюваннями.

Подібний кардіодіабетологічний підхід не тільки вкрай важливий для пацієнтів, але й відкриває шлях для подальшого прогресу в області кардіології і діабетології. Європейське кардіологічне товариство (ESC) і Європейська асоціація по вивченню цукрового діабету (EASD), відповідаючи на цей заклик, ухвалили рішення щодо розробки об'єднаних, заснованих на принципах доказової медицини, рекомендацій із лікування цукрового діабету та серцево-судинних захворювань. Мета впровадження цих рекомендацій полягає в поліпшенні лікувально-профілактичної допомоги пацієнтам з маніфестним цукровим діабетом, хворим з порушеною толерантністю до глюкози і високим ризиком розвитку цукрового діабету, а також у підвищенні ефективності терапії серцево-судинних захворювань у цій популяції.

У рекомендаціях були прийняті класи рекомендацій і рівні доказовості для оцінки терапевтичних підходів, що стали вже традиційними для більшості подібних методичних настанов. Суть єдиного підходу робочої групи до розглянутої проблеми виражена на рис. 4.1.

Наріжний камінь терапії кожного з патологічних станів — встановлення діагнозу та вибір найбільш адекватної терапії. Для цього необхідним буде знайомство кардіологів з канонічним для діабетологів підходом для верифікації основного діагнозу відповідно до критеріїв ВООЗ (1999) і ADA (1997, 2003) (табл. 4.1)

Таблиця 4.1

Критерії, які використовуються у глюкометаболічній класифікації відповідно до рекомендацій ВООЗ (1999) і ADA за 1997 і 2003 рр.

Глюкометаболічна категорія	Джерело	Класифікаційні критерії, ммоль/л (мг/дл)*
Нормальна регуляція рівня глюкози в крові	ВООЗ ADA (1997) ADA (2003)	FPG <6,1 (110), 2-h PG <7,8 (140) FPG <6,1 (110) FPG <5,6 (100)
Гіперглікемія натще	ВООЗ ADA (1997) ADA (2003)	FPG ⩾6,1 (110), але <7,0 (126); 2-h PG <7,8 (140) FPG ⩾6,1 (110), але <7,0 (126) FPG ⩾5,6 (100) але <7,0 (126)
Порушення толерантності до глюкози	ВООЗ	FPG <7,0 (126); 2-h PG ⩾7,8, але <11,1 (200)
Порушення глюкозного гомеостазу	ВООЗ	Як для гіперглікемії натще або порушення глюкозного гомеостазу
Цукровий діабет	ВООЗ ADA (1997) ADA (2003)	FPG ⩾7,0 (126) або 2-h PG ⩾11,1 (200) FPG ⩾7,0 (126) FPG ⩾7,0 (126)

*Значення наведені для рівня глюкози в плазмі венозної крові; FPG — рівень глюкози в плазмі крові натще; 2-h PG — рівень глюкози в плазмі крові через 2 год після навантажувальної проби (1 ммоль/л відповідає 18 мг/дл).

З огляду на той факт, що левова частка в поширеності діабету в популяції належить цукровому діабету II типу, автори настанови, проте, приділили належну увагу етіологічній класифікації порушень вуглеводного обміну, усвідомлюючи те, що уважне ставлення до першопричини захворювання є запорукою вірного вибору терапевтичних лікувальних заходів.

Етіологічна класифікація була представлена таким чином:

• Цукровий діабет I типу (внаслідок загибелі бета-клітин, яка зазвичай веде до абсолютної інсулінової недостатності):

- аутоімунний:
- ідіопатичний.

• Цукровий діабет II типу (може варіювати в межах від переважної резистентності до інсуліну в поєднанні з відносною інсуліновою недостатністю до переважно секреторного дефекту з резистентністю до інсуліну або без неї).

• Інші специфічні типи цукрового діабету:

- зумовлений генетичними дефектами функції бета-клітин;
- зумовлений генетичними дефектами в дії інсуліну (наприклад ліпоатрофічний діабет);
- при захворюваннях екзокринного відділу підшлункової залози (наприклад панкреатит, травма, панкреатектомія, неоплазія, муковісцидоз);
- при ендокринопатіях (наприклад синдром Кушинга, акромегалія, феохромоцитома, гіпертиреоз);
- медикаментозно або хімічно індукований (наприклад спричинений кортизолом, антидепресантами, тіазидами та ін.);
- спричинений інфекцією (цитомегаловірус);
- рідкісні форми імунологічно зумовленого цукрового діабету;
- інші генетичні синдроми, що іноді пов'язуються із цукровим діабетом (наприклад синдром Дауна, атаксія Фрідрейха, синдром Клайнфелтера, синдром Вольфрама).

• Діабет вагітних (включає категорії гестаційного порушення толерантності до глюкози і власне гестаційний діабет).

Беручи до уваги труднощі інтерпретації рівня глюкози в різних середовищах, з якими стикається практикуючий лікар, доцільним, на наш погляд, є використання коефіцієнтів перерахунку, представлених у табл. 4.2.

Первинний скринінг для виявлення потенційних хворих на цукровий діабет II типу найбільш ефективний при використанні шкали для неінвазивного визначення ризику (приклад подібної шкали наведений на рис. 4.2) у поєднанні із проведенням діагностичної пероральної проби толерантності до глюкози в осіб з високим ступенем ризику по цій шкалі. Виявлення і діагностична класифікація цукрового діабету та предіабетичних станів повинні ґрунтуватися на рівні можливого наступного ризику серцево-судинних ускладнень. Кардіологам добре відомий високий ступінь серцево-судинного ризику, характерний для пацієнтів із цукровим діабетом, відповідно до якого такі хворі, навіть без проявів ІХС, мають такий же ступінь ризику розвитку основних серцево-судинних подій, як і хворі з постінфарктним кардіосклерозом.

Таблиця 4.2

Коефіцієнти для перерахунку рівня плазматичного рівня глюкози

№ з/п	Перерахунок для обчислення плазматичного рівня глюкози
1	Глюкоза плазми крові (ммоль/л) = 0,668+1,119 · глюкоза в цільній крові (ммоль/л)
2	Глюкоза плазми крові (ммоль/л) = 0,102+1,066 · глюкоза капілярної крові (ммоль/л)
3	Глюкоза плазми крові (ммоль/л) = –0,137+1,047 · глюкоза сироватки (ммоль/л)

Для зручності оцінки ступеня ризику захворювання цукровим діабетом протягом 10-річного періоду в дорослих лікарям запропоновано використовувати шкалу FINDRISK (FINnish Diabetes Risk Score) (див. рис. 4.2).

З огляду на широку поширеність порушень вуглеводного обміну необхідно адекватно оцінювати епідеміологію цукрового діабету, а також порушень толерантності до глюкози та їх співвідношення з ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень. Гіперглікемію слід розглядати в нерозривному зв'язку з ІХС. Кожному підвищенню рівня HbA1c на 1% відповідає певний приріст ризику ІХС. Ризик розвитку ІХС для пацієнтів із вираженим цукровим діабетом підвищений у 2–3 рази у чоловіків і в 3–5 разів у жінок порівняно з особами без діабету. Показник постпрандіальної (післянавантажувальної) глікемії більш інформативний для оцінки потенційного ризику ІХС, ніж показник рівня глюкози натще, а постпрандіальна (післянавантажувальна) гіперглікемія також є предиктором підвищеного серцево-судинного ризику в осіб з нормальним рівнем глюкози в крові натще. Підвищення контролю постпрандіальної глікемії дозво-

ФОРМА ДЛЯ ОЦІНКИ РИЗИКУ ЗАХВОРЮВАННЯ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ

Виберіть один із варіантів відповідей у колонках праворуч і складіть отримані бали

1. Вік, років 0 балів <45 2 бали 45–54 3 бали 55–64 4 бали >64 років	6. Чи приймали ви коли-небудь регулярно антигіпертензивні засоби? 0 балів Ні 2 бали Так 7. Чи виявляли у вас коли-небудь підвищений рівень глюкози в крові (наприклад при диспансерному обстеженні, під час захворювання, у період вагітності)? 0 балів Ні 5 балів Так 8. Чи відзначають у будь-кого з членів вашої родини або найближчих родичів цукровий діабет I або II типу? 0 балів Ні 3 бали Так: дід, бабуся, тітка, дядько або кузени (але не батьки, брати, сестри або діти) 5 балов Так: батьки, брати, сестри або діти
2. ІМТ, кг/м² (описання показника має бути наведено на звороті форми) 0 балів <25 1 бал 25–30 3 бали >30	
3. Окружність талії в см, вимірена нижче ребер (зазвичай на рівні пупка) Чоловіки / Жінки 0 балів <94 / <80 3 бали 94–102 / 80–88 4 бали >102 / >88	
4. Чи приділяєте ви щоденно як мінімум 30 хв фізичній активності на роботі та під час відпочинку (включаючи звичайну щоденну активність)? 0 балів Так 2 бали Ні	
5. Як часто ви вживаєте овочі, фрукти або ягоди? 0 балів Щоденно 1 бал Не кожен день	

Оцінка сумарного ризику

Ризик розвитку цукрового діабету II типу протягом наступних 10 років:

Сума балів	Очікуваний ризик
<7	Низький: розвиток цукрового діабету можливий в 1 випадку із 100
7–11	Незначно підвищений: розвиток цукрового діабету можливий в 1 випадку із 25
12–14	Помірний: розвиток цукрового діабету можливий в 1 випадку із 6
15–20	Високий: розвиток цукрового діабету можливий у кожному третьому випадку
>20	Дуже високий: розвиток цукрового діабету можливий у кожному другому випадку

Рис. 4.2. *Шкала FINDRISK*

ляє знизити рівень серцево-судинного ризику і смертності. Глюкометаболічні порушення являють собою особливо високий ризик серцево-судинної захворюваності і смертності в жінок, які потребують у зв'язку із цим особливої уваги. Ризик розвитку інсульту підвищений у пацієнтів із цукровим діабетом і порушенням толерантності до глюкози. У пацієнтів з інсультом приховану (невизначену) гіперглікемію більшою мірою виявляють при проведенні перорального тесту толерантності до глюкози. Цільовий рівень глікемії при лікуванні хворих на цукровий діабет, що рекомендується різними організаціями, наведено у табл. 4.3.

Застосування перорального тесту толерантності до глюкози у пацієнтів з метаболічним синдромом дозволяє ідентифікувати осіб з вищим ризиком серцево-судинних ускладнень, хоча й не може забезпечити більш ефективний або надійний прогноз серцево-судинного ризику, ніж використання шкали, що базується на основних показниках серцево-судинного ризику (рівень АТ, тютюнопаління, рівень ХС у плазмі крові). Разом з тим слід зазначити, що визна-

Таблиця 4.3

Цільові рівні глікемії при лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом, що рекомендуються різними організаціями

Організація	HbA,%	Рівень глюкози в плазмі крові натще, ммоль/л (мг/дл)	Рівень постпрандіальної глікемії, ммоль/л
ADA	<7	<6,7 (120)	Немає даних
Міжнародна федерація по вивченню цукрового діабету-Європа (IDF-Europe)	⩽6,5	⩽6,0 (108)	⩽7,5 (135)
Американська колегія ендокринології	⩽6,5	<6,0 (108)	⩽7,8 (140)

чення рівня глюкози натще — нечутливий метод для виявлення прихованої гіперглікемії. Оцінка ризику передбачуваного розвитку цукрового діабету II типу повинна бути частиною загальної програми рутинної медичної допомоги, що використовує всі доступні методи оцінки ризику. Пацієнтам без встановленого діагнозу цукрового діабету II типу, але з діагностованою ІХС, слід проводити пероральну пробу на толерантність до глюкози. Особи з високим ступенем ризику розвитку цукрового діабету II типу повинні одержати консультацію в плані корекції способу життя, а за необхідності — отримувати адекватну фармакотерапію для зниження ризику розвитку цукрового діабету. Ці заходи також здатні знизити ризик розвитку ІХС. Поява цукрового діабету в осіб з порушеною толерантністю до глюкози може бути відстрочена застосуванням деяких препаратів (наприклад метформіну, акарбози і розиглітазону). Пацієнти з цукровим діабетом повинні підтримувати достатню фізичну активність для зниження ризику серцево-судинних ускладнень.

ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКА МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ, ДІАБЕТУ Й ПРЕДІАБЕТУ

Першорядне завдання, що стоїть перед лікарями, — вчасно почате лікування, яке включає немедикаментозні і медикаментозні методи корекції метаболічних порушень і ожиріння, а при виборі лікарських засобів необхідно враховувати їх метаболічні ефекти та органопротекторну дію. Терапія метаболічного синдрому має на меті виконання 5 основних завдань: нормалізації маси тіла, підвищення фізичної активності, проведення антигіпертензивної терапії, застосування ліпідознижувальних препаратів і дезагрегантної терапії з використанням ацетилсаліцилової кислоти.

Первинними повинні бути заходи, спрямовані на зменшення маси тіла і нормалізацію метаболічних порушень. Вплив зменшення маси тіла на рівень АТ був продемонстрований у ряді великих багатоцентрових досліджень, таких як TOHP-1, TAIM, TOMHS, XENDOS.

Відзначено, що немедикаментозна терапія, пов'язана з корекцією способу життя, поліпшує метаболічний контроль; самоспостереження поліпшує глікемічний контроль; контроль рівня глюкози в периферичній крові, що забезпечує рівень нормоглікемії (HbA1c=6,5%), знижує частоту мікро- і макросудинних ускладнень; інтенсивна інсулінотерапія при цукровому діабеті I типу знижує захворюваність і смертність; рання інтенсифікація терапії для досягнення встановлених цілей лікування поліпшує комбінований показник захворюваності і смертності при цукровому діабеті II типу; у пацієнтів із цукровим діабетом II типу при невдалій спробі досягти цільового рівня глюкози слід розглянути можливість раннього призначення інсулінотерапії; метформін рекомендується як препарат першого ряду у пацієнтів з надмірною масою тіла і цукровим діабетом II типу.

Доцільність призначення адекватної гіпоглікемізуючої терапії підтверджена можливістю її впливу на прогностично значимий показник глікозильованого гемоглобіну (HbA1c, %). При цьому слід прагнути до досягнення цільового рівня HbA1c, який асоціюється з максимально позитивним клінічним ефектом терапії.

Украй важливим є і той факт, що у хворих на цукровий діабет II типу можуть відзначатися порушення ліпідного обміну, підвищений АТ, а також високий ризик розвитку ІХС. Слід проводити модифікацію всіх основних серцево-судинних факторів ризику.

КОРЕКЦІЯ ДИСЛІПІДЕМІЇ

Хворим із вираженої дисліпідемією, яка не піддається корекції дієтотерапією, призначають гіполіпідемічні препарати: статини (симвастатин, правастатин, аторвастатин) або фібрати. Рішення про медикаметозне лікування дисліпідемії базується як на даних визначення рівня ліпідів після дотримання гіполіпідемічної дієти протягом не менше 3–6 міс, так і на результатах визначення сумарного ступеня ризику розвитку атеросклерозу. При відсутності ефекту немедикаментозних методів і гіпоглікемізуючої терапії, а в деяких уже згаданих випадках — одночасно із цими заходами, використовують гіполіпідемічні засоби. Закінчено цілий ряд досліджень, у яких проаналізовано результати застосування ліпідознижувальних засобів, насамперед статинів, у підгрупі хворих на цукровий діабет II типу. Так, у дослідженні 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) симвастатин значно зменшував кількість ускладнень ІХС у пацієнтів з цукровим діабетом II типу і високим рівнем ЛПНЩ. Загальна смертність під впливом симвастатину знизилася на 45% у групі хворих на цукровий діабет II типу (на 29% — у групі пацієнтів без цукрового діабету II типу), а ризик ІМ — на 55% (на 32% у групі хворих без цукрового діабету II типу).

У дослідженні CARE (Cholesterol and Recurrent Events) інший інгібітор ГМГ-КоА-редуктази —

правастатин у хворих з ІХС і цукровим діабетом ІІ типу з помірним підвищенням ЛПНЩ також вірогідно на 25% попереджав ускладнення ІХС.

У дослідженні HPS (Heart Protection Study), у яке були включені >4 тис. пацієнтів із цукровим діабетом ІІ типу без ІХС, симвастатин на 25% знижував ризик розвитку гострого коронарного синдрому, інсульту і необхідність у реваскуляризації. І, нарешті, в 2004 р. були отримані результати багатоцентрового рандомізованого, подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження CARDS, яке стало першим у вивченні застосування статинів для первинної профілактики, проведеним винятково у пацієнтів з цукровим діабетом ІІ типу. Учасники CARDS приймали аторвастатин у дозі 10 мг/добу (в групі з підвищеним ризиком серцево-судинної захворюваності і смертності, але без встановленого серцево-судинного захворювання). При цьому середній вихідний рівень ХС ЛПНЩ склав 3,0 ммоль/л (117 мг/дл). Відповідно до отриманих результатів аторвастатин забезпечив позитивний вплив у пацієнтів із цукровим діабетом ІІ типу, у яких не було в анамнезі серцево-судинних захворювань і був нормальний або незначно підвищений рівень ХС. У результаті виявлене зниження частоти серйозних серцево-судинних подій на 37% (p=0,001); інсульту — на 48% (p=0,016); смертності від усіх причин — на 27% (p=0,059). При цьому позитивний ефект не залежав від вихідного рівня ліпідів, статі або віку. Доповідь, присвячена дослідженню CARDS, закінчувалася риторичним висловлюванням: «Дебати щодо того, чи для всіх пацієнтів із цукровим діабетом ІІ типу виправдане лікування статинами, нині повинні сфокусуватися на тому, чи існують пацієнти з досить низьким ризиком, щоб не призначати їм лікування статинами». Таким чином, статини сьогодні — єдині гіполіпідемічні препарати, що зарекомендували себе як ефективні в декількох багатоцентрових контрольованих дослідженнях у попередженні серцево-судинних ускладнень у хворих на цукровий діабет ІІ типу.

Підвищений рівень ХС ЛПНЩ і знижений ХС ЛПВЩ є важливими факторами ризику в осіб із цукровим діабетом. Хворим на цукровий діабет при супутній ІХС терапію статинами слід призначати незалежно від вихідного ХС ЛПНЩ і проводити, орієнтуючись на досягнення цільового рівня показника <1,8–2,0 ммоль/л (<70–77 мг/дл). Слід розглянути можливість призначення статинів дорослим пацієнтам із цукровим діабетом ІІ типу без супутньої ІХС, якщо рівень загального ХС >3,5 ммоль/л (>135 мг/дл); мета цієї терапії — домогтися зниження рівня ХС ЛПНЩ у крові на 30–40%. З урахуванням ризику розвитку ІХС терапію статинами слід призначати всім пацієнтам з цукровим діабетом І і ІІ типу пожиттєво. Додатковим аргументом відносно статинотерапії хворих з метаболічним синдромом служать результати дослідження JUPITER (2008), у якому прийом розувастатину у пацієнтів з невисоким рівнем ХС ЛПНЩ (<3,4 ммоль/л) та підвищеним рівнем С-реактивного протеїну знизив ризик виникнення інфаркту міокарда на 54%, реваскуляризації — на 46%, кардіоваскулярної смертності — на 47%, що практично відповідало поширенню синдрому інсулінорезистентності. У хворих на цукровий діабет з гіпертригліцеридемією >2 ммоль/л (177 мг/дл), яка зберігається після досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ за допомогою статинів, терапія статинами повинна бути інтенсифікована для зниження до цільового рівня змісту ХС не-ЛПВП, не пов'язаного із ЛПНЩ. У деяких клінічних ситуаціях доцільно розглянути можливість комбінованої терапії з додаванням езетимібу, нікотинової кислоти або фібратів.

НОРМАЛІЗАЦІЯ РІВНЯ АТ — НАЙВАЖЛИВІШИЙ АСПЕКТ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Цільовий рівень АТ, що рекомендується пацієнтам із цукровим діабетом і АГ, <130/80 мм рт. ст. Ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із цукровим діабетом і АГ значно підвищений. Цей ризик може бути ефективно знижений проведенням антигіпертензивної терапії. У хворих на цукровий діабет для задовільного контролю рівня АТ зазвичай необхідне призначення комбінації кількох гіпотензивних засобів. Схема гіпотензивної терапії у пацієнтів із цукровим діабетом повинна включати застосування інгібітору РААС.

Антигіпертензивними препаратами першого вибору в таких хворих є інгібітори АПФ, оскільки в ряді великих багатоцентрових досліджень було досить переконливо доведене їх метаболічно нейтральна і органопротекторна дія. Результати досліджень UKPDS, ABCD, CAPPP, FACET продемонстрували нейтральну дію інгібіторів АПФ на вуглеводний і ліпідний обмін.

У дослідженнях HOPE, CAPPP, LIFE встановлено позитивний ефект використання інгібіторів АПФ і антагоністів рецепторів ангіотензину-ІІ при тривалому застосуванні, який виражається в зниженні ризику розвитку цукрового діабету ІІ типу. Така дія може бути пов'язана з їх здатністю блокувати утворення і дію ангіотензину на функ-

цію ендотелію, на чутливість периферичних тканин до інсуліну і зниження інсулінорезистентності.

Цілеспрямоване виявлення мікроальбумінурії і адекватна гіпотензивна терапія, яка включає застосування інгібіторів АПФ і блокаторів рецепторів ангіотензину-II, знижує частоту мікро- і макроваскулярних порушень при цукровому діабеті I і II типу.

Відповідно до цього субдослідження PERSUADE у пацієнтів з ІХС і цукровим діабетом, проведеного в рамках EUROPA (березень 2004 р.), периндоприл у дозі 8 мг протягом 4 років дозволив знизити ризик виникнення первинної кінцевої точки на 19%, ІМ — на 23%, нефатального ІМ — на 34%, СН — на 46%. Відзначено, що абсолютна ефективність інгібітору АПФ периндоприлу була вищою у пацієнтів із цукровим діабетом в 2 рази, що підтверджує ефективність і обґрунтовану доцільність лікування хворих, у яких серцево-судинний ризик вищий.

Важливе місце займають антагоністи кальцію пролонгованої дії для лікування АГ у хворих з метаболічним синдромом, оскільки доведена їх метаболічно нейтральна дія на вуглеводний і ліпідний обмін (амлодипін у дослідженні ALLHAT), а також кардіо- і ренопротекторний ефекти.

Блокатори β-адренорецепторів з високою селективністю здатні вибірково блокувати β_1-адренорецептори, такі як бетаксолол, бізопролол, небіволол, можуть успішно використовуватися в лікуванні метаболічного синдрому. Застосування діуретиків показане таким хворим у зв'язку з наявністю в патогенезі АГ при метаболічному синдромі затримки натрію і гіперволемії. Однак не всі діуретики безпечні та ефективні у хворих з метаболічними порушеннями. На сьогодні широке застосування отримали нові тіазидоподібні препарати, що значно відрізняються своїми властивостями, такі як індапамід.

Пацієнтам із метаболічним синдромом показане застосування препаратів центральної дії, а саме активатора I_2-імідазолінових рецепторів (моксонідин). Ця група препаратів має властивість підвищувати чутливість тканин до інсуліну, здатністю зменшувати ГЛШ, що поступається тільки інгібіторам АПФ, спричиняє виражену кардіопротекторну дію. Зважаючи на те, що в розвитку метаболічного синдрому основну роль грають активація симпатичної нервової системи, інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, а також наявність виражених метаболічних порушень, одним із класів рекомендованих гіпотензивних препаратів є препарати центрального типу дії, зокрема моксонідин, який приводить до нормалізації рівня глюкози в крові, зниженню інсулінорезистентності, поліпшенню показників ліпідного обміну. Експериментальні та клінічні дослідження показали, що моксонідин діє на ключові елементи метаболічного синдрому. Сьогодні проводяться кілька досліджень із застосуванням моксонідину в пацієнтів з метаболічним синдромом. Переваги моксонідину — простота застосування, висока ефективність і хороша переносимість як при монотерапії, так і в комбінації, поліпшення метаболічних показників.

ПРОГНОСТИЧНА ВАЖЛИВІСТЬ АДЕКВАТНОГО ЛІКУВАННЯ ІХС У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Рання стратифікація ризику має бути частиною оцінки стану пацієнтів із цукровим діабетом після гострого коронарного синдрому. При лікуванні кожного пацієнта із цукровим діабетом після перенесеного гострого коронарного синдрому слід прагнути досягти цілей терапії, перелічених у табл. 4.4. Пацієнтам з гострим ІМ і цукровим діабетом показане призначення тромболітичної терапії на тих же підставах, що й хворим без цукрового діабету. Пацієнтам із цукровим діабетом і гострим коронарним синдромом по можливості слід проводити ранню ангіографію й механічну реваскуляризацію. Застосування блокаторів β-адренорецепторів дозволяє знизити захворюваність і смертність у пацієнтів із цукровим діабетом і гострим коронарним синдромом.

Найважливішим лікувальним заходом щодо попередження тромботичних ускладнень метаболічного синдрому рекомендоване призначення ацетилсаліцилової кислоти (HOT, USPHS, ETDRS), яка вірогідно знижує ризик розвитку основних серцево-судинних ускладнень. Повноцінна реалізація всіх перелічених вище терапевтичних підходів може істотно вплинути на якість життя пацієнтів і запобігти виникненню загрожуючих життю серцево-судинних ускладнень. Ацетилсаліцилову кислоту пацієнтам із цукровим діабетом призначають за тими ж показанням і в тих же дозах, що й пацієнтам без цього захворювання. Хворим на цукровий діабет з гострим коронарним синдромом додатково до застосування ацетилсаліцилової кислоти можна призначати інгібітори агрегації тромбоцитів, індукованою активацією АДФ-рецепторів (клопідогрел).

Призначення інгібітору АПФ додатково до іншої терапії знижує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із цукровим діабетом і діагностованою ІХС. Ефективний глюкометаболічний контроль забезпечує перевагу пацієнтам із цукровим діабетом і гострим ІМ. Він

Таблиця 4.4

Рекомендовані цілі терапії у пацієнтів із цукровим діабетом та ІХС (адаптовано з рекомендацій Європейської настанови по профілактиці серцево-судинних захворювань)

Показник	Цільовий рівень
Рівень АТ (САТ/ДАТ), мм рт. ст. При нирковій недостатності, протеїнурії >1 г/24 год	<130/80 <125/75
Ефективність контролю глікемії HbA1c, % (визначений DCCT-стандартизованим методом, для формули перерахунку за деякими європейськими національними стандартами)	⩽6,5
Рівень глюкози в плазмі венозної крові, ммоль/л (мг/дл):	
- натще	<6,0 (108)
- максимальна постпрандіальна глікемія	<7,5 (135) при цукровому діабеті II типу і 7,5–9,0 (135–160) при цукровому діабеті I типу
Ліпідний спектр крові, ммоль/л (мг/дл):	
- загальний ХС	<4,5 (175)
- ХС ЛПНЩ	⩽1,8 (70)
- ХС ЛПВЩ:	
чоловіки	>1,0 (40)
жінки	>1,2 (46)
- ТГ	<1,7 (150)
Співвідношення загальний ХС/ЛПВЩ (не рекомендується для контролю ефективності лікування, проте може бути застосований для оцінки метаболізму і ступеня ризику)	<3
Відмова від тютюнопаління	Обов'язкова
Регулярні фізичні навантаження, хв/день	>30–45
Нормалізація маси тіла:	
- ІМТ, кг/м^2	<25
- ступінь схуднення при надмірній масі тіла, %	10
Оптимальна окружність талії (з урахуванням етнічної специфіки), см:	
чоловіки	<94
жінки	<80
Дієтичні особливості:	
- добове вживання кухонної солі, г	<6
- вживання жирів (% від загальної калорійності добового раціону):	
насичених жирів	<10
трансжирів	<2
поліненасичених n-6	4–8
поліненасичених n-3	2 г/добу у перерахунку на ліноленову кислоту і 200 мг/добу у перерахунку на жирні кислоти з дуже довгим ланцюгом

дозволяє максимально ефективно реалізовувати різні терапевтичні стратегії.

Ретельний облік і аналіз факторів ризику дозволяє виділити контингент хворих із високою загрозою розвитку основних серцево-судинних ускладнень. Акцентування уваги в клінічній практиці на пацієнтах із цукровим діабетом, порушеною толерантністю до глюкози і надмірною масою тіла дасть можливість модифікувати фактори ризику, а значить, позитивно вплинути на прогноз цього серйозного кардіологічного контингенту пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. World Health Organization – International Society of Hypertension (1999) Guidelines for the Management of Hypertension. J. Hypertension; 17(2): 151–183; 30(Suppl. 2): 1–7.
2. Ackroff K., Sclafani A. (1996) Effects of the lipase inhibitor orlistat on intake and preference for dietary fat in rats. Am. J. Physiol., 271(1Pt2): R48–54.
3. Adult Treatment Panel III (2002) Third Report of the National Cholesterol Education Programme (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final report. Circulation, 106(25): 3143–3421.
4. Alberti K.G., Zimmet P.Z. (1998) Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet. Med., 15(7): 539–553.
5. Alberti K.G., Zimmet P., Sbaw J. (2005) The metabolic syndrome – a new worldwide definition. Lancet, 366(9491): 1059–1062.

6. Alessi M.C., Perietti F., Morange P. et al. (1997) Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. Diabetes, May, 46(5): 860–867.
7. American College of Endocrinology (2002) American College of Endocrinology Consensus Statement on Guidelines for Glycemic Control. Endocr. Pract., 8(Suppl. 1): 1–82.
8. Best J., Nicholson G.O., Neal et al. (1996) Atorvastatin and simvastatin reduce elevated cholesterol in non-insulin dependent diabetes. Diabetes Nutr Metab, 9: 74–80.
9. Bjorntop P. (1990) «Portal» adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. Aterosclerosis, 10: 493–496.
10. Borkan G.A., Sparrow D., Wisnrewski C. et al. (1986) Body weight and coronary disease risk: patterns of risk factor change associated with lon-term weight change. The normative ageing study. Am. J. Epidemiol., 124: 410–9.
11. Broun A. (1998) Treating patients with documented atherosclerosis to national cholesterol education program-recommended low-density-lipoprotein cholesterol goals with atorvastatin, fluvastatin, lovastatin and simvastatin. JACC, 32: 665–672.
12. Collins R., Yusuf S. (2001) HPS-Simvastatin and anti-oxidants. Americal Heart Association Scientific Sessions; November 11–14, Anaheim, California, Plenary Session VII: Late – Breaking Clinical Trials.
13. De Backer G., Ambrosioni K., Borch-Johnsen K. et al. Third Joint Task Force of the European and Other Societies (2003) European guidelines on cardiovascular disease prevention. Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehab., 10(Suppl. 1): SI–S78.
14. Fogari R., Preti P., Banderali A. et al. (1999) ACE-inhibition but not angiotensin II antagonism improves fibrinolisis and sensitivity in hypertensive post-menopausal women. J. Hypertens., 17(Suppl. 3): S143.
15. Frithz G. (2001) Influense on plasma-insulin and blood-glucose by treatment with bisoprolol in hypertensive, non-diabetic patients. J. Clin. Basic. Cardiol., 4: 229–230.
16. Genuth S., Alberti K.G., Bennett P. et al.; Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes. Mellitus (2003) Followup report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care, 26(11): 3160–3167.
17. Grimm R.H., Grandits G.A., Culter J.A. et al. (1997) Relationship of quality of life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the treatment of mild hypertension study (TOMHS). Arch. Intern. Med., 157: 638–648.
18. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. (1998) Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet, 351: 1755–1762.
19. Mallion J.M., Gaudemaris R.D. et al. (1990) Day and night blood pressure values in normotensive and essential hypertensive subjects assessed by twenty-four-hour ambulatory monitoring. J. Hypertens., 8: 49–55.
20. Prichard B.N.S., Simmons R., Rooks M.J. et al. (1992) A double – blind comparison of moxonidine and atenolol in the management of patients with mild – to – moderate hypertension. J. Cardiovsc. Pharmacol., 20(Suppl. 4): S45–16.
21. Reaven G.M. (1988) Role of insulin resistance in human disease. Diabetes, 37: 1595–1607.
22. Ryden L., Standl E. et al. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of European Society of Cardiology (ESC), European Association for the study of Diabetes (EASD) (2007) Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. Eur. Heart J., 28(I): 88–136.
23. Schernthaner G., Matthews D.R., Charbonnel B. et al.; Quartet [corrected] Study Group (2004) Efficacy and safety of pioglitazone versus rnetformin in patients with type 2 diabetes rnellitus: a double-blind, randomized trial. J. Clin. Endocrinol. Metab., 89 (12): 6068–6076.
24. Standl E., Fuchtenbusch M. (2003) The role of oral antidiabetic agents: why and when to use an early-phase insulin secretion agent in Type II diabetes mellitus. Diabetologia, 46(Suppl. I): M30–M36.
25. Weidmann P. (2001) Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension. Drug safety, 24: 1155–1165.
26. WHO Consultation (1999) Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; Report no. 99.2.
27. Мітченко О.І. (2004) Патогенетичні основи метаболічного синдрома. Нова медицина, 4: 20–24.
28. Мітченко О.І. (2005) Менопаузальний метаболічний синдром. Нова медицина, 4: 18–23.
29. Мычка В.Б., Богиева Р.М., Чазова И.Е. (2003) Акарбоза – средство профилактики множественных сердечно-сосудистых факторов риска метаболического синдрома. Клин. фармакол. и тер., 12(2): 80–83.
30. Чазова И.Е., Мычка В.Б. (2003) Метаболический синдром. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 3: 32–38.

СЕКЦІЯ 5

МЕТОДИ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ В КАРДІОЛОГІЇ

В.М. Коваленко
М.К. Фуркало
М.І. Лутай
О.С. Сичов
О.Й. Жарінов

Глава 1. ОСНОВИ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАФІЇ 236
Глава 2. ПРОБИ З ДОЗОВАНИМ ФІЗИЧНИМ НАВАНТАЖЕННЯМ 252
Глава 3. АМБУЛАТОРНЕ МОНІТОРУВАННЯ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАМИ ЗА ХОЛТЕРОМ 266
Глава 4. ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ: ФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ, МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ, КЛІНІЧНЕ І ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ 287
Глава 5. РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПРОВЕДЕННЯ ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГИЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ..... 296
Глава 6. ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАФІЯ ВИСОКОГО РОЗРІЗНЕННЯ В ДІАГНОСТИЦІ АРИТМІЙ І ПРОГНОЗУВАННІ РАПТОВОЇ СЕРЦЕВОЇ СМЕРТІ..... 306
Глава 7. ЕХОКАРДІОГРАФІЯ В КАРДІОЛОГІЇ..... 316

ГЛАВА 1 ■ ОСНОВИ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАФІЇ

О.С. Сичов, М.К. Фуркало, Т.В. Гетьман, С.І. Деяк

АПАРАТУРА ДЛЯ РЕЄСТРАЦІЇ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАМИ 236
ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАФІЧНІ ВІДВЕДЕННЯ 237
Стандартні відведення
Посилені відведення від кінцівок
ШЕСТИОСЬОВА СИСТЕМА КООРДИНАТ (ЗА BAYLEY) 238
Грудні відведення
Додаткові відведення
ТЕХНІКА РЕЄСТРАЦІЇ ЕКГ....240
Умови проведення електрокардіографічного дослідження
Накладення електродів
Підключення проводів до електродів
Вибір посилення електрокардіографа
Запис ЕКГ
НОРМАЛЬНА ЕКГ 241
Зубець P
ІНТЕРВАЛ *P–Q (R)*....241
ШЛУНОЧКОВИЙ КОМПЛЕКС *QRST*....242
Зубець Q
Зубець R
Зубець S
Сегмент RS–T
Зубець T
Інтервал Q–T (QRST)
АНАЛІЗ ЕКГ....244
ЗАГАЛЬНА СХЕМА (ПЛАН) РОЗШИФРОВКИ ЕКГ....244
АНАЛІЗ СЕРЦЕВОГО РИТМУ І ПРОВІДНОСТІ....245
Аналіз регулярності серцевих скорочень
Підрахунок ЧСС
ВИЗНАЧЕННЯ ДЖЕРЕЛА ЗБУДЖЕННЯ....245
Синусовий ритм
Передсердний ритм
Ритми з AV-з'єднання
Шлуночковий (ідіовентрикулярний) ритм
ВНУТРІШНЬОШЛУНОЧКОВІ БЛОКАДИ....246
Однопучкові блокади
Блокада правої ніжки пучка Гіса
Блокада лівої передньої гілки пучка Гіса
Блокада лівої задньої гілки пучка Гіса
Поєднані блокади двох гілок пучка Гіса (двопучкові блокади)
Блокада лівої ніжки пучка Гіса (поєднана блокада обох гілок лівої ніжки)
Блокада правої ніжки і лівої передньої гілки пучка Гіса
Блокада правої ніжки і лівої задньої гілки пучка Гіса
Блокада трьох гілок пучка Гіса (трипучкова блокада)
ЛІТЕРАТУРА....251

АПАРАТУРА ДЛЯ РЕЄСТРАЦІЇ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАМИ

Електрокардіографія — метод графічної реєстрації змін різниці потенціалів серця, що виникають протягом процесів збудження міокарда.

Перша реєстрація електрокардіосигналу, прототипу сучасної ЕКГ, була виконана В. Ейнтховеном у 1912 р. у Кембриджі. Після цього методика реєстрації ЕКГ інтенсивно вдосконалювалася. Сучасні електрокардіографи дозволяють здійснити як одноканальний, так і багатоканальний запис ЕКГ.

В останньому випадку синхронно реєструються кілька різних електрокардіографічних відведень (від 2 до 6–8), що значно скорочує період дослідження і дає можливість отримати більш точну інформацію про електричне поле серця.

Електрокардіографи складаються із вхідного пристрою, підсилювача біопотенціалів і реєструючого пристрою. Різниця потенціалів, що виникає на поверхні тіла при збудженні серця, реєструється за допомогою системи електродів, закріплених на різних ділянках тіла. Електричні коливання перетворюються в механічні зміщення якоря електромагніту і тим або іншим способом записуються на спеціальній паперовій стрічці, що рухається. Зараз використовують безпосередньо як механічну реєстрацію за допомогою дуже легкого пера, до якого підводять чорнило, так і тепловий запис ЕКГ за допомогою пера,

що при нагріванні випалює відповідну криву на спеціальному тепловому папері.

Нарешті, існують такі електрокардіографи капілярного типу (мінгографи), у яких запис ЕКГ здійснюється за допомогою тонкого струменя чорнила, що розприскується.

Калібрування посилення амплітудою 1 мВ, що викликає відхилення реєструючої системи на 10 мм, дозволяє порівнювати між собою ЕКГ, зареєстровані у пацієнта в різний час і/або різними приладами.

Стрічкопротяжні механізми у всіх сучасних електрокардіографах забезпечують рух паперу з різною швидкістю: 25, 50, 100 мм·с$^{-1}$ і т.д. Найчастіше в практичній електрокардіології швидкість реєстрації ЕКГ становить 25 або 50 мм·с$^{-1}$ (рис. 1.1).

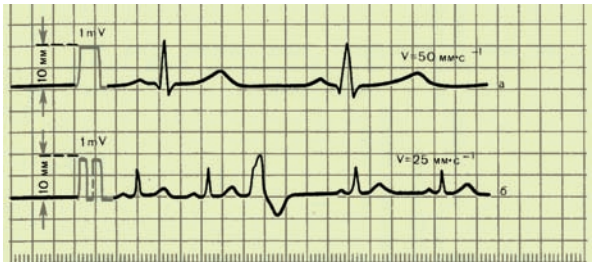


Рис. 1.1. *ЕКГ, зареєстровані зі швидкістю 50 мм·с$^{-1}$ (а) і 25 мм·с$^{-1}$ (б). На початку кожної кривої показаний калібрований сигнал*

Електрокардіографи повинні встановлюватися в сухому приміщенні при температурі не нижче 10 °С і не вище 30 °С. Під час роботи електрокардіограф повинен бути заземлений.

ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАФІЧНІ ВІДВЕДЕННЯ

Зміни різниці потенціалів на поверхні тіла, що виникають під час роботи серця, записуються за допомогою різних систем відведень ЕКГ. Кожне відведення реєструє різницю потенціалів, що існує між двома певними точками електричного поля серця, в яких встановлені електроди. Таким чином, різні електрокардіографічні відведення відрізняються між собою, насамперед ділянками тіла, на яких вимірюється різниця потенціалів.

Електроди, встановлені в кожній з обраних точок на поверхні тіла, підключаються до гальванометра електрокардіографа. Один з електродів приєднують до позитивного полюса гальванометра (позитивний або активний електрод відведення), другий електрод — до його негативного полюса (негативний електрод відведення).

Сьогодні в клінічній практиці найбільш широко використовують 12 відведень ЕКГ, запис яких є обов'язковим при кожному електрокардіографічному обстеженні хворого: 3 стандартні відведення, 3 посилені однополюсні відведення від кінцівок і 6 грудних відведень.

Стандартні відведення

Три стандартних відведення утворюють рівносторонній трикутник (трикутник Ейнтховена), вершинами якого є права і ліва рука, а також ліва нога із встановленими на них електродами. Гіпотетична лінія, що з'єднує два електроди, що беруть участь в утворенні електрокардіографічного відведення, називається віссю відведення. Осями стандартних відведень є сторони трикутника Ейнтховена (рис. 1.2).

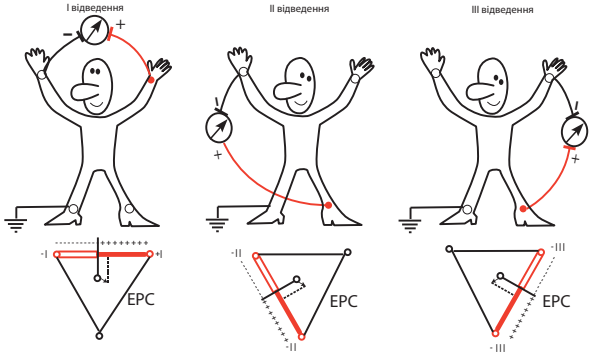


Рис. 1.2. *Формування трьох стандартних відведень від кінцівок*

Перпендикуляри, проведені з геометричного центра серця до осі кожного стандартного відведення, ділять кожну вісь на дві рівні частини. Позитивна частина звернена у бік позитивного (активного) електрода відведення, а негативна — до негативного електрода. Якщо електрорушійна сила (ЕРС) серця в якийсь момент серцевого циклу проектується на позитивну частину осі відведення, на ЕКГ записується позитивне відхилення (позитивні зубці *R, T, P*), а якщо на негативну — на ЕКГ реєструються негативні відхилення (зубці *Q, S,* іноді негативні зубці *T* або навіть *P*). Для запису цих відведень електроди накладають на правій руці (червоне маркування) і лівій (жовте маркування), а також лівій нозі (зелене маркування). Ці електроди попарно підключаються до електрокардіографа для реєстрації кожного із трьох стандартних відведень. Стандартні відведення від кінцівок реєструють попарно, підключаючи електроди:

I відведення — ліва (+) і права (–) рука;

II відведення — ліва нога (+) і права рука (–);

III відведення — ліва нога (+) і ліва рука (–).

Четвертий електрод установлюється на праву ногу для підключення заземлюючого проводу (чорне маркування).

Знаками «+» і «–» тут позначене відповідне підключення електродів до позитивного або негативного полюса гальванометра, тобто зазначений позитивний і негативний полюс кожного відведення.

Посилені відведення від кінцівок

Посилені відведення від кінцівок були запропоновані Гольдбергером у 1942 р. Вони реєструють різницю потенціалів між однією із кінцівок, на якій встановлений активний позитивний електрод цього відведення (права рука, ліва рука або нога) і середнім потенціалом двох інших кінцівок. Як негативний електрод у цих відведеннях використовують так званий об'єднаний електрод Гольдбергера, що утворюється при з'єднанні двох кінцівок через додатковий опір. Таким чином, aVR — це посилене відведення від правої руки; aVL — посилене відведення від лівої руки; aVF — посилене відведення від лівої ноги (рис. 1.3).

Позначення посилених відведень від кінцівок походить від перших букв англійських слів: «a» — augmented (посилений); «V» — voltage (потенціал); «R» — right (правий); «L» — left (лівий); «F» — foot (нога).

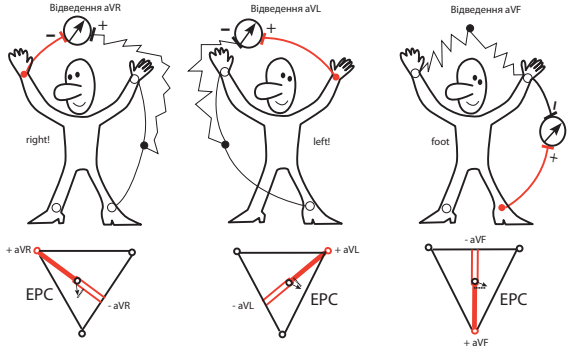


Рис. 1.3. *Формування трьох посилених однополюсних відведень від кінцівок. Унизу — трикутник Ейнтховена і розміщення осей трьох посилених однополюсних відведень від кінцівок*

ШЕСТИОСЬОВА СИСТЕМА КООРДИНАТ (ЗА BAYLEY)

Стандартні і посилені однополюсні відведення від кінцівок дають можливість зареєструвати зміни ЕРС серця у фронтальній площині, тобто в тій, у якій розміщений трикутник Ейнтховена. Для більш точного і наочного визначення різних відхилень ЕРС серця в цій фронтальній площині, зокрема для визначення положення електричної осі серця, була запропонована так звана шестиосьова система координат (Bayley, 1943). Її можна отримати при сполученні осей трьох стандартних і трьох посилених відведень від кінцівок, проведених через електричний центр серця. Останній ділить вісь кожного відведення на позитивну і негативну частини, спрямовані відповідно до позитивного (активного) або негативного електродів (рис. 1.4).

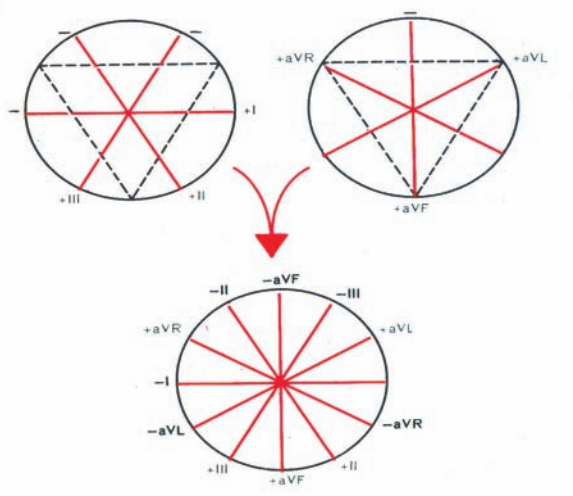


Рис. 1.4. *Формування шестиосьової системи координат (за Bayley)*

Напрямок осей вимірюють у градусах. За початок відліку (0 °) умовно приймають радіус, проведений строго горизонтально з електричного центра серця вліво в напрямку до активного позитивного полюса I стандартного відведення. Позитивний полюс II стандартного відведення розміщений під кутом +60 °, відведення aVF — +90 °, III стандартного відведення — +120 °, aVL — – 30 °, а aVR — -150 °. Вісь відведення aVL перпендикулярна осі II стандартного відведення, вісь I стандартного відведення — осі aVF, а вісь aVR — осі III стандартного відведення.

Грудні відведення

Грудні однополюсні відведення, запропоновані Wilson у 1934 р., реєструють різницю потенціалів між активним позитивним електродом, встановленим у певних точках на поверхні грудної клітки і негативним об'єднаним електродом Вільсона. Цей електрод утворюється при з'єднанні через додаткові опори трьох кінцівок (правої і лівої руки, а також лівої ноги), об'єднаний потенціал яких близький до нуля (близько 0,2 мВ). Для запису ЕКГ використовують 6 загальноприйнятих позицій активного електрода на передній і боковій поверхні грудної

клітки, які в поєднанні з об'єднаним електродом Вільсона утворюють 6 грудних відведень (рис. 1.5):

відведення V_1 — у четвертому міжребер'ї по правому краю грудини;

відведення V_2 — у четвертому міжребер'ї по лівому краю грудини;

відведення V_3 — між позиціями V_2 і V_4, приблизно на рівні четвертого ребра по лівій парастернальній лінії;

відведення V_4 — у п'ятому міжребер'ї по лівій серединно-ключичній лінії;

відведення V_5 — на тім же рівні по горизонталі, що й V_4, по лівій передній пахвовій лінії;

відведення V_6 — по лівій середній пахвовій лінії на тому ж рівні по горизонталі, що й електроди відведень V_4 і V_5.

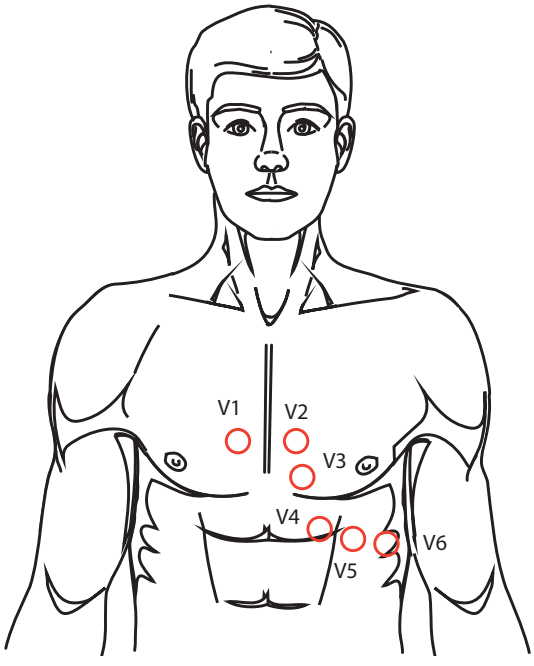


Рис. 1.5. *Розміщення грудних електродів*

Таким чином, найбільш широке поширення отримали 12 електрокардіографічних відведень (3 стандартних, 3 посилених однополюсних відведення від кінцівок і 6 грудних). Електрокардіографічні відхилення у кожному з них відображають сумарну ЕРС усього серця, тобто є результатом одночасного впливу на це відведення змінюючого електричного потенціалу у лівих і правих відділах серця, у передній і задній стінці шлуночків, у верхівці та основі серця.

Додаткові відведення

Діагностичні можливості електрокардіографічного дослідження іноді доцільно розширити при застосуванні деяких додаткових відведень. Їх використовують у тих випадках, коли звичайна програма реєстрації 12 загальноприйнятих відведень ЕКГ не дозволяє досить надійно діагностувати ту або іншу електрокардіографічну патологію або вимагає уточнення деяких змін.

Методика реєстрації додаткових грудних відведень відрізняється від методики запису 6 загальноприйнятих грудних відведень лише локалізацією активного електрода на поверхні грудної клітки. Як електрод, з'єднаний із негативним полюсом кардіографа, використовують об'єднаний електрод Вільсона.

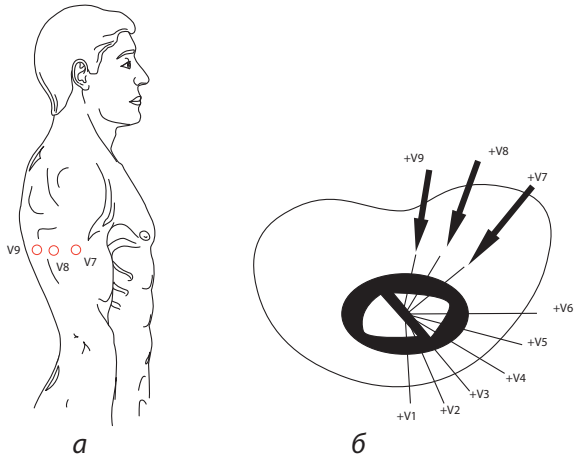


Рис. 1.6. *Розміщення додаткових грудних електродів*

Відведення V_7—V_9. Активний електрод встановлюють по задній пахвовій (V_7), лопатковій (V_8) і паравертебральній (V_9) лініях на рівні горизонталі, на якій розміщені електроди V_4—V_6 (рис. 1.6). Ці відведення зазвичай використовують для більш точної діагностики вогнищевих змін міокарда в задньобазальних відділах ЛШ.

Відведення V_3R—V_6R. Грудний (активний) електрод розміщують на правій половині грудної клітки в позиціях, симетричних звичайним точкам розміщення електродів V_3—V_6. Ці відведення використовують для діагностики гіпертрофії правих відділів серця.

Відведення за Небом. Двополюсні грудні відведення, запропоновані в 1938 р. Небом, фіксують різницю потенціалів між двома точками, розміщеними на поверхні грудної клітки. Для запису трьох відведень за Небом використовують електроди, призначені для реєстрації трьох стандартних відведень від кінцівок. Електрод, зазвичай встановлюють на правій руці (червоне маркування), поміщають у другому міжребер'ї по правому краю грудини. Електрод з лівої ноги (зелене маркування) переставляють у позицію грудного відведення V_4 (біля верхівки серця), а електрод, що розміщується на лівій

руці (жовте маркування), розміщують на тому ж горизонтальному рівні, що й зелений електрод, але по задній пахвовій лінії. Якщо перемикач відведень електрокардіографа перебуває в положенні I стандартного відведення, реєструють відведення Dorsalis (D).

Переміщаючи перемикач на II і III стандартні відведення, записують відповідно відведення Anterior (A) і Inferior (I). Відведення за Небом використовують для діагностики вогнищевих змін міокарда задньої стінки (відведення D), передньої бокової стінки (відведення A) і верхніх відділів передньої стінки (відведення I).

ТЕХНІКА РЕЄСТРАЦІЇ ЕКГ

Для отримання якісного сигналу ЕКГ необхідно дотримуватися деяких правил її реєстрації.

Умови проведення електрокардіографічного дослідження

ЕКГ реєструють у спеціальному приміщенні, віддаленому від можливих джерел електричних перешкод: електромоторів, фізіотерапевтичних і рентгенівських кабінетів, розподільних електрощитів. Кушетка повинна перебувати на відстані не менше 1,5–2 м від проводів електромережі.

Доцільно екранувати кушетку, підклавши під пацієнта ковдру із вшитою металевою сіткою, що повинна бути заземлена.

Дослідження проводиться після 10–15-хвилинного відпочинку і не раніше ніж через 2 год після прийому їжі. Хворий повинен бути роздягнений до пояса, гомілки також звільнені від одягу.

Запис ЕКГ проводиться зазвичай в положенні лежачи на спині, що дозволяє досягти максимального розслаблення м'язів.

Накладення електродів

На внутрішню поверхню гомілок і передпліч у нижній їхній третині за допомогою гумових стрічок накладають 4 пластинчастих електроди, а на груди встановлюють один або кілька (при багатоканальному запису) грудних електродів, використовуючи гумову грушу-присоску. Для поліпшення якості ЕКГ і зменшення кількості навідних струмів необхідно забезпечити гарний контакт електродів зі шкірою. Для цього необхідно: 1) попередньо знежирити шкіру спиртом у місцях накладення електродів; 2) при значній волосистості шкіри змочити місця накладення електродів мильним розчином; 3) використати електродну пасту або рясно змочувати шкіру в місцях накладення електродів 5–10% розчином натрію хлориду.

Підключення проводів до електродів

До кожного електрода, установленого на кінцівках або на поверхні грудної клітки, приєднують провід, що йде від електрокардіографа і маркірований певними кольорами. Загальноприйняті такі маркування вхідних проводів: права рука — червоні кольори; ліва рука — жовтий; ліва нога — зелений, права нога (заземлення пацієнта) — чорний; грудний електрод — білий. При наявності 6-канального електрокардіографа, що дозволяє одночасно зареєструвати ЕКГ в 6 грудних відведеннях, до електрода V_1 підключають провід, що має червоне забарвлення на наконечнику; до електрода V_2 — жовте, V_3 — зелене, V_4 — коричневе, V_5 — чорне і V_6 — синє або фіолетове. Маркування інших проводів таке ж, як і в одноканальних електрокардіографах.

Вибір посилення електрокардіографа

Перш ніж починати запис ЕКГ, на всіх каналах електрокардіографа необхідно встановити однакове посилення електричного сигналу. Для цього в кожному електрокардіографі передбачена можливість подачі на гальванометр стандартної каліброваної напруги (1 мВ). Звичайне посилення кожного каналу підбирається таким чином, щоб напруга 1 мВ викликала відхилення гальванометра і реєструючої системи рівне 10 мм. Для цього в положенні перемикача відведень «0» регулюють посилення електрокардіографа і реєструють калібрований мілівольт.

При необхідності можна змінити посилення: знизити при занадто великій амплітуді зубців ЕКГ (1 мВ = 5 мм) або підвищити при малій їхній амплітуді (1 мВ = 15 або 20 мм).

Запис ЕКГ

Запис ЕКГ проводять при спокійному диханні, а також на висоті вдиху (у відведенні III). Спочатку записують ЕКГ у стандартних відведеннях (I, II, III), потім у посилених відведеннях від кінцівок (aVR, aVL і aVF) і грудних (V_1–V_6). У кожному відведенні записують не менше 4 серцевих циклів *PQRST*. ЕКГ реєструють, як правило, при швидкості руху паперу 50 мм·с$^{-1}$. Меншу швидкість (25 мм·с$^{-1}$) використовують при необхідності більш тривалого запису ЕКГ, наприклад для діагностики порушень ритму.

Відразу після закінчення дослідження на паперовій стрічці записують прізвище, ім'я та по батькові пацієнта, рік народження, дату і час дослідження.

НОРМАЛЬНА ЕКГ

Зубець *P*

Зубець *P* відображає процес деполяризації правого і лівого передсердь. У нормі у фронтальній площині середній результуючий вектор деполяризації передсердь (вектор Р) розміщений майже паралельно осі II стандартного відведення і проектується на позитивні частини осей відведень II, aVF, I та III. Тому в цих відведеннях зазвичай реєструється позитивний зубець *P*, що має максимальну амплітуду в I і II відведеннях.

У відведенні aVR зубець *P* завжди негативний, тому що вектор Р проектується на негативну частину осі цього відведення.

Оскільки вісь відведення aVL перпендикулярна напрямку середнього результуючого вектора Р, його проекція на вісь цього відведення близька до нуля, на ЕКГ у більшості випадків реєструються двофазний або низькоамплітудний зубець *P*.

При більш вертикальному положенні серця в грудній клітці (наприклад в осіб із астенічною статурою), коли вектор Р виявляється паралельним осі відведення aVF (рис. 1.7), амплітуда зубця *P* збільшується у відведеннях III та aVF і зменшується у відведеннях I та aVL. Зубець *P* в aVL при цьому може стати навіть негативним.

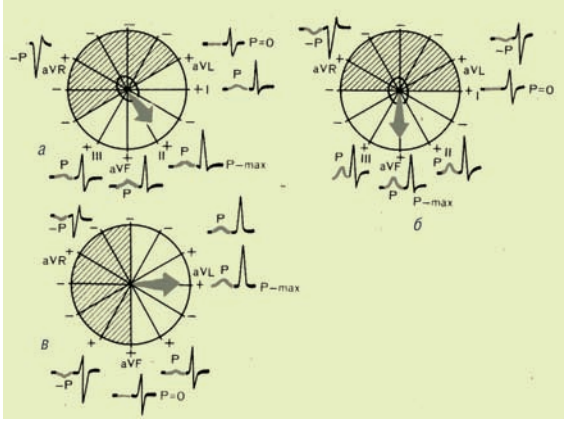


Рис. 1.7. *Формування зубця P у відведеннях від кінцівок*

Навпаки, при більш горизонтальному положенні серця в грудній клітці (наприклад у гіперстеників) вектор Р паралельний осі I стандартного відведення. При цьому амплітуда зубця *P* збільшується у відведеннях I і aVL. *P* aVL стає позитивним і зменшується у відведеннях III і aVF. У цих випадках проекція вектора Р на вісь III стандартного відведення дорівнює нулю або навіть має негативне значення. Тому зубець *P* у III відведенні може бути двофазним або негативним (частіше при гіпертрофії лівого передсердя).

Таким чином, у здорової людини у відведеннях I, II і aVF зубець *P* завжди позитивний, у відведеннях III і aVL він може бути позитивним, двофазним або (рідко) негативним, а у відведенні aVR зубець *P* завжди негативний.

У горизонтальній площині середній результуючий вектор Р зазвичай збігається з напрямком осей грудних відведень V_4–V_5 і проектується на позитивні частини осей відведень V_2–V_6, як це показано на рис. 1.8. Тому в здорової людини зубець *P* у відведеннях V_2–V_6 завжди позитивний.

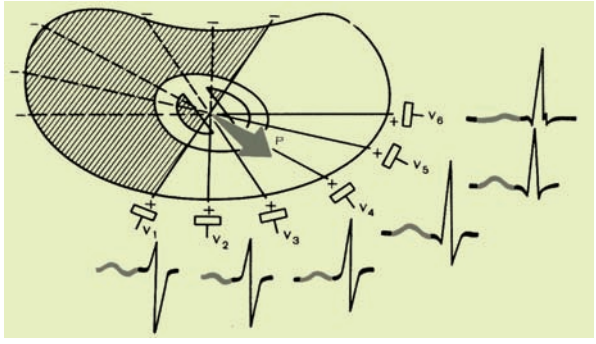


Рис. 1.8. *Формування зубця P у грудних відведеннях*

Напрямок середнього вектора Р майже завжди перпендикулярний осі відведення V_1, у той же час напрямок двох моментних векторів деполяризації різний. Перший початковий моментний вектор збудження передсердь орієнтований уперед, у бік позитивного електрода відведення V_1, а другий кінцевий моментний вектор (менший за величиною) звернений назад, у бік негативного полюса відведення V_1. Тому зубець *P* у V_1 частіше буває двофазним (+/–).

Перша позитивна фаза зубця *P* у V_1, зумовлена збудженням правого і частково лівого передсердь, більша за другу негативну фазу зубця *P* у V_1, що відображає відносно короткий період кінцевого збудження тільки лівого передсердя. Іноді друга негативна фаза зубця *P* у V_1 слабко виражена і зубець *P* у V_1 позитивний.

Таким чином, у здорової людини в грудних відведеннях V_2–V_6 завжди реєструється позитивний зубець *P*, а у відведенні V_1 він може бути двофазним або позитивним.

Амплітуда зубців *P* у нормі не перевищує 1,5–2,5 мм, а тривалість — 0,1 с.

ІНТЕРВАЛ *P–Q (R)*

Інтервал *P–Q (R)* вимірюється від початку зубця *P* до початку шлуночкового комплексу *QRS* (зубця *Q* або *R*). Він відображає тривалість AV-провідності, тобто час поширення збудження

по передсердях, AV-вузлу, пучку Гіса і його розгалуженнях (рис. 1.9). Не слід плутати інтервал *P–Q (R)* із сегментом *PQ (R)*, що вимірюється від кінця зубця *P* до початку *Q* або *R*.

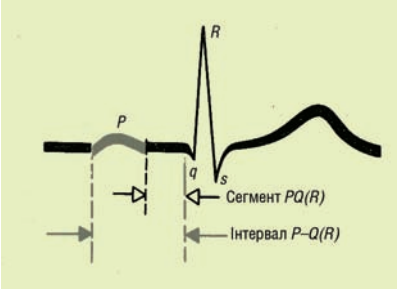


Рис. 1.9. *Інтервал P–Q (R)*

Тривалість інтервалу *P–Q (R)* коливається від 0,12 до 0,20 с і в здорової людини залежить в основному від ЧСС: чим вона вища, тим коротший інтервал *P–Q (R)*.

ШЛУНОЧКОВИЙ КОМПЛЕКС *QRST*

Шлуночковий комплекс *QRST* відображає складний процес поширення (комплекс *QRS*) і згасання (сегмент *RS–T* і зубець *T*) збудження по міокарду шлуночків. Якщо амплітуда зубців комплексу *QRS* досить велика і перевищує 5 мм, їх позначають великими буквами латинського алфавіту *Q, R, S*, якщо мала (<5 мм) — малими літерами *q, r, s*.

Зубцем *R* позначають будь-який позитивний зубець, що входить до складу комплексу *QRS*. Якщо є кілька таких позитивних зубців, їх позначають відповідно як *R, R′, R″* і т.д. Негативний зубець комплексу *QRS*, який безпосередньо передує зубцю *R*, позначають буквою *Q (q)*, а негативний зубець, що з'являється відразу після зубця *R*, — *S (s)*.

Якщо на ЕКГ реєструється тільки негативне відхилення, а зубець *R* відсутній зовсім, шлуночковий комплекс позначають як *QS*. Формування окремих зубців комплексу *QRS* у різних відведеннях можна пояснити існуванням трьох моментних векторів шлуночкової деполяризації і різною їхньою проекцією на осі ЕКГ-відведень.

Зубець *Q*

У більшості ЕКГ-відведень формування зубця *Q* зумовлене початковим моментним вектором деполяризації міжшлуночкової перегородки, що триває до 0,03 с. У нормі зубець *Q* може бути зареєстрований у всіх стандартних і посилених однополюсних відведеннях від кінцівок і у грудних відведеннях V_4–V_6. Амплітуда нормального зубця *Q* у всіх відведеннях, крім aVR, не перевищує ¼ висоти зубця *R*, а його тривалість — 0,03 с. У відведенні aVR у здорової людини може бути зафіксований глибокий і широкий зубець *Q* або навіть комплекс *QS*.

Зубець *R*

Зубець *R* у всіх відведеннях, за винятком правих грудних відведень (V_1, V_2) і відведення aVR, зумовлений проекцією на осі відведення другого (середнього) моментного вектора QRS, або умовно вектора 0,04 с. Вектор 0,04 с відображає процес подальшого поширення збудження по міокарду ПШ і ЛШ. Але, оскільки маса міокарда ЛШ є більшою, вектор R орієнтований вліво і вниз, тобто в бік ЛШ. На рис. 1.10*а* показано, що у фронтальній площині вектор 0,04 с проектується на позитивні частини осей відведень I, II, III, aVL та aVF і на негативну частину осі відведення aVR. Тому у всіх відведеннях від кінцівок, за винятком aVR, формуються високі зубці *R*, причому при нормальному анатомічному положенні серця в грудній клітці зубець *R* у відведенні II має максимальну амплітуду. У відведенні aVR, як було сказано вище, завжди переважає негативне відхилення — зубець *S, Q* або *QS*, зумовлений проекцією вектора 0,04 с на негативну частину осі цього відведення.

При вертикальному положенні серця в грудній клітці зубець *R* стає максимальним у відведеннях aVF і II, а при горизонтальному положенні серця — в I стандартному відведенні. У горизонтальній площині вектор 0,04 с зазвичай збігається з напрямком осі відведення V_4. Тому зубець *R* у V_4 перевищує за амплітудою зубці *R* в інших грудних відведеннях, як це показано на рис. 1.10*б*. Таким чином, у лівих грудних відведеннях (V_4–V_6) зубець *R* формується в результаті проекції головного моментного вектора 0,04 с на позитивні частини цих відведень.

Осі правих грудних відведень (V_1, V_2) зазвичай перпендикулярні напрямку головного моментного вектора 0,04 с, тому останній майже не впливає на ці відведення. Зубець *R* у відведеннях V_1 та V_2, як було показано вище, формується в результаті проекції на осі цих відведень початкового моментного вектора (0,02 с) і відображає поширення збудження по міжшлуночковій перегородці.

У нормі амплітуда зубця *R* поступово збільшується від відведення V_1 до відведення V_4, а потім знову трохи зменшується у відведеннях V_5 і V_6. Висота зубця *R* у відведеннях від кінцівок не перевищує зазвичай 20 мм, а в грудних відведеннях — 25 мм. Іноді в здорових людей зубець *r* у V_1 настільки слабко виражений, що шлуночковий комплекс у відведенні V_1 набуває вигляду *QS*.

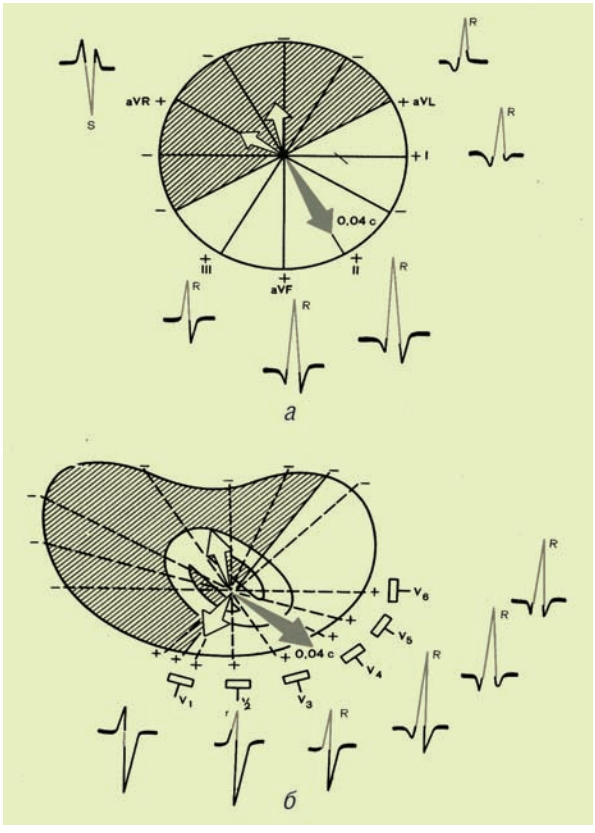


Рис. 1.10. *Формування зубця R у відведеннях від кінцівок*

Для порівняльної характеристики часу поширення хвилі збудження від ендокарда до епікарда ПШ і ЛШ прийнято визначати так званий інтервал внутрішнього відхилення (intrinsical deflection) відповідно в правих (V_1, V_2) і лівих (V_5, V_6) грудних відведеннях. Він вимірюється від початку шлуночкового комплексу (зубця *Q* або *R*) до вершини зубця *R* у відповідному відведенні, як показано на рис. 1.11.

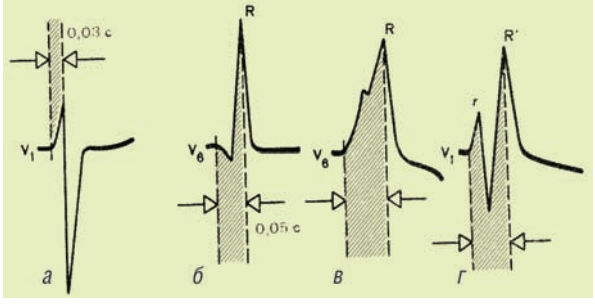


Рис. 1.11. *Вимірювання інтервалу внутрішнього відхилення*

При наявності розщеплень зубця *R* (комплекси типу *RSR′* або *qRsr′*) інтервал вимірюється від початку комплексу *QRS* до вершини останнього зубця *R*.

У нормі інтервал внутрішнього відхилення у правому грудному відведенні (V_1) не перевищує 0,03 с, а в лівому грудному відведенні V_6 — 0,05 с.

Зубець *S*

У здорової людини амплітуда зубця *S* у різних ЕКГ-відведеннях коливається у великих межах, не перевищуючи 20 мм.

При нормальному положенні серця в грудній клітці у відведеннях від кінцівок амплітуда *S* мала, крім відведення aVR. У грудних відведеннях зубець *S* поступово зменшується від V_1, V_2 до V_4, а у відведеннях V_5, V_6 має малу амплітуду або відсутній.

Рівність зубців *R* і *S* у грудних відведеннях (перехідна зона) зазвичай реєструється у відведенні V_3 або (рідше) між V_2 і V_3 або V_3 і V_4.

Максимальна тривалість шлуночкового комплексу не перевищує 0,10 с (частіше 0,07–0,09 с).

Амплітуда і співвідношення позитивних (*R*) і негативних зубців (*Q* і *S*) у різних відведеннях багато в чому залежать від поворотів осі серця навколо трьох його осей: передньозадньої, поздовжньої і сагітальної.

Сегмент *RS–T*

Сегмент *RS–T* — відрізок від кінця комплексу *QRS* (кінця зубця *R* або *S*) до початку зубця *T*. Він відповідає періоду повного охоплення збудження обох шлуночків, коли різниця потенціалів між різними ділянками серцевого м'яза відсутня або мала. Тому в нормі у стандартному і посиленому однополюсному відведеннях від кінцівок, електроди яких роміщені на великій відстані від серця, сегмент *RS–T* роміщений на ізолінії і його зміщення вгору або вниз не перевищує 0,5 мм. У грудних відведеннях (V_1–V_3) навіть у здорової людини нерідко відзначають невелике зміщення сегмента *RS–T* вгору від ізолінії (не більше 2 мм).

У лівих грудних відведеннях сегмент *RS–T* частіше реєструється на рівні ізолінії — так само, як у стандартних (±0,5 мм).

Точка переходу комплексу *QRS* у сегмент *RS–T* позначається як j. Відхилення точки j від ізолінії часто використовують для кількісної характеристики зміщення сегмента *RS–T*.

Зубець *T*

Зубець *T* відображає процес швидкої кінцевої реполяризації міокарда шлуночків (фаза 3 трансмембранного ПД). У нормі сумарний результуючий вектор шлуночкової реполяризації (вектор *T*) зазвичай має майже такий же напрямок, як і середній вектор деполяризації шлуночків (0,04 с). Тому в більшості відведень, де реєструється високий зубець *R*, зубець *T* має позитивне значення, проектуючись на позитивні частини осей електрокардіографічних відведень (рис. 1.12).

При цьому найбільшому зубцю *R* відповідає найбільший за амплітудою зубець *T*, і навпаки.

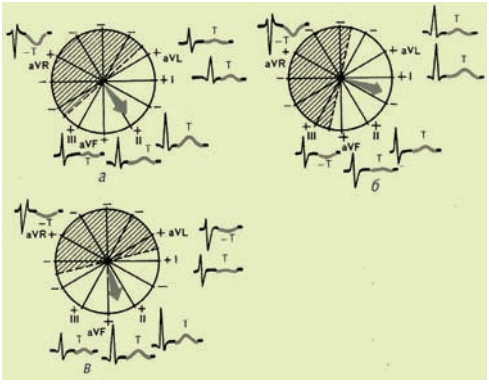


Рис. 1.12. *Формування зубця T у відведеннях від кінцівок*

У відведенні aVR зубець *T* завжди негативний.

При нормальному положенні серця в грудній клітці напрямок вектора Т іноді буває перпендикулярним осі III стандартного відведення, у зв'язку з чим у цьому відведенні іноді може реєструватися двофазний (+/–) або низькоамплітудний (згладжений) зубець *T* у III.

При горизонтальному положенні серця вектор Т може проектуватися навіть на негативну частину осі відведення III і на ЕКГ реєструється негативний зубець *T* у III. Однак у відведенні aVF при цьому зубець *T* залишається позитивним.

При вертикальному положенні серця в грудній клітці вектор Т проектується на негативну частину осі відведення aVL і на ЕКГ фіксується негативний зубець *T* у aVL.

У грудних відведеннях зубець *T* зазвичай має максимальну амплітуду у відведенні V_4 або V_3. Висота зубця *T* у грудних відведеннях зазвичай збільшується від V_1 до V_4, а потім трохи зменшується в V_5–V_6. У відведенні V_1 зубець *T* може бути двофазним або навіть негативним. У нормі завжди *T* у V_6 > *T* у V_1.

Амплітуда зубця *T* у відведеннях від кінцівок у здорової людини не перевищує 5–6 мм, а в грудних відведеннях — 15–17 мм. Тривалість зубця *T* коливається від 0,16 до 0,24 с.

Інтервал *Q–T (QRST)*

Інтервал *Q–T (QRST)* вимірюється від початку комплексу *QRS* (зубця *Q* або *R*) до кінця зубця *T*. Інтервал *Q–T (QRST)* називають електричною систолою шлуночків. Під час електричної систоли збуджуються всі відділи шлуночків серця. Тривалість інтервалу *Q–T* у першу чергу залежить від частоти ритму серця. Чим вища частота ритму, тим коротший належний інтервал *Q–T*. Нормальна тривалість інтервалу *Q–T* визначається за формулою $Q–T=K\sqrt{R–R}$, де К — коефіцієнт, рівний 0,37 для чоловіків і 0,40 для жінок; *R–R* — тривалість одного серцевого циклу. Оскільки тривалість інтервалу *Q–T* залежить від ЧСС (подовжуючись при його уповільненні), для оцінки вона повинна бути відкоректована відносно ЧСС, тому для розрахунків застосовується формула Базетта: $QTc=Q–T/\sqrt{R–R}$.

Іноді на ЕКГ, особливо в правих грудних відведеннях, відразу після зубця *T* реєструється невеликий позитивний зубець *U*, походження якого дотепер невідоме. Є припущення, що зубець *U* відповідає періоду короткочасного підвищення збудливості міокарда шлуночків (фаза екзальтації), що настає після закінчення електричної систоли ЛШ.

АНАЛІЗ ЕКГ

Аналіз будь-якої ЕКГ потрібно починати з перевірки правильності техніки її реєстрації. По-перше, необхідно звернути увагу на наявність різноманітних перешкод, які можуть бути зумовлені наведеними струмами, м'язовим тремором, поганим контактом електродів зі шкірою та іншими причинами. Якщо перешкоди значні, ЕКГ необхідно зареєструвати знову.

По-друге, необхідно перевірити амплітуду контрольного мілівольта, яка повинна відповідати 10 мм.

По-третє, слід оцінити швидкість руху паперу під час реєстрації ЕКГ.

При записі ЕКГ зі швидкістю 50 мм·с$^{-1}$ 1 мм на паперовій стрічці відповідає відрізку часу 0,02 с, 5 мм — 0,1 с, 10 мм — 0,2 с; 50 мм — 1,0 с.

У цьому випадку ширина комплексу *QRS* зазвичай не перевищує 4–6 мм (0,08–0,12 с), а інтервал *Q–T* — 20 мм (0,4 с).

При записі ЕКГ зі швидкістю 25 мм·с$^{-1}$ 1 мм відповідає часовому інтервалу 0,04 с (5 мм — 0,2 с), отже, ширина комплексу *QRS*, як правило, не перевищує 2–3 мм (0,08–0,12 с), а інтервалу *Q–T* — 10 мм (0,4 с).

Щоб уникнути помилок в інтерпретації змін ЕКГ, при аналізі кожної з них слід суворо дотримуватися певної схеми розшифровки, яку потрібно добре запам'ятати.

ЗАГАЛЬНА СХЕМА (ПЛАН) РОЗШИФРОВКИ ЕКГ

I. Аналіз серцевого ритму і провідності:

1) оцінка регулярності серцевих скорочень;
2) підрахунок ЧСС;
3) визначення джерела збудження;

4) оцінка функції провідності.

II. Визначення поворотів серця навколо передньозадньої, поздовжньої і поперечної осей:

1) визначення положення електричної осі серця у фронтальній площині;

2) визначення поворотів серця навколо поздовжньої осі;

3) визначення поворотів серця навколо поперечної осі.

III. Аналіз передсердного зубця *P*.

IV. Аналіз шлуночкового комплексу *QRST*:

1) аналіз комплексу *QRS*;

2) аналіз сегмента *RS–T*;

3) аналіз зубця *T*;

4) аналіз інтервалу *Q–T*.

V. Електрокардіографічний висновок.

АНАЛІЗ СЕРЦЕВОГО РИТМУ І ПРОВІДНОСТІ

Аналіз ритму серця включає визначення регулярності, його частоти, джерела збудження, а також оцінку функції провідності.

Аналіз регулярності серцевих скорочень

Регулярність серцевих скорочень оцінюється при порівнянні тривалості інтервалів *R–R* між послідовно зареєстрованими серцевими циклами. Інтервал *R–R* звичайно вимірюється між вершинами зубців *R* (або *S*).

Регулярний або правильний ритм серця (рис. 1.13) діагностується в тому випадку, коли тривалість виміряних інтервалів *R–R* однаковий і розкид отриманих величин не перевищує ±10% від середньої тривалості інтервалів *R–R*. В інших випадках діагностується неправильний (нерегулярний) серцевий ритм. Неправильний ритм серця (аритмія) може визначатися при екстрасистолії, миготливій та синусовій аритмії і т.д.

Підрахунок ЧСС

Підрахунок ЧСС проводиться за допомогою різних методик, вибір яких залежить від регулярності ритму серця.

При правильному ритмі ЧСС визначають за формулою:

$$\text{ЧСС} = \frac{60}{R-R},$$

де 60 — кількість секунд у хвилині, *R–R* — тривалість інтервалу, виражена в секундах.

Набагато зручніше визначати ЧСС за допомогою спеціальних таблиць, у яких кожному значенню інтервалу *R–R* відповідає показник ЧСС.

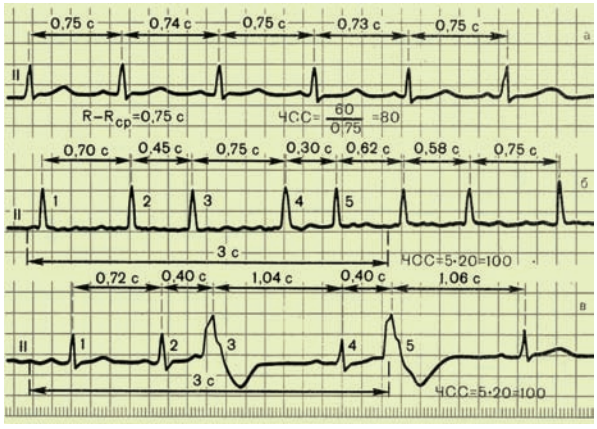


Рис. 1.13. *Оцінка регулярності серцевого ритму*

При неправильному ритмі ЕКГ в одному з відведень (найчастіше в II стандартному) записується довше, ніж звичайно, наприклад протягом 3–4 с.

При швидкості руху паперу 50 мм·с$^{-1}$ цей час відповідає відрізку кривої ЕКГ довжиною 15–20 см. Потім підраховують кількість комплексів *QRS*, зареєстрованих за 3 с (15 см паперової стрічки), і отриманий результат множать на 20.

При неправильному ритмі можна обмежитися також визначенням мінімальної і максимальної ЧСС. Мінімальна ЧСС визначається за тривалістю найбільшого інтервалу *R–R*, а максимальна ЧСС — за найменшим інтервалом *R–R*.

У здорової людини в стані спокою ЧСС становить від 60 до 90 уд./хв. Підвищення ЧСС (>90 уд./хв) називають тахікардією, а зниження (<60 уд./хв) — брадикардією.

ВИЗНАЧЕННЯ ДЖЕРЕЛА ЗБУДЖЕННЯ

Для визначення джерела збудження або так званого водія ритму необхідно оцінити проходження збудження по передсердях і встановити відношення зубців *R* до шлуночкових комплексів *QRS*.

Синусовий ритм

У нормі електричний імпульс, що виникає у синоатріальному вузлі, поширюється по передсердях зверху вниз. Вектор деполяризації передсердь (Р) при цьому спрямований у бік позитивного електрода II стандартного відведення і на ЕКГ у цьому відведенні фіксуються позитивні зубці *P*. Позитивний зубець *P* також реєструється у відведеннях I, aVF, V_4–V_6. Збудження передсердь при цьому завжди передує збудженню шлуночків, тому позитивні зубці *P* у II відведенні реєструються перед кожним комплексом *QRS*.

У більшості випадків у кожному відведенні вони мають однакову форму і зазвичай розміщуються на однаковій відстані від комплексу *QRS*.

При відсутності цих ознак діагностують різні варіанти несинусового ритму. До них належать передсердні ритми, ритми з AV-з'єднання, шлуночкові (ідіовентрикулярні) ритми, фібриляція передсердь тощо.

Передсердний ритм

У тих випадках, коли джерело збудження розміщується в нижніх відділах передсердь (наприклад в області коронарного синуса), електричний імпульс по передсердях поширюється у зворотному напрямку (знизу вгору) і на ЕКГ у II і III стандартних відведеннях реєструються негативні зубці *P*, що передують комплексам *QRS*. При цьому інтервал *P–Q (R)* може бути трохи вкорочений або не змінений.

Оскільки рух хвилі збудження по шлуночкам не порушений, реєструються звичайні незмінені (вузькі) комплекси *QRS*, ЧСС становить 60–90 уд./хв.

Ритми з AV-з'єднання

Якщо водій ритму локалізується в AV-з'єднанні, збудження шлуночків відбувається звичайним шляхом — зверху вниз, а передсердь — ретроградно, знизу вгору. Тому на ЕКГ реєструються нормальні незмінені комплекси *QRS* і негативні зубці *P*. При цьому якщо ектопічний імпульс одночасно досягає передсердь і шлуночків, зубець *P* нашаровується на комплекс *QRS* і його не видно на ЕКГ. Якщо ектопічний імпульс спочатку досягає шлуночків і тільки потім передсердь, негативний зубець *P* розміщується після комплексу *QRS*. ЧСС при ритмі з AV-з'єднання зазвичай нижче частоти синусового ритму і становить 40–60 уд./хв.

Шлуночковий (ідіовентрикулярний) ритм

Якщо джерелом збудження є провідна система шлуночків (ніжки і гілки пучка Гіса або волокна Пуркіньє), мова йде про так званий шлуночковий (ідіовентрикулярний) ритм. Електричні імпульси, що виникають у шлуночках, генеруються в набагато повільнішому ритмі (<40 уд./хв). Збудження проводиться по шлуночкам незвичайним шляхом: воно спочатку охоплює той шлуночок, у якому перебуває ектопічний водій ритму, і тільки потім повільно досягає протилежного шлуночка. Внаслідок цього комплекси *QRS* розширені і деформовані. Збудження не поширюється на міокард передсердь, тому відсутній постійний закономірний зв'язок комплексів *QRS* із зубцями *P*: шлуночки збуджуються у своєму повільному ритмі, а передсердя — у своєму звичайному ритмі, джерелом якого залишається синоатріальний вузол. Ідіовентрикулярний ритм частіше відзначають при повній AV-блокаді.

ВНУТРІШНЬОШЛУНОЧКОВІ БЛОКАДИ

Під внутрішньошлуночковими блокадами (блокадами ніжок пучка Гіса) розуміють уповільнення або повне припинення проведення збудження по одній, двох–трьох гілках або ніжках пучка Гіса.

Розрізняють такі блокади:

– однопучкові — ураження однієї гілки пучка Гіса: а) блокада правої ніжки; б) блокада лівої передньої гілки; в) блокада лівої задньої гілки;

– двопучкові — поєднане ураження двох із трьох гілок пучка Гіса (у різних варіантах): а) блокада лівої ніжки (поєднання блокади лівих передньої і задньої гілок); б) блокада правої гілки і лівої передньої гілки; в) блокада правої гілки і лівої задньої гілки;

– трипучкові — одночасне ураження всіх трьох гілок пучка Гіса.

Крім того, виділяють так звану вогнищеву внутрішньошлуночкову блокаду, що характеризується збудженням проведення у будь-якій обмеженій ділянці системи волокон Пуркіньє.

При повному припиненні проведення збудження по тій або іншій гілці або ніжці пучка Гіса говорять про повну блокаду. Часткові вповільнення провідності свідчать про неповну блокаду. Блокади ніжок або гілок пучка Гіса розвиваються при гострому інфаркті міокарда, атеросклеротичному кардіосклерозі, міокардиті, захворюваннях, що супроводжуються вираженою гіпертрофією шлуночків (вади серця, хронічне легеневе серце та ін.).

ОДНОПУЧКОВІ БЛОКАДИ

Блокада правої ніжки пучка Гіса

При повній блокаді правої ніжки пучка Гіса проведення по ній збудження припиняється повністю. У результаті правий шлуночок і права половина міжшлуночкової перегородки збуджуються нетиповим шляхом: хвиля деполяризації переходить із лівого боку міжшлуночкової перегородки і від ЛШ, що збуджуються першими, і по скорочувальних м'язових волокнах повільно охоплює міокард ПШ. Це різко змінює послідовність поширення хвилі деполяризації, що і є причиною зміни конфігурації шлуночкового комплексу *QRS*, особливо в грудних відведеннях.

У початковий момент деполяризація шлуночків не порушена, оскільки першою, як і у нормі, збуджується ліва половина міжшлуночкової перегородки. Тому початковий моментний вектор (0,02 с), як і у нормі, орієнтований зліва направо і трохи вперед, тобто у бік позитивного електрода відведення V_1. У цьому відведенні фіксується невеликий позитивний зубець *r* у V_1, що відображає поширення збудження по міжшлуночковій перегородці. Вектор перших 0,02 с комплексу *QRS* проектується на негативну половину відведення V_6 і тому тут реєструється невелике негативне відхилення — зубець *q* у V_6.

У наступній стадії деполяризації шлуночків права ніжка пучка Гіса заблокована повністю, збудження поширюється тільки по ЛШ. ПШ у цей період не збуджується. Тому середній моментний вектор (0,04–0,06 с) орієнтований справа наліво у бік позитивного електрода V_6. У цьому відведенні реєструється позитивний зубець *R*, що відповідає поширенню збудження по ЛШ. Оскільки вектори 0,04–0,06 с проектуються при цьому на негативну частину осі відведення V_1, у ньому з'являється негативний зубець *S*.

У кінцевій стадії деполяризації шлуночків відбувається збудження ПШ із запізненням на 0,04–0,06 с, тобто в останні 0,08–0,12 с комплексу *QRS*. Як було зазначено вище, воно здійснюється нетиповим шляхом — по м'язових волокнах. Тому збудження ПШ і відбувається уповільнено, коли ЛШ уже збуджений. Кінцеві вектори деполяризації шлуночків (0,08–0,12 с) звернені вправо вперед, у бік позитивного електрода V_1 і проектуються на позитивну частину цього відведення. У зв'язку з цим у відведенні V_1 реєструється другий позитивний зубець *R′* у V_1, що відображає процес поширення збудження по ПШ. Амплітуда зубця *R′* у V_1 звичайно більша, ніж зубця *r* у V_1. Зубець *R′* у V_1 розширений і часто зазублений.

Кінцевий моментний вектор 0,08–0,12 с, пов'язаний із уповільненим збудженням ПШ, проектується на негативну частину осі відведення V_6. Тому у відведенні V_6 фіксується розширений зубець *S*.

Таким чином, при повній блокаді правої ніжки пучка Гіса у відведенні V_1 реєструється комплекс *QRS* типу *rSR′* або *rsR′*, тобто комплекс, що має характерний М-подібний вигляд. Тривалість комплексу *QRS* перевищує 0,12 с. У лівих грудних відведеннях (V_5, V_6) реєструється комплекс *QRS* типу *qRs* із розширеним і нерідко зазубленим зубцем *S*.

У стандартних і посилених однополюсних відведеннях від кінцівок шлуночковий комплекс *QRS* нагадує відповідні комплекси в грудних відведеннях. У відведеннях III і aVR, позитивні електроди яких розміщені праворуч, відзначають типову для блокади правої ніжки пучка Гіса форму комплексу *QRS*, що має М-подібний вигляд (*rSR′*, *rsR′* або *rR′*), але зубець *R′* зазвичай невисокий.

У відведеннях, позитивні електроди яких розміщені ліворуч (I та aVL), комплекс *QRS* нагадує такий у лівих грудних відведеннях V_5 і V_6 *(qRS)* із розширеним і нерідко зазубленим зубцем *S*. Електрична вісь серця має зазвичай нормальне, горизонтальне або вертикальне положення.

Зміна послідовності поширення хвилі збудження при блокаді правої ніжки пучка Гіса призводить до збудження послідовності руху хвилі реполяризації по шлуночкам. Орієнтація векторів реполяризації шлуночків зміщується вліво і назад. У зв'язку з цим у відведенні V_1 у період реполяризації шлуночків реєструється зміщення сегмента *RS–T* нижче ізолінії і симетричний негативний або двофазний (–/+) зубець *T*, що має пологий спуск і більш крутий підйом. На противагу цьому у відведенні V_6 іноді реєструються невеликий підйом сегмента *RS–T* вище ізолінії (частіше на ній) і позитивний зубець *T*.

У стандартних і посилених відведеннях від кінцівок при блокаді правої ніжки пучка Гіса реєструються подібні зміни сегмента *RS–T* і зубця *T*. Зокрема, у відведеннях, позитивні електроди яких розміщені справа (III й aVF), можуть з'явитися зниження сегмента *RS–T* і негативний зубець *T* (рис. 1.14).

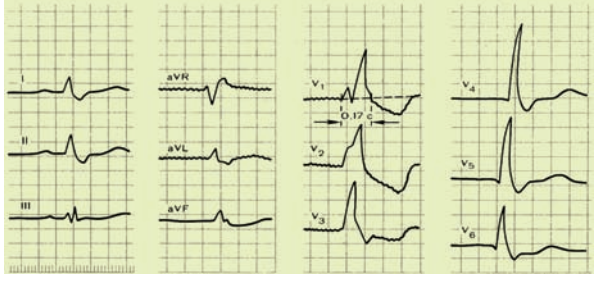


Рис. 1.14. *ЕКГ при повній блокаді правої ніжки пучка Гіса*

При неповній блокаді правої ніжки пучка Гіса проведення імпульсу по ній збережено, але трохи вповільнено. У цьому випадку у відведенні V_1, так само, як і при повній блокаді, реєструються комплекси, що мають М-подібний вигляд (*rSr′* або *rSR′*). Зубець *R* у V_1 нерідко дещо розширений. У відведеннях V_6 і I визначається невелике

розширення зубця *S*. На відміну від повної блокади, у цих випадках тривалість сегмента *QRS* менше 0,12 с (зазвичай 0,09–0,11 с), а зміни сегмента *RS–T* і зубця *T* відзначають рідко (рис. 1.15).

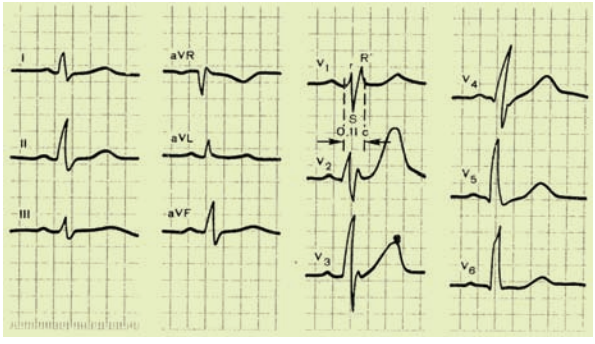


Рис. 1.15. *ЕКГ при неповній блокаді правої ніжки пучка Гіса*

Блокада лівої передньої гілки пучка Гіса

При повній блокаді лівої передньої гілки пучка Гіса повністю порушене проведення збудження по ній до передньої стінки цього шлуночка.

Деполяризація ПШ при цьому не порушена. У ЛШ збудження безперешкодно проводиться по лівій задній гілці пучка Гіса, хвиля деполяризації за короткий період охоплює міжшлуночкову перегородку і нижні відділи задньої стінки ЛШ. Через 0,02 с після цього збудження досягає міокарда передньої стінки ЛШ в основному по анастомозах системи волокон Пуркіньє, що існують між лівими задньою і передньою гілками.

Іншими словами, послідовність охоплення збудженням міокарда ЛШ різко порушена і протікає як би у два етапи: спочатку збуджуються міжшлуночкова перегородка і нижні відділи задньої стінки, а потім передньобокова стінка ЛШ.

Початковий вектор деполяризації (R1), що відображає збудження ПШ, а також нижніх відділів ЛШ, орієнтований униз і трохи вправо, у бік негативних електродів відведень I і aVL та позитивних полюсів відведень III, aVF (рис. 1.16). У зв'язку з цим на ЕКГ у відведеннях I і aVL реєструється невеликий зубець *q*, а у відведеннях II, III і aVF — низькоамплітудний зубець *r*.

Коли хвиля деполяризації по анастомозах між задньою і передньою гілками пучка Гіса досягне передньобокової стінки, вектор QRS відхиляється вліво і вгору. Тому вектор кінцевої деполяризації ЛШ (R2), що формується переважно під дією активації передніх (верхніх) відділів ЛШ, має більшу величину та орієнтований вгору, злегка вперед і вліво. Оскільки він звернений у бік позитивних електродів відведень I і aVL, у них реєструється високий зубець *R*, а у відведеннях II, III і aVF — глибокий зубець *S* (вектор R2 орієнтований до негативних полюсів осей відведень II, III, aVF).

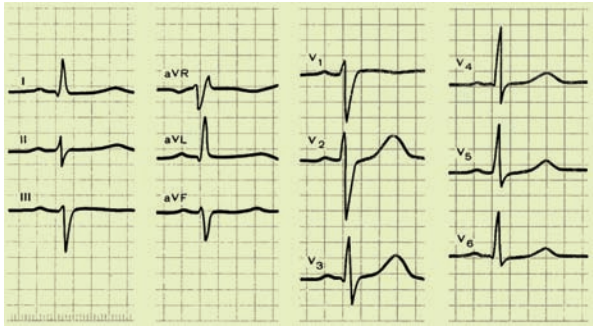


Рис. 1.16. *ЕКГ при блокаді лівої передньої гілки пучка Гіса*

Таким чином, при блокаді лівої передньої гілки пучка Гіса у відведеннях I і aVL фіксується шлуночковий комплекс типу *qR*, а у відведеннях II, III і aVF — комплекс типу *rS*. Таке співвідношення зубців *R* і *S* у відведеннях від кінцівок характерне для відхилення електричної осі вліво. Кут α при блокаді лівої передньої гілки пучка Гіса зазвичай становить від −30° до −60° або навіть −90°. Поворот електричної осі серця вліво є досить істотною ознакою блокади лівої передньої гілки пучка Гіса.

У зв'язку з наявністю широкої мережі анастомозів між провідниковими волокнами задньої і передньої лівих гілок пучка Гіса час повного охоплення збудженням ЛШ збільшується лише на 0,01–0,02 с. Тому тривалість комплексу *QRS* зазвичай не перевищує 0,10–0,11 с.

Блокада лівої задньої гілки пучка Гіса

При блокаді лівої задньої гілки пучка Гіса порушене проведення електричного імпульсу по цій гілці до задньонижніх відділів ЛШ. У зв'язку з цим, так само як і при блокаді лівої передньої гілки, змінюється послідовність охоплення збудженням міокарда ЛШ. Тільки тепер збудження безперешкодно проводиться спочатку по лівій передній гілці пучка Гіса, швидко охоплює міокард передньої стінки і тільки після цього спускається по анастомозах волокон Пуркіньє до міокарда задньонижніх відділів ЛШ.

Початковий вектор лівошлуночкової деполяризації (R1), зумовлений збудженням передньоверхніх відділів ЛШ, протягом короткого періоду звернений вгору, вперед і вліво, у бік позитивних електродів відведень I і aVF. Тому на ЕКГ у цих відведеннях реєструється неве-

ликий зубець *r* в I, aVL, а у відведеннях III, II і aVF — невеликий зубець *q* у III, II, aVF.

Коли почнеться збудження задньонижніх відділів ЛШ і задніх відділів міжшлуночкової перегородки, вектор деполяризації шлуночків R2 буде орієнтований униз, назад і трохи вправо. Він спрямований у бік позитивних електродів II, III та aVF, у яких реєструються високі зубці *R*, а у відведеннях I і aVL формуються глибокі зубці *S*. Такий напрямок векторів зберігається протягом більшої частини збудження шлуночків.

Отже, у відведеннях I і aVL шлуночкові комплекси мають вигляд *rS*, а в II, III і aVF — *qR*. Таке співвідношення зубців *R* і *S* свідчить про поворот електричної осі серця вправо. ЕКГ-ознакою блокади лівої задньої гілки пучка Гіса є поворот електричної осі серця вправо: кут $\alpha \geqslant +120^{\circ}$. Як і при блокаді лівої передньої гілки, тривалість комплексу *QRS* коливається від 0,08 до 0,11 с (рис. 1.17).

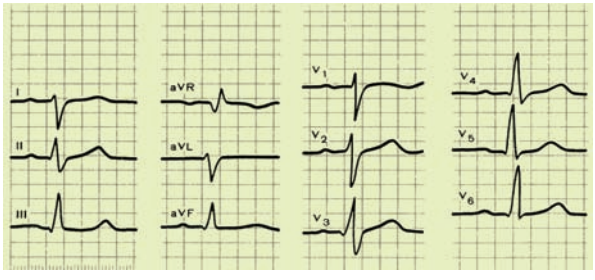


Рис. 1.17. *ЕКГ при блокаді лівої задньої гілки пучка Гіса*

Слід підкреслити, що основна ЕКГ-ознака блокади лівої задньої гілки пучка Гіса — поворот електричної осі серця вправо — може відзначатися також при гіпертрофії ПШ. Тому наявність блокади лівої задньої гілки може бути встановлено тільки після виключення цілого ряду захворювань, що призводять до розвитку гіпертрофії ПШ: ХОХЛ, мітрального стенозу, деяких вроджених вад серця.

ПОЄДНАНІ БЛОКАДИ ДВОХ ГІЛОК ПУЧКА ГІСА (ДВОПУЧКОВІ БЛОКАДИ)

Блокада лівої ніжки пучка Гіса (поєднана блокада обох гілок лівої ніжки)

Блокада лівої ніжки пучка Гіса характеризується збудженням проведення електричного імпульсу по основному стовбуру ніжки до її поділу на дві гілки або одночасне ураження лівої передньої і лівої задньої гілок пучка Гіса.

При повній блокаді лівої ніжки ЛШ збуджується нетиповим шляхом. Хвиля деполяризації приходить з боку ПШ із великим запізненням (на 0,04–0,06 с) і повільно поширюється на міокард ЛШ. Це призводить до різкої деформації комплексів *QRS* і збудження процесу реполяризації.

Розглянемо більш детально поширення хвилі збудження по серцю при повній блокаді лівої ніжки пучка Гіса. Деполяризація шлуночків починається зі збудження міжшлуночкової перегородки, однак у зв'язку із блокадою лівої ніжки пучка Гіса хвиля деполяризації охоплює спочатку тільки праву половину перегородки. Між правою і лівою її половинами виникає різниця потенціалів. При цьому початковий моментний вектор деполяризації (перших 0,02 с) орієнтований справо наліво у бік позитивних електродів лівих грудних відведень (V_5, V_6), у яких фіксується позитивне відхилення — початок зубця *R*. І навпаки, у відведеннях V_1, V_2 зазвичай реєструється негативне відхилення — зубець *q* — початок комплексу *QS*.

У наступний момент починається деполяризація ПШ. Одночасно триває збудження міжшлуночкової перегородки, оскільки її ліва половина внаслідок блокади проведення усе ще виявляється незбудженою. Іншими словами, у цей період відзначають існування двох різнонаправлених векторів: 1) вектор, пов'язаний із тривалою деполяризацією перегородки, спрямований у бік позитивних електродів лівих грудних відведень (V_5, V_6); 2) вектор правошлуночкової деполяризації спрямований вправо, у бік правих грудних відведень (V_1, V_6). Взаємодія цих двох різнонаправлених векторів і зумовлює складну конфігурацію зубця *R* у V_6 і комплексу *QS* у V_1. Зокрема, короткочасна перевага вектора правошлуночкової деполяризації, зверненого вправо, до позитивного електрода відведення V_1, призводить до появи в цьому відведенні на спадному коліні комплексу *QS* або зубця *S* невеликої зазублини, спрямованої вгору, а у відведенні V_6 — зазублини на висхідному коліні зубця *R* у V_6, спрямованої вниз.

У кінці шлуночкової деполяризації відбувається збудження ЛШ. До цього моменту всі інші відділи серця збуджені і кінцевий моментний вектор деполяризації (R2) формується тільки під впливом уповільненої активації ЛШ. Вектор у зв'язку із цим має значну величину і звернений також у бік позитивних електродів лівих грудних відведень (V_5, V_6). У цих відведеннях реєструється розширений, високоамплітудний зубець *R*, а у відведеннях V_1, V_2 — широкий і глибокий зубець *S* (комплекс *r*) або комплекс *QS*.

Отже, основною ЕКГ-ознакою повної блокади лівої ніжки пучка Гіса є наявність розширених деформованих комплексів *QRS*. У лівих грудних відведеннях (V_5, V_6) вони мають вигляд широкого зубця *R* із розщепленою або сплощеною вершиною, якому не передує зубець *q*, а в правих грудних відведеннях (V_1, V_2) — вигляд розщепленого, широкого і глибокого шлуночкового комплексу *QS*. Нерідко у відведеннях V_1, V_2 може фіксуватися невеликий початковий зубець *r* у V_1–V_2, у той час як весь комплекс *QRS* набуває вигляду *rS* із широким, глибоким і розщепленим зубцем *S*.

Подібні зміни відзначаються в стандартному і посиленому однополюсному відведеннях від кінцівок. У відведеннях I і aVL реєструється високий розщеплений зубець *R*, а у відведеннях III і aVF — широкий, поглиблений і розщеплений комплекс *QS* або *rS*. Електрична вісь серця часто відхилена вліво. Загальна тривалість комплексу *QRS* перевищує 0,12 с.

Іншою важливою ЕКГ-ознакою блокади лівої ніжки пучка Гіса є значне збудження процесу реполяризації шлуночків (рис. 1.18). Реполяризація ПШ, як і у нормі, починається в епікарді і поширюється до ендокарда. Тому вектор правошлуночкової реполяризації спрямований у бік позитивних електродів правих грудних відведень (V_1, V_2) і негативних електродів відведень V_5, V_6. У зв'язку зі значною затримкою збудження ЛШ, особливо помітною в субепікардіальних відділах, процес відновлення вихідного потенціалу ЛШ починається в субендокардіальних відділах. Хвиля реполяризації рухається від ендокарда до епікарда, вектор лівошлуночкової реполяризації орієнтований у бік негативних полюсів відведень V_5, V_6. Тому в цих відведеннях після закінчення комплексу *QRS* реєструються негативні відхилення: зміщення сегмента *RS–T* нижче ізолінії, а також негативний або двофазний (+/–) асиметричний зубець *T*.

Зубець *T* має зазвичай пологий спуск і більш крутий підйом, як це показано на рис. 1.18. У той же час у відведеннях V_1 і V_2 фіксуються підйом сегмента *RS–T* і позитивний зубець *T*. У відведеннях від кінцівок відзначають подібні зміни процесу реполяризації шлуночків: виявляють зниження сегмента *RS–T* і негативний або двофазний асиметричний зубець *T* у відведеннях I і aVL, а також підйом сегмента *RS–T* і позитивний зубець *T* у відведеннях III і aVF.

Таким чином, при повній блокаді лівої ніжки як у лівих, так і правих грудних відведеннях, а також у відведеннях від кінцівок визначається дискордантність (різнонаправленість) основних зубців комплексу *QRS*, сегмента *RS–T* і зубця *T*.

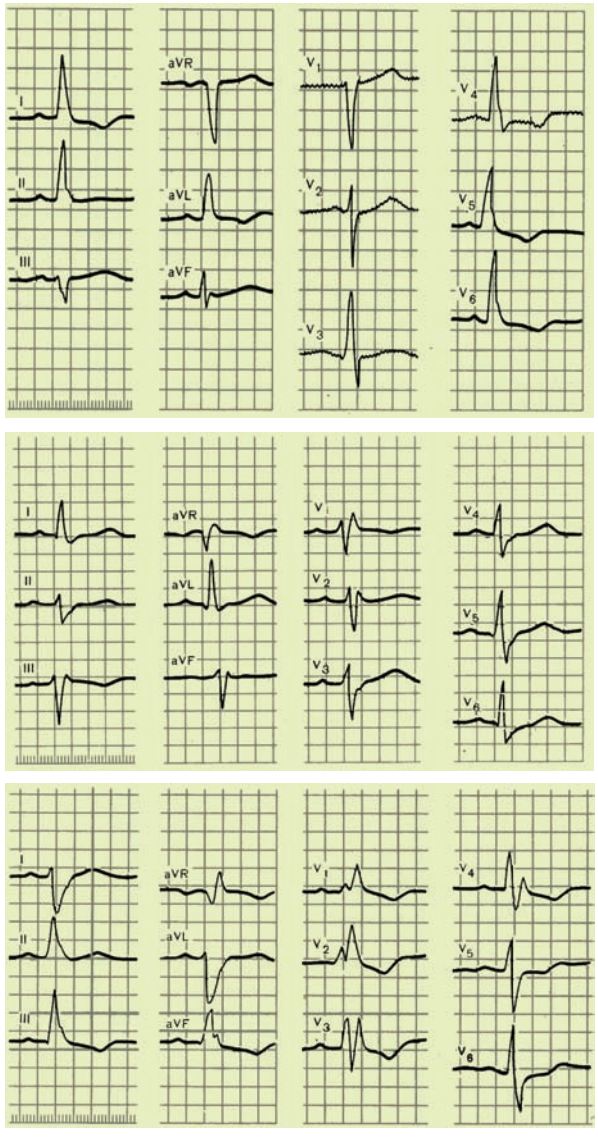


Рис. 1.18. *ЕКГ при різних видах блокад ніжок пучка Гіса*

При неповній блокаді лівої ніжки проведення імпульсу по ній збережене, але вповільнене. У цьому випадку комплекс *QRS* має ту ж форму, що й при повній блокаді, але загальна тривалість *QRS* не перевищує 0,12 с, становлячи 0,10–0,11 с. Окрім того, при неповній блокаді лівої ніжки пучка Гіса можуть виявитися невираженими збудження процесу реполяризації шлуночків і тоді зміни сегмента *RS–T* і зубця *T* незначні.

Блокада правої ніжки і лівої передньої гілки пучка Гіса

При поєднанні блокади правої ніжки і передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса на ЕКГ у грудних відведеннях фіксуються ознаки, характерні для

блокади правої ніжки. У відведенні V_1 відзначають деформовані М-подібні шлуночкові комплекси (*rSR′*), розширені до 0,12 с і більше. Часто є депресія сегмента *RS–T*, з негативним асиметричним або двофазним (+/–) зубцем *T*. У фронтальній площині визначається різке відхилення електричної осі серця вліво, характерне для блокади передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса.

Блокада правої ніжки і лівої задньої гілки пучка Гіса

Про поєднання блокади правої ніжки і блокади задньої гілки лівої ніжки пучка Гіса свідчать поява на ЕКГ ознак блокади правої ніжки пучка Гіса переважно в правих грудних відведеннях (V_1, V_2) і відхилення електричної осі серця вправо (кут α ⩾120), якщо відсутні клінічні дані про наявність гіпертрофії ПШ.

БЛОКАДА ТРЬОХ ГІЛОК ПУЧКА ГІСА (ТРИПУЧКОВА БЛОКАДА)

Трипучкова блокада характеризується наявністю порушення провідності одночасно по трьох гілках пучка Гіса. Якщо є неповна трипучкова блокада, електричний імпульс із передсердь проводиться до шлуночків по одній, менш ураженій гілці пучка Гіса. При цьому AV-провідність або сповільнюється, або окремі імпульси в шлуночки не проводяться взагалі. На ЕКГ фіксуються різні порушення AV-провідності за типом неповної AV-блокади I і II ступенів. Оскільки електричний імпульс проводиться по шлуночкам нетиповим шляхом (по одній із трьох гілок), комплекс *QRS* розширений і деформований. Він має вигляд, характерний для блокади двох і більше уражених гілок пучка Гіса, по яких імпульс не проводиться взагалі (рис. 1.19).

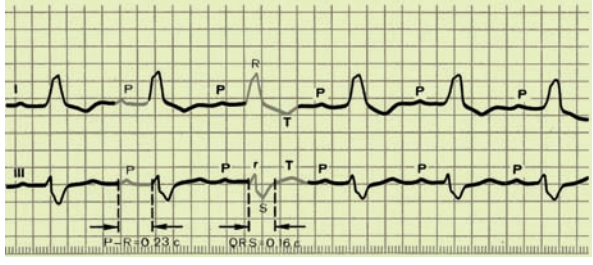


Рис. 1.19. *ЕКГ при неповній трипучковій та AV-блокаді I ступеня*

При наявності повної трипучкової блокади електричний імпульс взагалі не проводиться від передсердь до шлуночків, тобто має місце повна AV-блокада (III ступеня) з повним роз'єднанням передсердного і шлуночкового ритму. Шлуночки збуджуються під впливом нового ектопічного водія ритму, розміщеного нижче місця блокади на гілках пучка Гіса або волокнах Пуркіньє. Імпульс по шлуночках проводиться нетиповим шляхом, тому комплекс *QRS* має відповідні зміни, що виявляють при двопучкових блокадах гілок пучка Гіса. Він розширений (до 0,12 с і більше) і деформований. Спостерігається також збудження процесу реполяризації у вигляді депресії сегмента *RS–T*, а також формування негативного або двофазного (–/+) асиметричного зубця *T*.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кушаковский М.С., Журавлева Н.Б. (1981) Аритмии и блокады сердца. Атлас электрокардиограмм. Медицина, Львов, 340 с.
2. Орлов В.Н. (2003) Руководство по электрокардиографии. Медицинское информационное агенство, Москва, 526 с.
3. Основы кардиологии. Принципы и практика / Под ред. К. Розендорффа (2007) Медицина світу, Львів, 1037 с.
4. Циммерман Ф. (1997) Клиническая электрокардиография. Восточная книжная компания, Москва, 448 с.
5. Arnold J.R., Karamitsos T.D., Petersen S.E. (2008) Athletes with repolarization abnormalities. N. Engl. J. Med., May 22; 358(21): 2297.
6. Chaitman B.R., Fromer M. (2008) Should ECG be required in young athletes? Lancet. May 3; 371(9623): 1489–1490.
7. Crawford M.H., Bernstein S.J., Deedwania P.C. et al. (1999) ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography: executive summary and recommendations, a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography). Circulation, 100: 886–893.
8. Goldberger Z.D., Rho R.W., Page R.L. (2008) Approach to the diagnosis and initial management of the stable adult patient with a wide complex tachycardia. Am. J. Cardiol. May 15; 101(10): 1456–1466.
9. Hoffmayer K.S., Goldschlager N. (2008) Pseudoatrial flutter. J. Electrocardiol. May–June; 41(3): 201.
10. Hoffmayer K.S., Goldschlager N. (2008) Pseudopremature ventricular complexes. J. Electrocardiol. May–June; 41(3): 204.
11. Hoffmayer K.S., Goldschlager N. (2008) Pseudosupraventricular tachycardia. J. Electrocardiol.
12. Kim A.M., Goldschlager N. (2008) Bradycardia. J. Electrocardiol. May–June; 41(3): 206.
13. Kim A.M., Goldschlager N. (2008) Pseudoventricular fibrillation. J. Electrocardiol. May–June; 41(3): 229.
14. Nam G.B., Kim Y.H., Antzelevitch C. (2008) Augmentation of J. waves and electrical storms in patients with early repolarization. N. Engl. J. Med. May 8; 358(19): 2078–2079.
15. Narasimhan S. (2008) Electroconvulsive therapy and electrocardiograph changes. N. Z. Med. J. May 9; 121(1273): 89–92.
16. Pasquali S.K., Marino B.S., Kaltman J.R., et al. (2008) Rhythm and conduction disturbances at midterm follow-up after the ross procedure in infants, children, and young adults. Ann. Thorac .Surg. June; 85 (6): 2072–2078.
17. Sharkey S.W., Lesser J.R., Menon M., et al. (2008) Spectrum and Significance of Electrocardiographic Patterns, Troponin Levels, and Thrombolysis in Myocardial Infarction Frame Count in Patients With Stress (Tako-tsubo) Cardiomyopathy and Comparison to Those in Patients With ST-Elevation Anterior Wall Myocardial Infarction. Am. J. Cardiol. June 15; 101(12): 1723–1728.
18. Trombert V., Barro J. (2008) Bradycardia due to blocked atrial bigeminy: ECG. Rev. Med. Suisse. Apr 2; 4(151): 864–865. French.
19. Wellens H.J. (2008) Early repolarization revisited. N. Engl. J. Med. May 8; 358(19): 2063–2065.
20. Zion M.M. (2008) Mobitz type 1 heart block diagnosed without electrocardiogram. Isr. Med. Assoc. J. Mar; 10(3): 246.

ГЛАВА 2 ■ ПРОБИ З ДОЗОВАНИМ ФІЗИЧНИМ НАВАНТАЖЕННЯМ

О.Й. Жарінов, М.К. Фуркало, Т.В. Гетьман

ОСНОВИ ФІЗІОЛОГІЇ НАВАНТАЖЕННЯ 252
Споживання кисню при навантаженні
Споживання кисню міокардом
Зміна ЧСС
Зміна АТ
ПОКАЗАННЯ ДО НАВАНТАЖУВАЛЬНИХ ПРОБ І МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕННЯ.....254
Показання до проведення навантажувальних проб
Підготовка пацієнта
Реєстрація ЕКГ
Пристрої для навантажувальних проб
Протоколи дослідження
КОНТРОЛЬ ЗА ВИКОНАННЯМ НАВАНТАЖУВАЛЬНИХ ПРОБ І КРИТЕРІЇ ЇХНЬОГО ПРИПИНЕННЯ 257
ІНТЕРПРЕТАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ НАВАНТАЖУВАЛЬНИХ ПРОБ.....259
Клінічні аспекти
Толерантність до навантаження
Зміни стану гемодинаміки
Фізіологічні зміни ЕКГ під час навантажувальної проби
Патологічні зміни ЕКГ під час навантажувальної проби
Порушення внутрішньошлуночкової провідності
Порушення AV-провідності
Аритмії серця
Вплив деяких препаратів на інтерпретацію навантажувальної проби
ВИСНОВОК ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ НАВАНТАЖУВАЛЬНОЇ ПРОБИ 265
ЛІТЕРАТУРА.....266

Навантажувальні проби — розповсюджений, а також доступний метод діагностики і обстеження пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. Ще у 1929 р. Master і Oppenheimer розробили стандартизований протокол навантаження для оцінки функціонального стану хворих з ІХС. Протягом наступних 30 років вивчалися механізми зміщення сегмента *ST*, впливу позиції електродів на зміни ЕКГ, розроблялися нові протоколи навантаження, визначалися діагностичне і прогностичне значення результатів навантажувальних проб при різних серцево-судинних захворюваннях. Після впровадження коронарної ангіографії стало очевидно, що діагностика ішемії на основі виявлення депресії сегмента *ST* має певні обмеження, особливо в популяціях пацієнтів із низькою поширеністю ІХС. Проте, незважаючи на бурхливий розвиток методів ангіографічної діагностики ІХС і неінвазивних методів візуалізації серця, навантажувальні проби залишаються одним із найбільш доступних шляхів скринінгового обстеження і діагностики ІХС, стратифікації ризику, оцінки функціонального стану пацієнтів і ефективності антиішемічної терапії. У цьому розділі розглядаються основи фізіології навантаження, показання, методика проведення та інтерпретація результатів навантажувальних проб.

ОСНОВИ ФІЗІОЛОГІЇ НАВАНТАЖЕННЯ

Навантаження — фізіологічний стрес, що сприяє виявленню порушень з боку серцево-судинної системи, які не можна виявити в стані спокою. З огляду на це навантаження може використовуватися для оцінки функціонального стану системи кровообігу. Як навантаження для серцево-судинної системи можуть бути використані три види скорочення м'язів: ізотонічний (динамічний або рухливий), ізометричний (статичний) і резистентний (комбінація ізометричного та ізотонічного). Ізотонічне навантаження — це скорочення м'язів, наслідком якого є рух. У такому випадку виникає об'ємне навантаження ЛШ. Ізометричне навантаження — скорочення м'язів без руху (наприклад стискання руки), що призводить до навантаження ЛШ тиском. Серцевий викид у цьому випадку зростає менше, ніж при ізотонічному навантаженні, що зумовлено обмеженням

м'язового кровотоку. Резистентне навантаження поєднує риси ізометричної та ізотонічної (наприклад заняття важкою атлетикою).

Під час ранніх фаз навантаження у вертикальному положенні відбувається збільшення серцевого викиду, що реалізується через підвищення ЧСС і механізм Франка — Старлінга. На більш пізніх фазах навантаження основним механізмом росту серцевого викиду є подальше підвищення ЧСС. У здорових людей протягом декількох хвилин після початку навантаження досягається стабільний стан (steady-state); після цього ЧСС, серцевий викид, рівень АТ і вентиляція легень підтримуються на відносно стабільному рівні. При інтенсивному навантаженні симпатична імпульсація досягає максимального рівня, а парасимпатична стимуляція різко знижується. Це призводить до системної вазоконстрикції, що не захоплює судини м'язів, церебрального і коронарного басейнів. При подальшому підвищенні навантаження збільшується кровотік у скелетних м'язах, утричі збільшується споживання кисню, зменшується ЗПСО, підвищується рівень САТ, середнього гемодинамічного і пульсового АТ. Рівень ДАТ може залишитися незміненим або незначно зменшитися. Під час вираженого навантаження у вертикальному положенні серцевий викид може збільшитися в 4–6 разів порівняно з вихідним. Особливістю легеневого судинного русла є відсутність значного підвищення тиску в ЛА при важливому підвищенні серцевого викиду. Після припинення навантаження стан гемодинаміки повертається до вихідного протягом 6–10 хв. Відновлення показників гемодинаміки може сповільнюватися в детренованих людей або при певних патологічних станах.

Споживання кисню при навантаженні

Під час виконання навантажувальної проби споживання кисню швидко підвищується і стабілізується після другої хвилини кожного етапу навантаження, до досягнення дихального порога. Максимальне споживання кисню (VO_2max) — найбільша кількість кисню, що обстежуваний може спожити під час виконання динамічного навантаження із залученням значної частини м'язів. Цей показник розглядається як об'єктивний параметр стану серцево-судинної системи і толерантності до навантаження. Показник VO_2max відображає кількість кисню, що транспортується і використовується в клітинному метаболізмі. Споживання кисню під час навантаження виражається в метаболічних еквівалентах (МЕТ) як відношення до потреби в кисні в стані спокою. Один МЕТ — одиниця споживання кисню в стані спокою, що приблизно відповідає 3,5 мл кисню на кг маси тіла на хвилину. На показник VO_2max впливають вік, стать, звичка до навантажень, спадковість, стан серцево-судинної системи.

Найвищим є рівень VO_2max в осіб віком від 15 до 30 років. З віком він поступово знижується. У чоловіків віком 60 років середній показник VO_2max становить приблизно ⅔ від такого в осіб віком 20 років. Зниження VO_2max у середньому відбувається зі швидкістю 8–10% за кожні 10 років. У жінок рівень VO_2max нижче, ніж у чоловіків. Це зумовлено меншою масою м'язів, більш низьким рівнем гемоглобіну, ОЦК і серцевого викиду.

Показник VO_2max істотно залежить від звичайного рівня фізичної активності обстежуваного. Зокрема, після 3-тижневого перебування в умовах постільного режиму показник VO_2max у здорових чоловіків зменшується на 25%. У молодих чоловіків з помірним рівнем фізичної активності VO_2max становить приблизно 12 МЕТ, а в спортсменів, які тренуються тривалий період (біг на довгі дистанції), VO_2max може зростати до 18–24 МЕТ (60–85 мл/кг/хв). На показник VO_2max значно впливає ступінь ураження серцево-судинної системи при різних захворюваннях.

Показник VO_2max еквівалентний добутку максимального серцевого викиду і максимальної артеріовенозної різниці в насиченні киснем артеріальної і венозної крові. Оскільки серцевий викид дорівнює добутку ударного об'єму серця і ЧСС, а можливості його збільшення обмежені, подальший ріст споживання кисню залежить винятково від підвищення ЧСС. Отже, показник VO_2max при максимальному фізичному зусиллі можна орієнтовно оцінити за максимальною ЧСС.

Споживання кисню міокардом

Споживання кисню міокардом насамперед визначається внутрішньоміокардіальним напруженням стінки (співвідношення добутку тиску і об'єму ЛШ до товщини його стінки), скоротливістю міокарда і ЧСС. Важливим фактором є також фоновий рівень метаболізму міокарда.

Для точного виміру споживання кисню міокардом необхідно оцінювати вміст кисню в коронарних артеріях і венах. Споживання кисню міокардом під час навантаження можна розрахувати за показниками добутку ЧСС і САТ (подвійного добутку). Існує лінійна залежність між споживанням кисню міокардом і коронарним кровотоком. При максимальному навантаженні коро-

нарний кровотік збільшується в 5 разів порівняно з вихідним. При обструктивному ураженні коронарних артерій здатність до підтримки коронарного кровотоку в ураженій ділянці і забезпечення метаболічних потреб міокарда під час навантаження втрачається, що служить причиною ішемії міокарда. Ішемія звичайно виникає при однакових показниках подвійного добутку, а не при однакових рівнях зовнішнього навантаження.

Зміна ЧСС

Негайна відповідь серцево-судинної системи на навантаження складається в підвищенні ЧСС внаслідок зниження парасимпатичного тонусу. При цьому підвищується симпатична імпульсація до серця і системних судин. Під час динамічного навантаження ЧСС підвищується лінійно, залежно від рівня навантаження. При низьких рівнях навантаження з постійною потужністю ЧСС досягає стабільного рівня вже через кілька хвилин. При наступних навантаженнях період часу, необхідний для стабілізації ЧСС, прогресивно збільшується.

Відповідь ЧСС на навантаження залежить від декількох факторів. Очевидно, зниження максимальної ЧСС з віком залежить від стану вегетативної нервової системи. Іншими факторами, які впливають на ЧСС, є положення тіла, тип динамічного навантаження, загальний стан здоров'я, ОЦК, функціональний стан синусового вузла, вплив препаратів і навколишнього середовища.

При динамічному навантаженні ЧСС підвищується більше, ніж при ізометричному або резистентному. Прискорення підвищення ЧСС під час стандартизованого навантаження відзначають після тривалого постільного режиму, воно вказує на стан детренованості.

Зміна АТ

При зростаючому динамічному навантаженні рівень САТ підвищується внаслідок збільшення серцевого викиду, тоді як рівень ДАТ залишається незміненим або трохи знижується. Рівень максимального САТ у чоловіків прямо залежить від віку.

Після максимального навантаження в здорових людей відзначають поступове зниження САТ, що звичайно досягає вихідного рівня протягом 6 хв і часто залишається нижче вихідного протягом декількох годин. Іноді в здорових людей при раптовому усуненні навантаження САТ різко знижується, що зумовлено зменшенням венозного повернення крові, зниженням серцевого викиду і невідповідним підвищенням ЗПСО.

ПОКАЗАННЯ ДО НАВАНТАЖУВАЛЬНИХ ПРОБ І МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕННЯ

Показання до проведення навантажувальних проб

Основними показаннями до проведення навантажувальних проб можуть бути:

- діагностика хронічних форм ІХС;
- оцінка функціонального стану хворих ІХС, пацієнтів з екстракардіальною патологією і здорових людей, у тому числі спортсменів;
- оцінка ефективності антиішемічної терапії і реваскуляризаційних втручань у пацієнтів із ІХС.
- стратифікація ризику у пацієнтів із різними формами ІХС.

Залежно від завдань дослідження, розрізняють такі види навантажувальних проб:

- субмаксимальний або максимальний діагностичний тест;
- субмаксимальний або максимальний тест для визначення толерантності до фізичного навантаження;
- субмаксимальний тест із метою стратифікації ризику;
- субмаксимальний або максимальний тест у поєднанні з візуалізацією серця.

Підготовка пацієнта

Перед виконанням навантажувальних проб необхідно здійснити такі підготовчі заходи:

- Пацієнт не повинен їсти і курити протягом 2–3 год перед дослідженням. При необхідності допускається вживання рідини або легкий сніданок. Одяг і взуття хворого повинні бути зручними для виконання навантажувальних проб. Не слід виконувати значні фізичні навантаження протягом принаймні 12 год до навантажувальної проби. Якщо пацієнт не вміє крутити педалі, потрібно провести навчання перед виконанням навантажувальної проби.
- Якщо навантажувальна проба виконується з діагностичною метою, розглядають необхідність припинення прийому препаратів, оскільки деякі лікарські засоби (особливо блокатори β-адренорецепторів) впливають на показники гемодинаміки під час виконання навантажувальної проби і обмежують інтерпретацію тесту. Потрібно пам'ятати про можливість виникнення феномену відміни блокаторів β-адренорецепторів, особливо після недавно перенесеного гострого коронарного синдрому. Тому дослідження з метою оцінки рівня ризику може здійснюватися на фоні проведен-

ня терапії. У цьому випадку потрібно уточнити, які препарати приймає пацієнт для того, щоб виявити та оцінити зміни ЕКГ, зумовлені можливими електролітними порушеннями і гемодинамічними ефектами фармакологічних засобів.

• Коротко з'ясувати анамнестичні особливості захворювання і виконати фізикальне обстеження для виключення протипоказань до навантажувальної проби (табл. 2.1), а також виявлення важливих клінічних ознак, таких як серцеві шуми, ритм галопу, свист у легенях, вологі хрипи. При наявності прогресуючої стенокардії або декомпенсованої СН виконання навантажувальної проби потрібно відкласти до стабілізації стану. З огляду на небезпеку порушень гемодинаміки у пацієнтів зі структурними захворюваннями серця необхідний ретельний контроль його стану під час проведення навантажувальної проби, а в деяких випадках — її раннє припинення. Потрібно приділити особливу увагу пацієнтам із АГ та аортальним стенозом.

• Якщо показання до проведення навантажувальної проби не зовсім зрозумілі, потрібно здійснити опитування пацієнта і уточнити необхідність обстеження з лікарем.

• Необхідно зареєструвати стандартну ЕКГ у 12 відведеннях у горизонтальному положенні і сидячи на велоергометрі для виявлення позиційних змін ЕКГ, особливо депресії сегмента *ST*. У вертикальному положенні електрична вісь серця зміщується вправо зі збільшенням вольтажу зубця *P* і комплексу *QRS* у нижніх відведеннях. Це може призвести до зменшення або зникнення зубців *Q* у пацієнтів із раніше перенесеним *Q*-ІМ нижньої локалізації.

• Перед проведенням діагностичної навантажувальної проби необхідно провести пробу з гіпервентиляцією (форсоване дихання протягом 30–40 с) для виключення псевдопозитивних змін ЕКГ (депресія сегмента *ST* і/або інверсія зубця *T*) на піку навантаження.

• Потрібно виміряти рівень АТ у положенні стоячи і сидячи (при ВЕМ) для виявлення порушень тонусу судин.

• Потрібно проінструктувати пацієнта щодо способу виконання проби і пояснити ступінь ризику і можливі ускладнення дослідження.

Абсолютні і відносні протипоказання до навантажувальної проби визначають залежно від особливостей конкретної клінічної ситуації. У випадках, коли є відносні протипоказання, потрібно вибирати субмаксимальну навантажувальну пробу, оскільки вона є більш безпечною і забезпечує цінну діагностичну інформацію. При виконанні навантажувальної проби лікар повинен розуміти ступінь ризику і користь виконання дослідження. Обов'язковим є гарний контакт пацієнта і лікаря щодо важливості процедури навантажувальної проби.

Таблиця 2.1

Абсолютні і відносні протипоказання до навантажувальних проб

Групи протипоказання	Протипоказання
Абсолютні	Гострий ІМ (перші 2 доби) Нестабільна стенокардія з високим ступенем ризику Неконтрольовані серцеві аритмії, які викликають симптоми або порушення гемодинаміки Виражена АГ (АТ >200/110 мм рт. ст.) Гострий ендокардит, гострий міокардит або перикардит Розшаровуюча аневризма аорти Симптомний аортальний стеноз Декомпенсована СН Гостра емболія легені або інфаркт легені Гострий позасерцевий розлад, що може вплинути на фізичну працездатність або підсилитися внаслідок навантаження (наприклад інфекція, ниркова недостатність, тиреотоксикоз) Відсутність згоди пацієнта
Відносні*	Стеноз стовбура лівої коронарної артерії або еквівалентне ураження Некритичний стеноз клапанів серця Електролітні порушення Тахі- або брадиаритмії Фібриляція передсердь із неконтрольованою ЧСС ГКМП Порушення функцій мозку, при яких співробітництво із хворим неможливе AV-блокада II ступеня II типу і вище

*Навантажувальна проба можлива, якщо користь виконання проби (тобто важливість отриманої інформації для ведення хворого) вища, ніж потенційний ризик.

Реєстрація ЕКГ

Надзвичайно важливий аспект підготовки до навантажувальної проби — підготовка шкіри в місцях накладення електродів. Гоління, зняття поверхневого шару губкою і її обробка 70° спиртовим розчином забезпечують зменшення опору шкіри до рівня <5000 Ом, що в свою чер-

гу дозволяє зменшити шуми і підвищити якість електрокардіографічного сигналу.

Для поліпшення контакту електродів і шкіри використовують спеціальний гель. Кабелі, які з'єднують реєстратор і електроди, повинні бути легкими і гнучкими. Конструкція більшості комерційних кабелів дозволяє зменшити артефакти під час руху. Звичайно кабелі використовують протягом року. Після закінчення цього строку їх бажано замінити. Місця накладення електродів під час виконання навантажувальної проби трохи відрізняються від таких при реєстрації звичайної ЕКГ у 12 відведеннях. Електроди відведень правої і лівої рук краще розміщувати в області плеча або в підключичній області, бажано над кісткою, а не м'язом. Електроди відведень нижніх кінцівок накладаються під паховою зв'язкою або на спині. Відведення V_1 і V_2 розміщують у четвертому міжребер'ї, V_3 — посередині між відведеннями V_2 і V_4. Відведення V_4 перебуває у п'ятому міжреберному проміжку по середньоключичній лінії. Відведення V_4, V_5 і V_6 розміщують по горизонтальній лінії. Підкреслимо, що з 12 відведень 90% всіх депресій сегмента *ST* відзначають у бічних прекордіальних відведеннях (від V_4 до V_6). Елевацію сегмента *ST* (над ділянками без патологічного зубця *Q*), зумовлену трансмуральною ішемією міокарда, відзначають рідко, причому з однаковою частотою — у відведеннях II, aVF і V_5.

Для реєстрації високоякісної ЕКГ під час виконання навантажувальної проби на сьогодні використовуються мікропроцесорні пристрої з комп'ютерним аналізом даних. Програмне забезпечення комп'ютера має певні обмеження щодо запобігання шумів і алгоритмів обробки сигналу ЕКГ.

Пристрої для навантажувальних проб

Робота велоергометрів базується на принципі зміни опору до педалювання, що забезпечує достовірний контроль рівня виконаного навантаження. Найвищі величини VO_2 і ЧСС досягаються при швидкості педалювання 60–80 об./хв. Велоергометри калібрують у ватах (1 Вт приблизно дорівнює 1 Дж/с або 6 кг·м/хв).

Під час ВЕМ-проби рухи верхньої частини тулуба обмежені, що полегшує вимір АТ і реєстрацію ЕКГ. Потрібно уникати ізометричного або резистентного навантаження на руки під час виконання ВЕМ-проби.

Певним обмеженням при проведенні ВЕМ-проби є дискомфорт і втома сідничних м'язів. Втома нижніх кінцівок у недосвідченого обстежуваного може призвести до зупинки проби ще до досягнення максимального споживання кисню. У людей, які не звикли користуватися велосипедом, рівень VO_2max під час ВЕМ-проби на 10–15% нижче, ніж при використанні тредмілу. У західних країнах частіше проводять навантажувальні проби на тредмілі.

На відміну від велоергометра, тредміл дозволяє дозувати навантаження шляхом зміни швидкості руху і кута нахилу рухливого полотна. Тредміл містить бічні або передні поручні, які забезпечують стійкість положення хворого. Потрібно звертати увагу пацієнтів на те, щоб вони не трималися міцно за ці поручні, оскільки в такий спосіб підтримується тулуб і зменшується рівень навантаження. Після адаптації до пристрою пацієнтам радять злегка триматися за поручні, винятково для підтримки рівноваги.

Протоколи дослідження

Протоколи для клінічних навантажувальних проб включають початкове навантаження, прогресивне збільшення його потужності без зупинки і з адекватним періодом часу на кожному рівні навантаження, а також відновний період. Особливістю клінічної навантажувальної проби є обов'язковий початковий період — прогрівання — з низькою інтенсивністю навантаження.

При ВЕМ-пробі початковий рівень навантаження зазвичай становить 25 Вт (150 кг·м/хв), з інкрементами по 25 Вт кожні 3 хв до досягнення кінцевих точок навантажувальної проби. У більш молодих обстежуваних діагностичну ВЕМ-пробу можна почати з навантаження 50 Вт, із ступенями по 50 Вт кожні 3 хв. Оптимальний протокол для будь-якої навантажувальної проби повинен включати 9–12 хв безперервного навантаження з постійною частотою педалювання і визначатися індивідуально. При протоколі з досить інтенсивним навантаженням у зв'язку з раннім припиненням проби повноцінно оцінити реакцію на фізичне навантаження важко. І, навпаки, при протоколі із занадто легким навантаженням тривалість дослідження збільшується. У цьому випадку вдається оцінити лише фізичну витривалість, а не максимальне споживання кисню та аеробну здатність.

Навантажувальні проби можуть проводитися також для оцінки ефективності антиішемічної терапії. Метод парних ВЕМ полягає в проведенні двох тестів з фізичним навантаженням на велоергометрі або тредмілі протягом одного дня, до і після прийому різних доз препарату, із застосуванням ідентичних критеріїв припинення

навантаження. Перше (контрольне) випробування проводять не менш ніж через 2 год після прийому їжі, до прийому лікарського засобу, друге — на фоні його дії. Вибирають час очікуваного максимуму дії досліджуваної лікарської форми, з огляду на дані про біодоступність препарату і його фармакокінетичні особливості. Критерієм ефективності антиангінального засобу за даними парних велоергометричних тестів є приріст тривалості навантаження 120 с і більше.

Залежно від мети навантажувальної проби навантаження може бути субмаксимальним (коли досягнута ЧСС становить 75–90% максимальної для конкретного віку і статі) і максимальним. Для підтвердження діагнозу ІХС, оцінки функціонального стану хворих і стратифікації ризику проводять навантажувальну пробу з субмаксимальною ЧСС (табл. 2.2), яку розраховують за формулою:

Субмаксимальна ЧСС = (220 — вік (років)) · 0,85.

Таблиця 2.2

Субмаксимальні рівні ЧСС при фізичному навантаженні (Chung E.X., 1979)

Вік (років)	85–90% максимальної ЧСС (уд./хв)
20–29	175–180
30–39	170–175
40–49	165–170
50–59	160–165
60–69	155–160
70–79	150–155

Максимальну навантажувальну пробу переважно проводять із метою ранньої діагностики ІХС у пацієнтів із факторами ризику і/або атиповим больовим синдромом; для виявлення стенокардії великих напружень у фізично тренованих людей; уточнення рівня працездатності у спортсменів, військових, інших професійних груп. Максимальну ЧСС розраховують за формулою:

Максимальна ЧСС = 220 — вік (років), зі стандартним відхиленням до 10–12 уд./хв.

Максимальна ЧСС, розрахована за віком, — зручний орієнтовний параметр з огляду на міркування безпеки. Проте фонова медикаментозна терапія нерідко обмежує можливості досягнення максимальної ЧСС для оцінки адекватності коронарного резерву.

Під час виконання навантажувальної проби реєстрацію ЕКГ здійснюють наприкінці кожного рівня навантаження, не припиняючи педалювання. Якщо запис нечіткий і його важко оцінити, можна призупинити пробу на кілька секунд і попросити пацієнта затримати дихання на видиху для стабілізації ізолінії ЕКГ. Вимірювання АТ бажано здійснювати щохвилини і обов'язково наприкінці кожного рівня навантаження (за 20–30 с до його закінчення). Після проби пацієнтам, які витримали високе навантаження, необхідно продовжити педалювання з малою потужністю протягом 1–2 хв. Такий захід безпеки дозволяє запобігти виникненню колапсу, викликаного генералізованою периферичною вазодилатацією і різким зменшенням венозного повернення.

КОНТРОЛЬ ЗА ВИКОНАННЯМ НАВАНТАЖУВАЛЬНИХ ПРОБ І КРИТЕРІЇ ЇХНЬОГО ПРИПИНЕННЯ

Навантажувальні проби здійснюють у першій половині дня в просторому, добре провітрюваному приміщенні. Крім комп'ютеризованої системи для проведення навантажувальної проби на велоергометрі або тредмілі, сучасна лабораторія повинна бути оснащена встаткуванням, препаратами для реанімації і надання невідкладної допомоги. У перелік обов'язкового оснащення входять дефібрилятор, сфігмоманометр, повідроводи, мішок Амбу, шприци, система для внутрішньовенного введення препаратів і лікарські засоби для надання невідкладної допомоги: нітрогліцерин у формі таблеток, епінефрин, прокаїнамід, верапаміл, атропін, лідокаїн, кислота аденозинтрифосфорна, метамізол натрія, 0,9% розчин натрію хлориду. Персонал лабораторії повинен бути підготовлений для проведення реанімаційних заходів.

Хоча навантажувальні проби вважаються безпечним методом дослідження, іноді трапляються випадки серйозних ускладнень (табл. 2.3). За даними великих скринінгових випробувань на 10 тис. навантажувальних проб у пацієнтів з ІХС реєструють до 10 випадків ІМ або смерті. Ступінь ризику вищий у пацієнтів, які раніше перенесли ІМ, а також у тих, яких обстежують на предмет наявності злоякісних шлуночкових аритмій.

Навантажувальні проби повинні проводитися під наглядом лікаря з відповідною підготовкою. Лікар відповідає за забезпечення лабораторії, де здійснюються навантажувальні проби, необхідне оснащення, а також за підготовку персоналу. Вибір методів контролю залежить від клінічного стану пацієнта. Для цього проводять коротке опитування і фізикальне обстеження, а також аналіз вихідної ЕКГ у 12 відведеннях. Лікар інтерпретує отримані під час навантажувальних проб дані, визначає обсяг подальшого обстеження.

Оцінка інтенсивності навантаження і ступеня втоми хворого може здійснюватися не тільки за ЧСС, але і за суб'єктивною шкалою Борга

(табл. 2.4). Шкала Борга досить добре відтворюється і допомагає лікареві порівнювати рівень втоми під час виконання навантажувальних проб і на фоні повсякденної активності. Показник >18 балів за шкалою Борга свідчить про виконання максимального навантаження, 15–16 балів — про досягнення анаеробного порога.

Таблиця 2.3

Ускладнення навантажувальних проб

Групи ускладнень	Ускладнення
Серцеві	Брадиаритмія Тахіаритмія Гострий коронарний синдром СН АГ, синкопе і шок Смерть
Несерцеві	Травма кістково-м'язової системи Пошкодження м'яких тканин
Інші	Виражена втома, інколи впродовж декількох днів Запаморочення Втрата свідомості Біль у тілі Симптоми захворювання, які виникають у пізні строки після навантажувальних проб

Таблиця 2.4

Шкала Борга для оцінки відчуття втоми

Бали	Відчуття втоми
6–7	Мінімальні
8–9	Зовсім незначні
10–11	Незначні
12–13	Дещо важко
14–15	Важко
16–17	Дуже важко
18–20	Дуже-дуже важко

Суб'єктивними кінцевими точками є також рівні дискомфорту, пов'язані зі стенокардією. На Заході рекомендують шкалу оцінки такого дискомфорту від 1 до 4 балів за Borg et al. (1981) (табл. 2.5).

Відповідно до класифікації В.І. Метелиці (1996) вираженість больового синдрому під час навантажувальних проб оцінюють так: 0 — відсутність загрудинного болю, 1 — відчуття болю, але немає потреби в припиненні навантаження, 2 — загрудинний біль, що зазвичай вимагає припинення навантаження або зниження його інтенсивності, 3 — інтенсивний загрудинний біль, при якому необхідно прийняти нітрогліцерин.

Навантажувальну пробу припиняють при досягненні обстежуваним заздалегідь передбаченої субмаксимальної або максимальної ЧСС або за іншими критеріями (табл. 2.6). Цільова частота серцевого ритму у різних категорій обстежуваних коливається. Орієнтація на цільову ЧСС має очевидні обмеження у пацієнтів, які отримують блокатори β-адренорецепторів, при порушенні автоматизму синусного вузла або, навпаки, при надмірному підвищенні ЧСС у відповідь на навантаження.

Таблиця 2.5

Шкала оцінки стенокардії під час навантажувальних проб*

Рівень	Опис
1	Початок стенокардії, трохи вираженої, але оціненої пацієнтом як звичайна стенокардія напруження, яка вже виникала раніше
2	Біль середньої тяжкості, який викликає визначений, але ще переносимий дискомфорт
3	Тяжкий ангінозний біль на рівні, коли пацієнт бажає припинити виконання проб навантажень
4	Нестерпний біль у грудній клітці; найбільш тяжкий біль, який будь-коли відчував пацієнт

*Критерієм припинення навантажувальних проб є стенокардія, що наближається до рівня 3.

Таблиця 2.6

Критерії припинення навантажувальних проб

Досягнення розрахункової субмаксимальної або максимальної ЧСС
Депресія сегмента *ST* (горизонтальна або косонисхідна ⩾1 мм)
Елевація сегмента *ST* ⩾1 мм у відведеннях без зубців *Q* (крім V_1 і aVR)
Середнього ступеня тяжкості або тяжка стенокардія
Відчуття нестачі повітря, значна задишка, ядуха
Відсутність підвищення САТ або його зниження ⩾10 мм рт. ст. при збільшенні потужності навантаження, яке супроводжується або не супроводжується ознаками ішемії міокарда
Шлуночкова тахікардія, часта шлуночкова екстрасистолія, суправентрикулярна тахікардія, AV-блокада II або III ступеня, брадиаритмія, блокада ніжки пучка Гіса
Підвищення САТ >230 мм рт. ст. і/або ДАТ >115 мм рт. ст.
Симптоми з боку ЦНС (атаксія, запаморочення, передсинкопе)
Ознаки недостатньої периферичної перфузії (ціаноз, блідість, судоми нижніх кінцівок, скороминуща кульгавість)
Значна слабкість, втома, прохання пацієнта зупинити пробу навантаження
Технічні труднощі контролю ЕКГ або САТ

Інтерпретація результатів навантажувальних проб повинна включати оцінку клінічних,

гемодинамічних і ЕКГ-критеріїв відповіді на навантаження. Пробу припиняють із появою кожної з ознак, наведених у табл. 2.6. Для діагностики і оцінки тяжкості ІХС важливим є виникнення болю в грудній клітці, характерної для стенокардії, особливо якщо вона призводить до припинення виконання проби. Найважливішими змінами ЕКГ є депресія і елевація сегмента *ST*. Найпоширеніший критерій позитивної навантажувальної проби — горизонтальна або косонисхідна депресія, або елевація сегмента *ST* на 1 мм і більше від ізолінії тривалістю близько 60–80 мс після закінчення комплексу *QRS*. Відсутність адекватного підвищення САТ або його зниження при збільшенні потужності навантаження (з ЕКГ-ознаками ішемії міокарда або без них) при проведенні навантажувальної проби відзначають рідко (до 5%). Це може бути зумовлено дифузною ішемією міокарда з погіршенням його скоротливості. Неадекватно високий підйом АТ при виконанні навантажувальної проби, а також повільне його зниження після припинення проби відзначають у пацієнтів із гіпертонічною хворобою або з прихованими гіпертензивними реакціями. Поява загрозливих порушень серцевого ритму і провідності без об'єктивних ЕКГ-критеріїв ішемії міокарда не дозволяє розцінювати навантажувальну пробу як позитивну, але вимагає її припинення.

Іноді ознаки патологічної відповіді на навантаження з'являються лише у відновний період. Після припинення навантажувальної проби пацієнта переважно залишають у положенні сидячи. Контролювати стан хворого потрібно ще протягом 6–10 хв, поки рівні АТ, ЧСС, а також конфігурація сегмента *ST* не наблизяться до вихідного рівня. Приблизно у 85% випадків патологічна відповідь проявляється під час навантаження або протягом перших 5–6 хв періоду відновлення. Втім, патологічні зміни ЕКГ іноді можуть з'являтися лише у період відновлення. Механічна дисфункція і електрофізіологічні порушення в ішемізованому шлуночку можуть зберігатися протягом декількох хвилин або навіть годин після проведення навантаження. Іноді у відновний період з'являється АГ, що визначає необхідність контролю рівня АТ.

ІНТЕРПРЕТАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ НАВАНТАЖУВАЛЬНИХ ПРОБ

Клінічні аспекти

Типові симптоми стенокардії, викликаної навантаженням, особливо коли вона поєднується з депресією сегмента *ST*, характерні для пацієнтів зі стенотичним ураженням коронарних артерій і свідчать про наявність ІХС. Під час проведення навантажувальної проби хворого просять ретельно описувати почуття дискомфорту, щоб переконатися в наявності типової стенокардії, а не болю в грудній клітці неішемічного походження. Перед проведенням навантажувальної проби необхідно уточнити характерні для конкретного пацієнта ознаки больового синдрому і надалі орієнтуватися на них. Атиповий больовий синдром без ЕКГ-ознак ішемії міокарда вимагає припинення навантажувальної проби, але результат її розцінюється як сумнівний щодо діагностики ІХС.

Важливим для клінічної оцінки є зовнішній вигляд пацієнта. На погіршення кровопостачання тканин внаслідок неадекватного серцевого викиду з вторинною вазоконстрикцією можуть вказувати локальне зниження температури шкіри, холодний липкий піт, а також периферичний ціаноз під час навантаження. З появою таких ознак навантаження потрібно припинити.

Аускультація серця відразу після припинення навантажувальної проби може дати інформацію про індуковану навантаженням дисфункцію ЛШ. Внаслідок дисфункції ЛШ можливе виникнення ритму галопу. Поява шуму мітральної регургітації дозволяє припустити дисфункцію папілярних м'язів, зумовлену транзиторною ішемією міокарда. Бажано, щоб після припинення навантаження пацієнт полежав, а у випадку виникнення ортопное — зайняв положення сидячи. Важливо враховувати, що вираженість тяжкої стенокардії або небезпечні порушення серцевого ритму після навантаження можуть зменшитися після того, як пацієнт займе положення сидячи, оскільки при зниженні напруження стінки ЛШ зменшується ішемія міокарда.

Толерантність до навантаження

Толерантність до навантаження або фізична працездатність є інтегральним показником фізіологічних можливостей організму. Вона істотно відрізняється в людей різного віку, статі, виду діяльності. Серед однорідного контингенту обстежуваних толерантність до навантаження залежить від маси тіла і росту. Чим більша маса тіла і ріст, тим більшою є толерантність до навантаження, за умови, що основною складовою маси тіла є м'язова маса, а не підшкірно-жирова клітковина. Крім зазначених факторів, на толерантність до навантаження впливають рівень фізичної підготовки, функціональний стан органів дихання, системи крові, кістково-м'язової системи тощо.

Оцінка толерантності до навантаження здійснюється не тільки при кардіальній патології, але і у різних контингентів здорових людей: військових, спортсменів, осіб, які за родом діяльності займаються фізичними навантаженнями. У пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями толерантність до навантаження визначають для об'єктивної оцінки адекватності антиішемічної терапії, ефективності реабілітаційних заходів у постінфарктний період, після реваскуляризаційних втручань, операцій з корекції набутих вад серця з метою проведення експертизи працездатності.

Максимальна толерантність до навантаження у здорових людей залежить від стану коронарного резерву, рівня тренованості, а також умов навколишнього середовища під час проведення навантажувальної проби. При оцінці толерантності до навантаження потрібно орієнтуватися на обсяг виконаної роботи в МЕТ (або досягнутий рівень навантаження у Вт, або кг·м/хв), а не тривалість (кількість хвилин) навантаження. Для серійного порівняння толерантності до навантаження в окремих пацієнтів (у тому числі парних ВЕМ-проб для оцінки ефективності антиішемічної терапії) необхідно з'ясувати використаний у кожному випадку протокол навантажувальної проби, проведення медикаментозної терапії, час прийому препаратів, рівень системного АТ і виключити інші стани, які можуть вплинути на рівень толерантності до навантаження. Лише після оцінки всіх зазначених факторів зміна толерантності до навантаження пов'язана з прогресуванням ІХС або погіршенням функції ЛШ.

Показники очікуваної толерантності до навантаження по потужності, що повинна бути досягнута під час субмаксимальних навантажувальних тестів, наведені в таблиці Шефарда (1969). Розрахунок здійснений з урахуванням статі, віку, маси тіла обстежених і максимального споживання кисню (табл. 2.7).

Рівень толерантності до навантаження у хворих кардіологічного профілю можна розрахувати за формулою: (досягнутий рівень навантаження (Вт)/розрахункове субмаксимальне навантаження за Шефардом (Вт)) · 100%. Показник <60% вказує на низьку толерантність, 60–75% — низьку, 75–90% — середню, >90% — високу.

Нормальна толерантність до навантаження не виключає вираженої систолічної дисфункції ЛШ. Механізми підтримки толерантності до навантаження у цих пацієнтів — посилення екстракції кисню на периферії, збереження ударного об'єму і хронотропного резерву, адаптація до підвищення тиску заклинювання в легеневих артеріолах, дилатація шлуночків, підвищення рівня норадреналіну в стані спокою і під час навантаження. Багато пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ у стані спокою здатні виконувати звичайні рівні навантаження без виникнення побічних ефектів; у них втома зберігається протягом певного періоду після припинення навантажувальної проби.

Зміни стану гемодинаміки

Рівень АТ залежить від серцевого викиду і периферичного опору. Адекватним вважається приріст САТ під час субмаксимального навантаження не менше ніж на 70–75 мм рт. ст. При цьому рівень ДАТ залишається незміненим або знижується/підвищується не більше ніж на 10 мм рт. ст. Іноді відзначають неадекватне підвищення (менше ніж на 20–30 мм рт. ст.) САТ або його зниження на висоті навантаження, що є наслідком обструкції висхідного відділу аорти, тяжкої дисфункції ЛШ, ішемії міокарда, а також проведення певних видів медикаментозної терапії (наприклад блокаторами β-адренорецепторів). За даними більшості досліджень індукована навантаженням АГ у поєднанні з іншими ознаками ішемії є предиктором несприятливого прогнозу виживаності хворих. Її позитивна предиктивна цінність для діагностики стенозу стовбура лівої коронарної артерії або трисудинного ураження становить 50%. АГ під час навантажувальної проби також може асоціюватися з виникненням тяжких серцевих ускладнень, таких як виражена ішемія міокарда і небезпечні порушення серцевого ритму. У цих випадках нерідко показане АКШ.

Таблиця 2.7

Очікувана толерантність до фізичного навантаження (Вт) за результатами субмаксимального тесту навантаження

Вік (років)	Маса тіла (кг)											
	50		60		70		80		90		100	
	чол.	жін.	чол.	жін.	чол.	жін.	чол.	жін.	чол.	жін.	чол.	жін.
20–29	110	100	140	120	160	140	180	160	210	180	420	–
30–39	100	90	120	110	150	130	170	150	190	170	220	–
40–49	90	80	110	100	130	120	150	140	170	160	210	–
50–59	70	60	90	80	110	90	120	100	140	120	150	–

Іноді при навантаженнях низького і середнього рівня спостерігається надмірне підвищення САТ (>230 мм рт. ст.), а також ДАТ (на 10–20 мм рт. ст. вище вихідного рівня, або >95 мм рт. ст.). Такі реакції можуть бути відзначені у хворих з АГ і вважаються неадекватними. У деяких пацієнтів з ІХС під час фази відновлення відзначають високий рівень АТ, що перевищує такий на піку навантаження.

У нетренованих людей молодого віку, а також у спортсменів, особливо з деякими функціональними порушеннями, або при перетренованості на висоті навантаження відзначають підвищення САТ до 230–250 мм рт. ст. і значне зниження ДАТ (<40, іноді навіть до 0 мм рт. ст.) — феномен нескінченного тону. Такий варіант відповіді АТ на навантаження розцінюють як дистонічний.

Занадто висока ЧСС при навантаженнях малої або середньої потужності під час субмаксимального навантаження, а також у відновний період може бути зумовлена детренованістю, вегетативної дисфункцією, СН, тривалим постільним режимом, анемією, метаболічними розладами або будь-яким станом, що призводить до зниження внутрішньосудинного об'єму або периферичного опору судин. Такі зміни досить поширені після перенесеного ІМ або АКШ. Незначне підвищення ЧСС відзначають у тренованих людей, при підвищенні УОК або застосуванні препаратів, що знижують ЧСС. Зокрема, розповсюджене при багатьох захворюваннях застосування блокаторів β-адренорецепторів обмежує інтерпретацію даних щодо відповіді ЧСС на навантаження. Інша причина неадекватних змін ЧСС під час навантаження — ураження синусного вузла. Адекватне підвищення ЧСС під час виконання субмаксимальної навантажувальної проби становить 80–90 уд./хв. Хронотропна недостатність визначається як неможливість досягнення 85% передбаченої для конкретного віку максимальної ЧСС.

Фізіологічні зміни ЕКГ під час навантажувальної проби

Під час навантаження амплітуда зубця *P* значно збільшується в нижніх відведеннях (II, III, aVF), а тривалість зубця *P* не змінюється. Тривалість інтервалу *P–R* зменшується, його конфігурація в нижніх відведеннях спадна. Цей феномен пов'язаний з реполяризацією передсердь (зубець *Ta*), що може також викликати псевдопозитивну депресію сегмента *ST* у нижніх відведеннях.

Під час навантажувальної проби амплітуда і тривалість зубця *Q* у відведеннях, у яких він є, істотно не змінюються. На максимумі навантаження амплітуда зубця *Q* може трохи зростати в нижніх відведеннях. Незначне зниження зубця *R* спостерігають у лівих грудних відведеннях (V_5, V_6) при максимальному навантаженні і у першу хвилину відновного періоду. У лівих грудних і нижніх відведеннях (V_5, V_6, III, aVF) під час навантажувальної проби амплітуда зубця *S* може збільшуватися, з поверненням до вихідних показників у відновний період. Зменшення амплітуди зубця *R* супроводжується збільшенням глибини зубця *S*, що пов'язане з фізіологічними змінами електричної осі серця при навантаженні.

Під час навантаження в лівих грудних відведеннях відзначають депресію точки J (кінець комплексу *QRS*/початок сегмента *ST*), що досягає найбільшої величини на максимумі навантаження. Точка J поступово повертається до вихідного положення у відновний період. Депресія точки J більш поширена в обстежуваних похилого віку, але при цьому в нормі відсутня депресія сегмента *ST* через 60–80 мс після точки J. У людей з елевацією точки J у стані спокою (феномен ранньої реполяризації) на фоні навантаження точка J може зміститися на ізоелектричну лінію, і це розглядають як варіант норми.

На ранніх стадіях навантаження у всіх відведеннях відзначають поступове зменшення амплітуди зубця *T*. На максимумі навантаження зубець *T* починає збільшуватися, а на першій хвилині відновного періоду його амплітуда повертається до вихідного показника.

При навантаженні не відзначають значимих змін зубця *U*; утім, його іноді важко виявити при частоті ритму шлуночків >130 уд./хв з огляду на зближення зубців *T* і *P* при підвищенні ЧСС.

Патологічні зміни ЕКГ під час навантажувальної проби

Рівень сегмента *ST* вимірюють стосовно сегмента *PQ*, оскільки під час навантаження іноді важко оцінити сегмент *TP*. Оптимально потрібно орієнтуватися на 3 послідовні комплекси *PQRST* у тому самому відведенні зі стабільною ізолінією і визначити середнє зміщення сегмента *ST*. Етапи аналізу сегмента *ST*: 1) оцінка ізолінії по положенню сегмента *PQ* або *TP*; 2) оцінка положення точки J; 3) оцінка положення сегмента *ST* через 60–80 мс після точки J. При частоті скорочень шлуночків >130 уд./хв зміщення сегмента *ST* потрібно оцінювати через 60 мс після точ-

ки J. Коли на вихідній ЕКГ відзначають депресію точки J порівняно з сегментом *PQ*, індуковані навантаженням зміни оцінюють у точці J і через 60–80 мс після неї. При вихідній елевації точки J у стані спокою (рання реполяризація) і появі депресії точки J під час навантаження вираженість зміщення сегмента *ST* оцінюють порівняно з сегментом *PQ*, а не вихідним положенням точки J. Індукована навантаженням ішемія міокарда може проявлятися депресією, елевацією (рис. 2.1), рідко — нормалізацією сегмента *ST*.

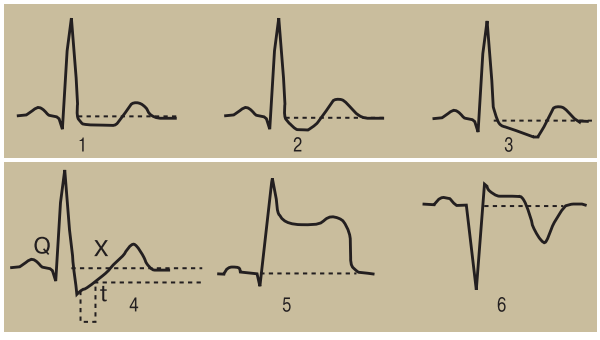


Рис. 2.1. *Варіанти змін сегмента ST при навантажувальних пробах: 1) горизонтальна депресія; 2) коритоподібна депресія; 3) косонисхідна депресія; 4) косовисхідна депресія; 5) елевація сегмента ST при незміненому комплексі QRS; 6) елевація сегмента ST на фоні патологічного комплексу QRS*

Депресія сегмента *ST* — найпоширеніший прояв індукованої навантаженням ішемії міокарда (рис. 2.2). Депресія сегмента *ST* відображає електричні градієнти, викликані появою ішемії міокарда, і залежить від поширеності зони ішемії, наявності рубцевих змін і місць накладення електродів. Стандартний критерій патологічної відповіді — горизонтальна або косонисхідна депресія сегмента *ST* (0,10 мВ (1 мм) протягом 60–80 мс після точки J, що зберігається в трьох послідовних комплексах зі стабільною ізолінією. При косовисхідній депресії сегмента *ST* його зміщення на 1 мм і більше через 60–80 мс після точки J розглядається як критерій ішемії міокарда. При коритоподібному зміщенні сегмента *ST* оцінюють амплітуду депресії у найнижчій точці сегмента *ST*. Подібне зміщення сегмента *ST* при навантажувальній пробі відзначають рідко, а як діагностично значиму розцінюють депресію сегмента *ST* на 0,10 мВ (1 мм) і більше. Косонисхідна і горизонтальна депресії сегмента *ST* більш специфічні для ішемії, ніж косовисхідна. При наявності виражених вихідних порушень ЕКГ індукована навантаженням депресія сегмента *ST* стає менш специфічною для ішемії міокарда. Ймовірність і тяжкість ІХС можна оцінити також за ступенем вираженості, часом виникнення, тривалістю і кількістю відведень із депресією сегмента *ST*. Для оцінки ступеня вираженості стенотичного атеросклерозу коронарних артерій потрібно враховувати також час виникнення ішемічних відхилень сегмента *ST*. Про можливе ураження стовбура лівої коронарної артерії або множинні ураження судин і поганий прогноз виживаності хворих свідчать виникнення ішемічних змін сегмента *ST* при низькому рівні навантаження (25–50 Вт) і низьких величинах подвійного добутку. Тривале збереження депресії сегмента *ST* у фазі відновлення також є істотним маркером тяжкості ІХС.

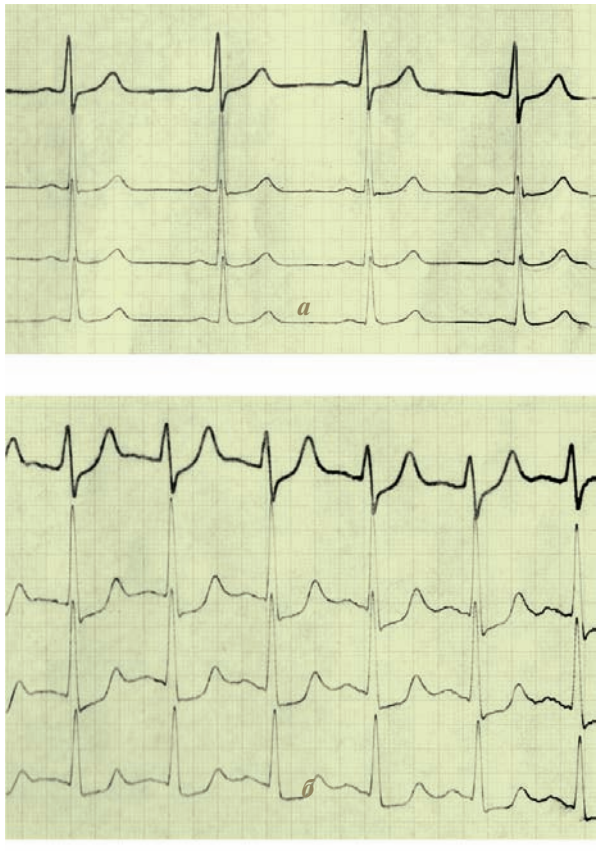


Рис. 2.2. *Діагностична ВЕМ-проба. а — ЕКГ спокою: ЧСС — 82 уд./хв, АТ — 118/90 мм рт. ст., розрахункове субмаксимальне навантаження — 140 Вт, розрахункова субмаксимальна ЧСС — 152 уд./хв, максимальна ЧСС — 172 уд./хв. б — ЕКГ на фоні навантаження 125 Вт: ЧСС — 150 уд./хв, АТ — 186/110 мм рт. ст., горизонтальна депресія сегмента ST — до 2 мм у відведеннях V_4–V_6. Проба позитивна*

Індуковану навантаженням елевацію сегмента *ST* зазвичай відзначають у зоні інфаркту, де є зубці *Q*, рідко — у неінфарктній зоні

при незміненому комплексі *QRS*. Патологічною відповіддю вважають розвиток елевації точки J >0,10 мВ, що зберігається протягом 60–80 мс після точки J у трьох послідовних комплексах зі стабільною ізолінією.

Раніше перенесений ІМ — найчастіша причина елевації сегмента *ST* під час навантаження. Такі зміни ЕКГ, мабуть, пов'язані з наявністю вираженого гіпокінезу або акінезу сегмента стінки ЛШ. У близько 30% пацієнтів з ІМ передньої локалізації і 15% пацієнтів з ІМ нижньої локалізації, обстежених у ранні строки після ІМ, відзначають індуковану навантаженням елевацію сегмента *ST* у відведеннях із зубцями *Q*. Зміни сегмента *ST* можуть супроводжуватися позитивізацією зубця *T* у цих же відведеннях, формуючи графіку омолодження інфарктної ЕКГ-кривої. Крім того, іноді відзначають реципрокну депресію сегмента *ST*, що нагадує ішемію, у відведеннях, протилежних зоні елевації сегмента *ST*. Разом з тим наявність елевації і депресії сегмента *ST* протягом одного дослідження може вказувати на множинне ураження гілок коронарних артерій. З метою диференціації нової зони ішемії міокарда від реципрокних змін внаслідок елевації сегмента *ST* у відведеннях із зубцями *Q* можуть бути використані методи візуалізації міокарда. Описані зміни сегмента *ST* у постінфарктних хворих є підставою для припинення навантажувальної проби.

У пацієнтів, які раніше не перенесли ІМ (без патологічних зубців *Q* на ЕКГ у стані спокою), оцінка елевації сегмента *ST* під час навантаження часто дозволяє встановити локалізацію тяжкої транзиторної ішемії міокарда внаслідок стенотичного ураження або спазму проксимального відділу коронарної артерії. У 30% пацієнтів з активною варіантною стенокардією (>2 спонтанних епізодів у тиждень) відзначали індуковану навантаженням елевацію сегмента *ST* за механізмом коронарного вазоспазму. Зазвичай локалізація індукованої навантаженням елевації сегмента *ST* відповідає зворотному дефекту перфузії при проведенні сцинтиграфії міокарда з талієм-201. У пацієнтів із таким варіантом відповіді на навантаження частіше з'являються шлуночкові аритмії під час проведення дослідження.

Іншим можливим проявом ішемії є нормалізація вихідних змін сегмента *ST* на висоті навантаження, але цей прояв є неспецифічним. У деяких пацієнтів із ІХС порушення ЕКГ у стані спокою, зокрема інверсія зубця *T* і депресія сегмента *ST*, можуть зникати під час нападів стенокардії і навантаження. Такі ж знахідки можна відзначати у пацієнтів зі стійким ювенільним типом ЕКГ у стані спокою.

У здорових людей відзначені різні коливання амплітуди зубця *R* під час навантажувальної проби. Проте характерною відповіддю у здорових обстежуваних є збільшення амплітуди зубця *R* при виконанні субмаксимального навантаження, з її зменшенням при максимальному. Урахування індукованих навантаженням змін амплітуди зубця *R* не дозволяє підвищити діагностичну точність обстеження.

Ізольовані зміни зубця *T* (без ішемічних змін сегмента *ST*) при навантажувальній пробі характеризуються низькою специфічністю і можуть бути зумовлені різними причинами, такими як зміна положення тіла, фази дихання, гіпервентиляція, прийом їжі, тютюнопаління, фонова медикаментозна терапія, а також наявність ішемії/некрозу міокарда. У популяціях пацієнтів із низькою поширеністю ІХС нормалізація інвертованих зубців *T* під час навантаження не є діагностичною ознакою ІХС. Проте поява динаміки зубця *T* вимагає припинення навантажувальної проби у пацієнтів з вогнищевими змінами на вихідній ЕКГ.

Інверсія зубця *U* може асоціюватися з ГЛШ, ІХС, аортальною або мітральною регургітацією. Ці стани супроводжуються порушеннями розтяжності ЛШ. Індукована навантаженням інверсія зубця *U* у людей із нормальною ЕКГ у стані спокою є маркером ішемії міокарда і дозволяє припустити ураження лівої передньої низхідної артерії. Але зубці *U* важко розпізнати при ЧСС >130 уд./хв. Аналіз цього критерію не підвищує інформативність навантажувальної проби в конкретного обстежуваного.

Припускають, що оцінка депресії сегмента *ST* залежно від ЧСС може підвищити чутливість навантажувальної проби, зокрема для діагностики множинного судинного ураження. Розрахунок співвідношення максимальної депресії сегмента *ST* і ЧСС виконується методом лінійного регресійного аналізу. У цьому випадку величина депресії сегмента *ST* в окремих відведеннях співвідноситься з ЧСС наприкінці кожної сходинки навантаження. Нахил кривої *ST*/ЧСС >2,4 мВ/уд./хв розглядається як патологічний, а її величина >6 мВ/уд./хв дозволяє думати про наявність трисудинного ураження коронарних артерій. Для використання цього параметра необхідно відповідно модифікувати протокол дослідження із забезпеченням поступового підвищення ЧСС. Цей параметр не є точним у ранній термін після перенесеного ІМ. Крім

індексу *ST*/ЧСС, при комп'ютерній обробці ЕКГ під час проведення навантажувальної проби використовують також інші показники: ступінь депресії сегмента *ST*, нахил сегмента *ST*, площа сегмента *ST* під ізолінією, площа комплексу *QRS*.

Порушення внутрішньошлуночкової провідності

Порушення внутрішньошлуночкової провідності можуть відзначатися як до початку навантажувальної проби, так і з'являтися або зникати під час дослідження. Залежна від ЧСС внутрішньошлуночкова блокада, що виникає під час навантаження, часто передує виникненню хронічної блокади, що зберігається в стані спокою. При наявності блокади лівої ніжки пучка Гіса діагноз ішемії міокарда на основі даних ЕКГ під час навантажувальної проби зазвичай встановити неможливо. У здорових людей з вихідною блокадою лівої ніжки пучка Гіса може відзначатися більш виражена депресія сегмента *ST* порівняно з такою у стані спокою. Немає різниці у відповіді сегмента *ST* на навантаження в осіб із вихідною блокадою лівої ніжки пучка Гіса з або без ішемії міокарда. Виникнення блокади лівої ніжки пучка Гіса при ЧСС <125 уд./хв у пацієнтів з типовою стенокардією часто асоціюється з ІХС, тоді як поява блокади лівої ніжки пучка Гіса при ЧСС ⩾125 уд./хв частіше відзначають у людей з інтактними коронарними артеріями. Рідкісним феноменом є зникнення під час навантаження внутрішньошлуночкових блокад, наявних у стані спокою. Вихідна блокада правої ніжки пучка Гіса не впливає на інтерпретацію змін сегмента *ST*, за винятком передніх прекордіальних відведень (V_1–V_3), у яких депресія сегмента *ST* нерідко перебуває у стані спокою.

Крім блокад лівої або правої ніжки пучка Гіса, під час навантажувальної проби можуть індукуватися блокади передньої або задньої гілок лівої ніжки пучка Гіса, а також двопучкова блокада при поєднанні блокади правої ніжки пучка Гіса і блокади лівої передньої або лівої задньої гілок. Наявність таких блокад зазвичай залежить від ЧСС. При ЧСС >150 уд./хв іноді внутрішньошлуночкові блокади важко відрізнити від шлуночкової тахікардії.

Порушення AV-провідності

У нормі під час навантаження тривалість інтервалу *P*–*R* зменшується до 0,11–0,12 с, що зумовлено посиленням симпатичного тонусу і зниженням парасимпатичної активності, особливо у молодих здорових людей.

AV-блокада I ступеня іноді виникає наприкінці навантаження або у відновний період. Схильність до подовження інтервалу *P*–*R* збільшується у пацієнтів із міокардитом, а також при застосуванні препаратів, які подовжують час AV-провідності (препарати наперстянки, пропранололу, верапамілу). Звичайно поява під час навантаження AV-блокади I ступеня є рідкісним феноменом. Клінічне значення індукованої навантаженням AV-блокади II ступеня I типу невідоме. Потрібно враховувати, що така блокада може з'являтися при перевищенні критичного рівня частоти синусового ритму. Разом з тим AV-блокада II ступеня може також бути проявом тяжкого фонового ураження провідної системи серця. При її появі навантажувальну пробу потрібно припинити.

Набута повна AV-блокада в стані спокою є відносним протипоказанням для виконання навантажувальної проби. У людей із вродженою проксимальною повною AV-блокадою навантажувальну пробу можна проводити, якщо немає супутніх тяжких вроджених аномалій.

Дуже рідко безпосередньо після припинення навантаження відзначають тривалі періоди зупинки синусного вузла. Зазвичай такі зміни виникають у пацієнтів із тяжкою ІХС.

Навантаження може провокувати, усувати або не впливати на аномальну AV-провідність у пацієнтів із діагностованим WPW-синдромом. Коли навантаження не впливає на вихідну аномальну AV-провідність імпульсів, то під час проведення навантажувальної проби можуть відзначати виражену депресію сегмента *ST*. При наявності WPW-синдрому депресія сегмента *ST* може бути не проявом ішемії, а псевдопозитивною або невизначеною знахідкою. Хоча навантаження вважаються фактором, що може сприяти виникненню тахіаритмій у пацієнтів із WPW-синдромом, поширеність тахіаритмій під час або після проведення навантаження серед цих пацієнтів низька.

Аритмії серця

Навантаження може індукувати серцеві аритмії за певних умов, у тому числі на фоні терапії діуретиками або дигоксином. До виникнення аритмій інколи призводить недавнє вживання алкоголю або кофеїну. Оскільки навантаження супроводжується збільшенням потреби міокарда в кисні, індукована навантаженням ішемія міокарда призводить до виникнення ектопічної активності. Припускають, що ішемія з депресією сегмента *ST* менш аритмогенна, ніж ішемія з елевацією сегмента *ST*. Механізми формуван-

ня індукованих навантаженнями аритмій — підвищення симпатичного тонусу і/або збільшення потреби міокарда в кисні. Особливо небезпечний період безпосередньо після припинення навантаження з огляду на поєднання високих рівнів катехоламінів і генералізованої вазодилатації. Індукована навантаженням і зниженням серцевого викиду дилатація периферичних артерій, що є наслідком зменшення венозного повернення крові до серця при раптовому припиненні активності м'язів, може призвести до зменшення коронарної перфузії на початку відновного періоду, коли ЧСС ще підвищена. Активація симпатичного тонусу може стимулювати активність ектопічних водіїв ритму у волокнах Пуркіньє шляхом прискорення 4-ї фази ПД і підвищення патологічного автоматизму, а індукована навантаженням ішемія міокарда сприяє виникненню кілець re-entry.

Навантаження може також супроводжуватися зникненням аритмій, наявних у стані спокою. Цей феномен пояснюють частотним пригніченням формування ектопічних імпульсів на фоні синусової тахікардії з підвищенням симпатичної і зниженням парасимпатичної активності. Індукована навантаженням синусова тахікардія може пригнічувати автоматизм ектопічних вогнищ.

Шлуночкова екстрасистолія і нестійка шлуночкова тахікардія — найпоширеніші аритмії серця під час навантаження. Рідше відзначають суправентрикулярні аритмії. Поширеність аритмій прямо залежить від віку і наявності патології серця. Шлуночкова екстрасистолія є тривожним сигналом у пацієнтів із кардіоміопатіями, ураженнями клапанів серця, тяжкою ішемією міокарда, а також із випадками раптової смерті в сімейному анамнезі.

У ранній фазі навантажувальної проби і на початку періоду відновлення досить поширена синусова аритмія з періодами синусової брадикардії і міграції передсердного водія ритму. І в здорових осіб, і на фоні серцевої патології можуть виникати передсердні ектопічні скорочення, у тому числі групові екстрасистоли. Індуковану навантаженням транзиторну фібриляцію і тріпотіння передсердь відзначають менше ніж у 1% пацієнтів, що виконують навантажувальну пробу. Ці аритмії можуть бути індуковані і у здорових людей, і в пацієнтів із ревматичним ураженням серця, гіпертиреозом, WPW-синдромом, кардіоміопатіями. Дуже рідко під час проведення навантаження відзначають пароксизмальну AV-вузлову тахікардію. Індуковані навантаженнями суправентрикулярні аритмії більшою мірою пов'язані не з ІХС, а з похилим віком, наявністю захворювань легень, недавнім вживанням алкоголю або кофеїну.

Вплив деяких препаратів на інтерпретацію навантажувальної проби

Пацієнти зі стенокардією, що приймають блокатори β-адренорецепторів, можуть досягати більшої толерантності до навантаження з меншою депресією сегмента *ST* і меншими проявами стенокардії. Слід враховувати, що на фоні прийому блокаторів β-адренорецепторів обмежується підвищення ЧСС і подвійного добутку, а це у свою чергу знижує діагностичну точність методу. У випадку постійної терапії блокаторами β-адренорецепторів потрібно відзначати на ЕКГ час прийому і дозування препаратів.

Прийом вазодилататорів короткої дії перед проведенням навантажувальної проби може сприяти підвищенню толерантності до навантаження у пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження. Разом з тим здатність нітратів тривалої дії підвищувати толерантність до навантаження у пацієнтів зі стенокардією не доведена. У пацієнтів з АГ антигіпертензивні засоби можуть вплинути на толерантність до навантаження через вплив на стан гемодинаміки і рівень АТ.

Дигоксин може індукувати депресію сегмента *ST* або підсилювати її під час виконання навантаження як у здорових людей, так і у пацієнтів з ІХС. Зміни сегмента *ST* поєднуються з нормальною тривалістю інтервалу *Q–T* або його деяким зменшенням. Депресія сегмента *ST* може зберігатися протягом 2 тиж після припинення терапії дигоксином. Разом з тим на фоні ішемії застосування антиаритмічних засобів 1-го класу, електролітного дисбалансу, ряду інших станів можливе збільшення тривалості інтервалу *Q–T*.

Більшість діуретиків незначно впливають на ЧСС і показники функціонального стану міокарда, але зменшують ОЦК, ЗПСО (при тривалому застосуванні) і рівень АТ. Діуретики можуть викликати гіпокаліємію, що є причиною м'язової втоми, шлуночкову ектопію й іноді — депресію сегмента *ST*.

ВИСНОВОК ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ НАВАНТАЖУВАЛЬНОЇ ПРОБИ

У висновку за результатами навантажувальної проби вказують:

1. Персональні дані: прізвище та ім'я пацієнта, вік або дата народження, стать, маса тіла, ріст, дата проведення дослідження.

2. Мета проведення навантажувальної проби.

3. Клінічні особливості пацієнта: фактори ризику ІХС, застосування препаратів, зміни ЕКГ у стані спокою.

4. Результати дослідження:

• використаний протокол, розрахункова субмаксимальна і максимальна ЧСС, розрахункова субмаксимальна потужність навантаження;

• критерій припинення навантаження;

• гемодинамічні параметри: ЧСС і АТ у стані спокою і на піку навантаження, досягнутий відсоток від максимальної ЧСС;

• пікова потужність навантаження, піковий показник МЕТ, загальна тривалість навантаження у хвилинах;

• ознаки ішемії міокарда: відведення з патологічними змінами ЕКГ, максимальна глибина депресії сегмента *ST*, період часу до появи і зникнення ішемічних відхилень сегмента *ST* або стенокардії;

• зміни АТ під час навантаження і у відновний період.

5. Загальні коментарі.

Варіанти результатів навантажувальної проби, проведеної з метою діагностики ІХС:

• проба позитивна (поєднання типового ангінозного болю і ЕКГ-ознак ішемії міокарда, достовірні ознаки ішемії міокарда на ЕКГ без ангінозного болю, ангінозний напад);

• проба негативна (досягнення субмаксимальної або максимальної ЧСС без змін ЕКГ і без ангінозного болю);

• проба неповна або неінформативна (пацієнт не досяг субмаксимальної ЧСС через причини, не пов'язані з ангінозним болем або характерним для ішемії міокарда зміщенням сегмента *ST*);

• проба сумнівна (припинення навантаження внаслідок атипового болю без ішемічних змін сегмента *ST*; припинення проби через появу порушень ритму і провідності; зниження САТ при збільшенні потужності навантаження, коли немає рубцевих змін на ЕКГ; горизонтальна депресія сегмента *ST* — не більше 0,5 мм або косовисхідна — до 1 мм).

ЛІТЕРАТУРА

1. Карпов Ю.А., Шиблева В.В., Ноева Е.В. и др. (1992) Велоэргометрия у больных нестабильной стенокардией: возможности проведения, диагностическая и прогностическая значимость. Тер. архив, 1: 27–31.
2. Фуркало Н.К., Яновский Г.В., Следзевская И.К. (1990) Клинико-инструментальная диагностика поражений сердца и венечных сосудов. Киев, Здоровье. 190 с.
3. Abboud L., Hir J., Eisen I., Markiewicz W. (1994) Angina pectoris and ST-segment depression during exercise testing early following acute myocardial infarction. Cardiology. 84(4–5): 268–273.
4. Adams B.J., Carr J.G. et al. (2008) Effect of exercise training in supervised cardiac rehabilitation programs on prognostic variables from the exercise tolerance test. Am. J. Cardiol., 101(10): 1403–1407.
5. Basavarajaiah S., Wilson M., Whyte G. et al. (2008) Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in highly trained athletes: relevance to pre-participation screening. J. Am. Coll. Cardiol., 51(10): 1033–1039.
6. Bhat A., Desai A., Amsterdam E.A. (2008) Usefulness of High Functional Capacity in Patients With Exercise-Induced ST-Depression to Predict a Negative Result on Exercise Echocardiography and Low Prognostic Risk. Am. J. Cardiol., 101(11): 1541–1543.
7. Casey D.P., Nichols W.W., Braith R.W. (2008) Impact of aging on central pressure wave reflection characteristics during exercise. Am. J. Hypertens. 21(4): 419–424.
8. Costantini M., Capone S., Tondo A. et al. (2008) Is exercise-induced U-wave inversion predictive of proximal left anterior descending coronary artery disease? J. Electrocardiol., 41(2): 99–101.
9. Duprez D.A., Cohn J.N. (2008) Identifying early cardiovascular disease to target candidates for treatment. J. Clin. Hypertens (Greenwich), 10(3): 226–231.
10. Ekelund U., Forberg J.L. (2008) New methods for improved evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome in the emergency department. Postgrad. Med. J., 84(988): 83–86.
11. Giada F., Carlon R., vona M. et al.; Federazione Medico Sportiva Italiana; Societ Italiana di Cardiologia dello Sport; Associazione Nazionale Cardiologi Extra-Ospedalieri; Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri; Gruppo Italiano di Cardiologia Riabilitativa; SocietГ Italiana di Cardiologia. (2007) Consensus Statement of Multisocietary Task Force Prescription of physical exercise in the cardiological environment-executive summary (fourth part). Monaldi Arch. Chest. Dis., 68(4): 199–212. Italian.
12. Goldberger Z.D., Rho R.W., Page R.L. (2008) Approach to the diagnosis and initial management of the stable adult patient with a wide complex tachycardia. Am. J. Cardiol., 101(10): 1456–1466.
13. Hernelahti M., Heinonen O.J., Karjalainen J. et al. (2008) Sudden cardiac death in young athletes: time for a Nordic approach in screening? Scand. J. Med. Sci. Sports., 18(2): 132–139.
14. Jackson G., Padley S. (2008) Erectile dysfunction and silent coronary artery disease: abnormal computed tomography coronary angiogram in the presence of normal exercise ECGs. Int. J. Clin. Pract., 62(6): 973–976.
15. Kusuoka H., Yamasaki Y., Izumi T. et al. (2008) Surveillance study for creating the national clinical database relating to ECG-gated myocardial perfusion SPECT of asymptomatic ischemic heart disease in patients with type-2 diabetes mellitus: J-ACCESS 2 study design. Ann. Nucl. Med., 22(1): 13–21.
16. Leslee G. Shaw, Eric D. Peterson et al. (1998) Use of a Prognostic Tredmill Score in Identifying Diagnostic Coronary Disease Subgroups. Circulation., 98(16): 1622–1630.
17. Li J.Y., Kuo T.B., Hsieh S.S. et al. (2008) Changes in electroencephalogram and heart rate during treadmill exercise in the rat. Neurosci. Lett., 434(2): 175–178.
18. Lyerly G.W., Sui X., Church T.S. et al. (2008) Maximal exercise electrocardiography responses and coronary heart disease mortality among men with diabetes mellitus. Circulation, 11(21): 2734–2742.
19. MacKenzie R. (2007) Nonsustained wide QRS tachycardia during an exercise ECG stress test. Insur. Med.; 39(3): 205–213.
20. Moreno R., Lopez E., Lopez-Sendon J.-L. et al. (1998) Prognosis of medically stabilized unstable angina pectoris with a negative exercise test. Am. J. Cardiol., 82: 662–665.
21. Van Gelder I.C., Boriani G., Ernst S. et al. (2008) EHRA Education Committee. ase of the month by the EHRA Education committee: exercise-related arrhythmias. Europace, 10(2): 235–237, 256.
22. Wolak A., Slomka P.J., Fish M.B. et al. (2008) Quantitative Diagnostic Performance of Myocardial Perfusion SPECT with Attenuation Correction in Women. J. Nucl. Med., 49(6): 915–922.

ГЛАВА 3 ■ АМБУЛАТОРНЕ МОНІТОРУВАННЯ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАМИ ЗА ХОЛТЕРОМ

О.С. Сичов, М.І. Лутай, О.М. Романова

СТВОРЕННЯ І РОЗВИТОК СИСТЕМ ЕКГ-МОНІТОРУВАННЯ 267
ПОКАЗАННЯ ДО ПРОВЕДЕННЯ ХОЛТЕРІВСЬКОГО МОНІТОРУВАННЯ ЕКГ 268
КОРОТКІ ДАНІ ПРО ТЕХНІЧНІ АСПЕКТИ ПРИЛАДУ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ ЕКГ 268
ВСТАНОВЛЕННЯ РЕЄСТРАТОРА ТА ІНСТРУКТАЖ ПАЦІЄНТА 269
АРТЕФАКТИ ЕКГ ПРИ МОНІТОРУВАННІ 270
РИТМ СЕРЦЯ ЗДОРОВОЇ ЛЮДИНИ 270
ОЦІНКА СИНУСОВОГО РИТМУ 272
ПОРУШЕННЯ AV-ПРОВІДНОСТІ 274
СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНІ АРИТМІЇ 274
ДІАГНОСТИКА ПЕРЕДЧАСНИХ ДЕФОРМОВАНИХ КОМПЛЕКСІВ *QRS* 275
ОЦІНКА ФУНКЦІЇ КАРДІОСТИМУЛЯТОРА 276
ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ Й БЕЗПЕКИ АНТИАРИТМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ МЕТОДОМ ХОЛТЕРІВСЬКОГО МОНІТОРУВАННЯ 277
Оцінка ефективності антиаритмічної терапії
Виявлення проаритмогенної дії антиаритмічних засобів
ОЦІНКА ІНТЕРВАЛУ *Q–T* ЯК ПРЕДИКТОРА АРИТМІЙ 278
ВИКОРИСТАННЯ ХОЛТЕРІВСЬКОГО МОНІТОРУВАННЯ ЕКГ У ДІАГНОСТИЦІ ІХС 280
Помилки в автоматичному вимірюванні зсувів сегмента *ST*
Гострий ІМ
ОЦІНКА АКТИВНОСТІ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ МЕТОДОМ ХОЛТЕРІВСЬКОГО МОНІТОРУВАННЯ 282
Порушення ритму та провідності як прояви вегетативної дисрегуляції
Депресія сегмента *ST* як прояв вегетативної дистонії
Інші зміни періоду реполяризації на ЕКГ, зумовлені вегетативною дистонією
ЗВІТ ПРО ПРОВЕДЕННЯ ХОЛТЕРІВСЬКОГО МОНІТОРУВАННЯ 283
БІФУНКЦІОНАЛЬНЕ МОНІТОРУВАННЯ ЕКГ ТА РІВНЯ АТ 284
ЛІТЕРАТУРА 286

Холтерівське ЕКГ-моніторування міцно увійшло у клінічну практику. Без нього у більшості випадків неможлива якісна діагностика порушень ритму серця і контроль ефективності лікування. Цей метод — складова частина обстеження пацієнтів із ІХС. Останнім часом з'явилося багато нових вітчизняних і закордонних холтерівських систем, у яких використовують різні протоколи дослідження. Часто дослідники по-різному трактують поняття норми, неоднаково оцінюють ефективність терапії та погіршення стану хворих, як, наприклад прояв проаритмогенного впливу лікарських препаратів. Все це спонукало авторів розробити вітчизняні стандарти щодо проведення холтерівського ЕКГ-моніторування у клінічній практиці.

СТВОРЕННЯ І РОЗВИТОК СИСТЕМ ЕКГ-МОНІТОРУВАННЯ

У 1961 р. Norman J. Holter запропонував новий метод реєстрації ЕКГ і можливості передачі по радіо ЕКГ, узагальнивши тим самим 25-річний досвід роботи. Протягом наступних 25 років ми стали свідками вдосконалення цього дослідницького методу. За ці роки 40-кілограмовий реєстратор, що закріплювався на спині хворого як рюкзак, зазнав значних змін і важить зараз менше 0,5 кг. Технічні вдосконалення були спрямовані на поліпшення якості запису ЕКГ, з'явилася можливість одночасної реєстрації декількох відведень ЕКГ, автоматичного аналізу. Вдосконалення апаратури дозволило збільшити кількість параметрів, які реєструються і аналізуються: при проведенні аналізу порушень ритму серця з'явилася можливість кількісного визначення депресії сегмента *ST*, оцінки функції електрокардіостимулятора і варіабельності серцевого ритму у вигляді різних тимчасових і спектральних параметрів, автоматичного виміру інтервалу *Q–T*, а останнім часом з'явилися апарати, що реєструють усереднені сигнали ЕКГ при великому підсиленні. Впроваджується система передачі сигналів ЕКГ за допомогою теле-

фонного зв'язку і запис інформації «на вимогу» на реєстратор.

Враховуючи надходження нової інформації щодо модифікації методу і появу більш широких можливостей інтерпретації результатів, потреба в холтерівському моніторуванні не може бути визначена однозначно. Нами зроблена спроба узагальнити накопичені знання і коротко викласти показання до проведення холтерівського моніторування ЕКГ.

ПОКАЗАННЯ ДО ПРОВЕДЕННЯ ХОЛТЕРІВСКОГО МОНІТОРУВАННЯ ЕКГ

1. Наявність у хворого скарг, які можуть бути наслідком порушень ритму серця (серцебиття, епізоди втрати свідомості, запаморочення, перебої в роботі серця).

2. Оцінка ризику розвитку небезпечних для життя аритмій у пацієнтів без вищезазначених скарг при таких патологіях:

а) ГКМП;

б) перенесений ІМ, ускладнена СН або порушенням ритму;

в) синдром подовженого інтервалу $Q–T$.

3. Оцінка ефективності антиаритмічної терапії чи проявів проаритмогенних ефектів.

4. Оцінка роботи електрокардіостимулятора.

5. Оцінка епізодів ішемії міокарда.

6. Оцінка варіабельності серцевого ритму.

7. Оцінка добової динаміки інтервалу $Q–T$ при підозрі на синдром подовженого інтервалу $Q–T$.

Слід зазначити, що для оцінки ризику розвитку небезпечних для життя аритмій (пункт 2), на думку експертів ACC і AHA, холтерівське моніторування малоінформативне:

1) у хворих зі стабільною стенокардією без порушень ритму серця і симптомів СН;

2) у хворих із безсимптомним пролапсом мітрального клапана;

3) у хворих без симптомів із появами порушень ритму серця, що викликають втрату свідомості під час виконання професійної діяльності, що може становити загрозу для навколишніх. У цих випадках імовірність реєстрації порушень ритму під час 24-годинного моніторування ЕКГ незначна, тобто результат дослідження не дозволяє зробити достовірні висновки.

Оцінюючи ефективність лікування пацієнтів з аритмією, слід пам'ятати, що існує природна варіабельність шлуночкової ектопічної активності, коли кількість екстрасистол може істотно змінюватися протягом доби.

КОРОТКІ ДАНІ ПРО ТЕХНІЧНІ АСПЕКТИ ПРИЛАДУ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ ЕКГ

Апаратура, призначена для холтерівського моніторування, має бути забезпечена пристроєм для реєстрації, відтворення, аналізу і документування результатів. Можна виділити дві основні системи, які використовують для проведення моніторингу: традиційна, тобто з прискореним аналізом, і система аналізу в реальному масштабі часу.

Реєструвальний пристрій складається з таких елементів:

1) електроди;

2) дроти, які з'єднують електроди з головним кабелем;

3) головний кабель;

4) притискний сигналізатор;

5) реєстратор.

Електроди, що застосовуються для реєстрації ЕКГ, мають відповідати певним вимогам: з одного боку, вони повинні забезпечити стабільний і якісний прийом сигналу, а з іншого — не викликати подразнення шкіри при тривалому контакті з нею. Найкращу і стабільну провідність мають електроди з хлориду срібла, у яких металевий центр з'єднаний зі шкірою через насичену провідним гелем губку. Від кожного електрода відходить екранований дріт, що йде до реєстратора. У класичних реєстраторах використовується магнітна стрічка, у цьому разі реєстратор виконує роль магнітофона, що носить під час дослідження пацієнт. Реєстратори використовують джерела постійного струму, батарейки чи акумулятори. Швидкість руху стрічки у пристрої становить 1 мм/с. Реєстратор обладнаний кнопкою сигналу інциденту для активної реєстрації пацієнтом клінічних симптомів.

Використання для запису ЕКГ електромагнітної стрічки створює деякі складності:

1) величина касети зі стрічкою обмежує розміри реєстратора;

2) стрічка потребує відповідної обробки перед кожним дослідженням;

3) одна стрічка може бути використана 6–7 разів;

4) обов'язкове постійне очищення голівок реєстратора і відтворювального приладу;

5) обмеженість діапазону частот;

6) існує можливість фальсифікованого запису у разі порушення руху стрічки або її низької якості.

З урахуванням вищенаведеного останнім часом розроблені реєстратори, у яких магнітна

стрічка замінена дисками з постійним електронним записом. Цифровий запис гарантує якість і вірогідність даних.

Після добового моніторування дані, зареєстровані на стрічці або в електронній пам'яті реєстратора, передаються на стаціонарний прилад, що дає можливість відтворення й аналізу ЕКГ. Стаціонарний прилад — це комп'ютер, що завдяки відповідній програмі надає такі можливості, як:

1) відтворення добової ЕКГ;

2) аналіз добової ЕКГ;

3) різні форми подання і документації добової ЕКГ;

4) різні форми подання і документації результатів аналізу ЕКГ.

Ілюстративно-документальні функції реалізуються за допомогою так званих периферійних приладів: моніторів, принтерів тощо.

На сьогодні використовують різні способи проведення аналізу ЕКГ:

1) автоматичний аналіз — використання відповідної програми, що самостійно, без участі оператора, визначає зміни ЕКГ і проводить оцінку порушень ритму;

2) ретроспективний аналіз — зміни ЕКГ визначаються автоматично і на першому етапі аналізу контролюються та коригуються оператором, після чого відбувається новий аналіз запису;

3) проспективний аналіз — під час аналізу комп'ютер показує біжучу ЕКГ, яку оператор може підтвердити або спростувати.

Остаточна достовірна оцінка порушень ритму не має спиратися лише на результати автоматичного аналізу.

ВСТАНОВЛЕННЯ РЕЄСТРАТОРА ТА ІНСТРУКТАЖ ПАЦІЄНТА

Для місця накладання електродів обирається ділянка грудної клітки з найменшою рухливістю і невеликою кількістю підшкірної жирової клітковини і малою товщиною м'язів. Перед накладанням реєстратора за необхідності слід поголити використовувану ділянку шкіри. Електроди необхідно протерти 99% ізопропанолом або ацетоном (не рекомендується використовувати спирт), а потім провести обробку шкіри. Ця операція виконується за допомогою абразивної пасти. Електроди необхідно приклеїти способом, що гарантує їх хороше прилягання і не виключає видавлювання маси електродного гелю з губки, розташованої між шкірою та металевою частиною електрода. Накладають електроди в місцях, де немає великих груп м'язів, щоб уникнути деформації сигналу під час звичайної активності пацієнта, скорочення м'язів, дихальних рухів.

При холтерівському моніторуванні найчастіше використовують модифіковані грудні відведення CS-1 і CM-5. Запис, зареєстрований у відведенні CM-5 (негативний електрод у правій підключичній ділянці, позитивний — у положенні V_5), приблизно відповідає звичайній ЕКГ у відведенні V_5, іноді також — у II стандартному відведенні. У цьому відведенні найкраще видно зубець *R*, що в нормі вищий, ніж зубець *T*. Таким чином, у цьому відведенні найкраще аналізувати порушення серцевого ритму. У відведенні CM-5 також добре видно зміни сегмента *ST*, що відображає процеси реполяризації в передньобоковій стінці ЛШ. Відведення CS-1 (негативний електрод у лівій підключичній ділянці, позитивний — у положенні V_1) відповідає відведенню V_1. У цьому відведенні добре видно зубець *P*, що має ключове значення для діагностики суправентрикулярних порушень ритму, а також для аналізу порушень AV- і внутрішньошлуночкової провідності. Приклад розміщення електродів на грудній клітці пацієнта наведено на рис. 3.1.

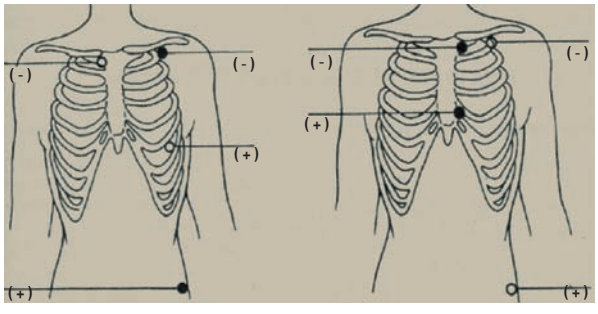


Рис. 3.1. *Розміщення електродів CM-5 і CS-1*

Звичайно для діагностики порушень ритму досить двох відведень, осі яких перетинаються під прямим або близьким до нього кутом. Водночас для діагностики ішемії міокарда необхідно використати не менше трьох відведень, які могли б якомога повніше відображати перебіг процесів реполяризації у всіх стінках міокарда ЛШ.

Місця накладання електродів наведені в табл. 3.1.

До наклеєних електродів слід підключити потрібні проводи відповідних кольорів. Потім необхідно прикріпити проводи до грудної клітки пластиром. Дистальні кінці проводів вставляють у рознімання на головному кабелі, що, у свою чергу, приєднують до реєстратора. Останній розміщений у футлярі, закріпленому на поясі пацієнта.

З метою зіставлення зареєстрованого запису ЕКГ і дій, які виконувалися пацієнтом під час дослідження, а також зміни самопочуття, кожен

хворий веде під час холтерівського моніторування так званий щоденник пацієнта.

Щоденник пацієнта

У щоденнику необхідно відображати:

1. Рід занять (сон, лікування, прогулянка, прийом їжі, водіння автомобіля, фізичне навантаження, психоемоційний стрес тощо).

2. Симптоми захворювання (біль, відчуття поколювання, тиску, ядуха, серцебиття, запаморочення, загальне нездужання, слабкість).

3. Застосування лікарських засобів (назва препарату і час прийому).

4. Зазначати час початку і закінчення різного роду діяльності, появи і зникнення симптомів.

Пацієнти з болем у ділянці грудної клітки мають звертати увагу на такі моменти:

1. Характер болю: тупий, біль, що давить, колючий.

2. Біль з'явився під час відпочинку, навантаження, емоцій, вночі.

3. Біль зник самостійно (зазначити час).

4. Біль зник після припинення навантаження (час).

5. Біль зник після прийому препаратів (час).

6. Інші причини.

На початку кожного дослідження пацієнту необхідно ознайомитися з такою інформацією:

1. Час звернення до лабораторії з метою зняття реєструвального пристрою.

2. Правила заповнення щоденника пацієнта і показання до використання кнопкового сигналізатора.

3. Заборона на проведення водних гігієнічних процедур на період дослідження.

4. Заборона на використання електричних подушок і покривал.

5. Заборона маніпуляцій з реєстратором.

6. Обов'язковий контроль за станом електродів і проводів та усунення дефекту у разі відклеювання електродів або від'єднання проводів.

АРТЕФАКТИ ЕКГ ПРИ МОНІТОРУВАННІ

ЕКГ-крива достовірно відображає біоелектричну активність серця. Не всі явища, які можуть спостерігатися при відтворенні холтерівського запису, є результатом біоелектричної активності серця; частина з них, що несуть помилкову інформацію, називається артефактами.

Найчастішими причинами артефактів є:

1. Погана підготовка шкіри обстежуваного.

2. Так званий сухий електрод (самостійне висихання гелю, яким насичена губка, що утворює контакт шкіри з металом або висихання гелю у процесі накладання електрода).

3. Поганий контакт між компонентами електричного ланцюга: шкіра обстежуваного — електрод — проведення — головний кабель — реєстратор.

4. Порушення проведення у проводі чи в головному кабелі.

5. Брудні або зношені голівки.

6. Погана якість магнітної стрічки.

7. Погане розмагнічування стрічки.

8. Несправне джерело струму.

9. Несправний реєстратор.

Для запобігання появи артефактів необхідно дотримуватися таких умов:

1. Правильне виконання методики накладання електродів.

2. Відповідна підготовка шкіри перед накладанням електродів.

3. Використання лише рекомендованих електродів.

4. Проведення контролю опору на полюсах 2-полюсних електродів.

5. Використання екранованих проводів і кабелів та їх надійне з'єднання.

6. Контроль надійності з'єднання системи відведень.

7. Прикріплення реєструвальної системи способом, що максимально виключає можливість натягання електродів, яке виникає під час дослідження.

8. Контроль якості зображення ЕКГ на моніторі перед проведенням дослідження.

9. Використання для запису лише спеціальних, рекомендованих виробником устаткування магнітних стрічок (при експлуатації систем, що потребують їх використання).

10. Якісне розмагнічування стрічок, використаних у попередніх дослідженнях.

11. Очищення голівки реєстратора безпосередньо перед кожним дослідженням, а голівки системи аналізу — щодня після виконання аналізу холтерівського запису.

12. Використання спеціальних джерел електроживлення, рекомендованих виробником.

13. Контроль напруги у джерелі струму перед кожним дослідженням.

14. Ознайомлення хворого з методикою дослідження, його метою та основними умовами.

РИТМ СЕРЦЯ ЗДОРОВОЇ ЛЮДИНИ

Холтерівське моніторування ЕКГ зробило революцію в оцінці фізіологічного діапазону порушень ритму і провідності. Виявилося, що межі норми роз-

Таблиця 3.1

Місця накладання електродів при проведенні холтерівського моніторування ЕКГ

Відведення	Електрод «–»	Електрод «+»	Резюме
CS-1	Ліва підключична ділянка по передній пахвовій лінії	Положення V_1	Більш чітка візуалізація зубця *P*; нагадує запис стандартної ЕКГ у відведенні V_1 і використовується для аналізу порушень ритму і провідності
CS-2	Як вищеописано	Позиція V_2	Відповідає відведенню V_2 стандартної ЕКГ і використовується для діагностики ішемії міокарда передньої стінки ЛШ
CS-2	Ліва підключична ділянка на відстані приблизно $^1/_3$ ключиці від грудини	Позиція V_2	Використовується для оцінки функції двокамерного електрокардіостимулятора
CS-3	Ліва підключична ділянка по передній пахвовій лінії	Позиція V_3	Відповідає відведенню V_4 стандартної ЕКГ та використовується для діагностики ішемії міокарда передньої стінки ЛШ
CM-5	Рукоятка груднини справа	Позиція V_5	Відповідає відведенням II і V_5 стандартної ЕКГ та використовується для діагностики ішемії міокарда нижньої (задньої) стінки ЛШ
IS	Ліва підключична ділянка	Лівий кульшовий суглоб	Відповідає III відведенню стандартної ЕКГ та використовується для діагностики ішемії міокарда нижньої (задньої) стінки ЛШ
За Johnson	Паравертебральна ділянка, грудні хребці VI–VII	Позиція V_1 або V_2	Відповідає III відведенню стандартної ЕКГ та використовується для діагностики ішемії міокарда нижньої (задньої) стінки ЛШ
S1	Рукоятка груднини справа	Позиція V_6	Використовується для діагностики ішемії міокарда задньобазальних ділянок ЛШ (за Слапаком — S_1)
S2	Рукоятка груднини зліва	Позиція V_6	Використовується для діагностики ішемії міокарда задньобазальних відділів ЛШ (за Слапаком — S_2)
S3	Ліва підключична ділянка	Позиція V_6	Використовується для діагностики ішемії задньобазальних відділів міокарда ЛШ (за Слапаком — S_3)
CS-4	Ліва підключична ділянка	Ліва середньоключична лінія, IV міжребер'я	Відповідає відведенню V_4 стандартної ЕКГ (відведення за Небом) та використовується для діагностики ішемії міокарда верхівки серця
CM-4	Рукоятка груднини справа	Позиція V_6	Відповідає відведенню II стандартної ЕКГ (відведення за Небом) та використовується для діагностики ішемії міокарда передньої стінки ЛШ
Y	Ліва парастернальна лінія, друге міжребер'я	В ділянці мечоподібного відростка	Використовується для діагностики ішемії міокарда задньої частини міжшлуночкової перегородки

різняються залежно від віку, статі, ступеня фізичної та психічної активності обстежуваного. Підсумовуючи висновки різних публікацій, присвячених цьому питанню для різних періодів життя людини, визначимо характерні вікові риси серцевого ритму:

- діти грудного віку: дисфункція синусного вузла;
- діти шкільного віку: AV-блокада;
- особи молодого віку: брадикардія;
- дорослі особи віком молодше 60 років: поодинокі шлуночкові екстрасистоли;
- особи віком старше 60 років: шлуночкова екстрасистолія.

Мінімальна частота синусового ритму протягом доби, частіше під час сну, відзначається у школярів та в юнацькому віці, потім поступово з віком підвищується. Максимальна ЧСС протягом доби у дітей грудного віку досягає 220 уд./хв, у 13-річних дітей — 200 уд./хв, у дорослих вона знижується. Незначно виражена дисфункція синусного вузла при проведенні холтерівського моніторування виявляється практично у всіх здорових пацієнтів. Частіше це спостерігається під час сну у фазу швидких рухів очних яблук.

AV-блокаду I–II ступеня типу Самойлова — Венкебаха досить часто відзначають у дітей, під-

літків і спортсменів короткими періодами в денний час під час відпочинку та у період нічного сну. Суправентрикулярну екстрасистолію виявляють приблизно у $^3/_4$ здорових людей: у дітей — у 13% випадків, у осіб молодого віку — 60%, осіб віком старше 60 років — у 90–100% випадків, і практично у всіх пацієнтів віком понад 80 років. У осіб віком старше 80 років без захворювань серця при холтерівському моніторуванні ЕКГ епізоди суправентрикулярної тахікардії реєструють у кожного 3-го хворого.

Виявляємість шлуночкової екстрасистолії у здорових осіб за даними різних авторів коливається від 40 до 80%. У дітей та осіб віком молодше 20 років поодинокі шлуночкові екстрасистоли реєструються приблизно в $^1/_4$ досліджень, з віком частота реєстрації шлуночкової екстрасистолії та загальна їх кількість протягом доби збільшується. У міру старіння організму підвищується частота виявлення складніших шлуночкових аритмій: поліморфних і парних шлуночкових екстрасистол. За даними літератури не підтверджується залежність частоти виявлення шлуночкових порушень ритму від тютюнопаління, фізичної активності.

Порушення ритму, що реєструють у здорових осіб при холтерівському моніторуванні ЕКГ, наведені в табл. 3.2.

ОЦІНКА СИНУСОВОГО РИТМУ

Умовою розпізнавання синусового ритму на ЕКГ, зареєстрованій при проведенні холтерівського моніторування, є наявність позитивних зубців *P*. Зміни амплітуди зубців *P*, що часто виявляють на холтерівському записі, є переважно вираженням дихальних або позиційних змін ЕКГ, але можуть бути також ознакою міграції водія ритму по передсердях. Якщо зміни амплітуди зубця *P* супроводжуються змінами амплітуди інших морфологічних елементів ЕКГ, слід враховувати можливість дихальних або позиційних впливів. Якщо зміни амплітуди зубців *P* відбуваються ізольовано, це може свідчити про міграцію водія ритму по передсердях.

Синусова тахікардія

Синусова тахікардія — прискорення синусового ритму протягом доби залежно від природної активності людини. У здорових осіб під час значного фізичного навантаження ЧСС може досягати 180 уд./хв. Фізичне чи психоемоційне навантаження зазвичай викликає поступове прискорення синусового ритму. Раптове, як правило, не пов'язане з фізичним чи психоемоційним напруженням, підвищення частоти синусового ритму до 120, а іноді до 200 уд./хв, слід розцінювати як пароксизм синусової тахікардії. Характерною рисою цієї форми порушення синусового ритму є несподіваний початок і несподіване закінчення при ідентичності форми зубців *P* під час нападу тахікардії та під час основного синусового ритму. Пароксизмальна синусова тахікардія спостерігається переважно у людей середнього і старшого віку, зазвичай при органічних захворюваннях серця.

Синусова брадикардія

Хоча немає конкретної нижньої межі ЧСС при нормальному синусовому ритмі, проте у дорослих пацієнтів уповільнення ЧСС до рівня <50 уд./хв в активний період і <40 уд./хв під час сну вказує на пригнічення функції синусного вузла, пов'язане з гіперваготонією чи органічним ураженням його анатомічної структури. ЕКГ-картина синусової брадикардії може бути зумовлена синоаурикулярною блокадою II ступеня з частотою проведення імпульсів 2:1. Діагностика синоаурикулярної блокади в цьому разі ґрунтується на раптовому зниженні в 2 рази ЧСС під час виникнення блокади і раптовому 2-разовому підвищенні ЧСС після зникнення блокади.

Критерії діагностики дисфункції синусного вузла

1. Постійна синусова брадикардія: протягом всього 24-годинного періоду моніторування ЕКГ ЧСС не перевищує 50 уд./хв.

2. Синусові паузи досягають 3–6 с.

3. Тривалі чи інтермітуючі періоди відмови синусного вузла із заміщаючими ритмами AV-вузла.

4. Документований синдром тахібрадикардії, особливо з відновленням рідкого синусового ритму після припинення суправентрикулярної тахікардії.

Існують певні складності в диференційній діагностиці органічного ураження синусного вузла та вегетативної дисфункції синусного вузла внаслідок підвищення тонусу блукаючого нерва чи зниження тонусу симпатичного нерва. Вегетативна дисфункція синусного вузла може бути крайнім проявом підвищеного тонусу блукаючого нерва у осіб молодого віку, особливо у спортсменів. Відмінною рисою синусової брадикардії внаслідок підвищення тонусу блукаючого нерва є наявність синусової аритмії на вдиху, коли зменшується інтервал *R–R* і збільшується тривалість інтервалу *P–Q*. При ураженні синусного вузла вдих не впливає на частоту ритму. Важливе значення в діагностиці має вивчення циркадного ритму. Відношення ЧСС день/ніч при синусовій брадикардії, викликаній підвищенням то-

нусу блукаючого нерва, становить >1,0, а у хворих із синдромом слабкості синусного вузла <1,0. Також для діагностики синдрому слабкості синусного вузла використовують показники варіабельності серцевого ритму: SDNN, SDANN, SDNNind., яка при цій патології знижена (детальна інформація про ці показники наведена в главі 4 секції 5).

Синусова аритмія

Нерегулярність синусового ритму з укороченням або подовженням інтервалів *P–P* хоча б на 10% відносно часу попереднього циклу спостерігається у всіх пацієнтів, які пройшли обстеження. Зміна тривалості інтервалів *P–P* у межах від 50 до 100% часто з'являється під час сну у молодих пацієнтів, значно рідше — в середньому та старшому віці. Для лікаря, який оцінює холтерівський запис, синусова аритмія з великими коливаннями тривалості окремих інтервалів *P–P* становить складність при диференційній діагностиці з короткочасною відмовою синусного вузла. Якщо на фоні синусового ритму з тривалістю основного циклу, наприклад 0,75 с, виникає пауза 1,7 с між черговими зубцями *P*, то відповідно до критеріїв, що використовуються у стандартній ЕКГ, діагностується відмова синусного вузла, оскільки: 1) зубець *P* синусового походження не зареєстрований у період більший, ніж 2 інтервали *P–P* основного ритму; 2) пауза не була кратною тривалості основного циклу. Проте, якщо для синусового ритму в цьому дослідженні характерні значні коливання тривалості інтервалу *P–P*, то синусова аритмія діагностується навіть тоді, коли з'являються періоди подовження чи укорочення основного циклу серця більше ніж на 100% тривалості попереднього циклу.

Синоаурикулярна блокада

Синоаурикулярна блокада характеризується двома типами на ЕКГ: за типом Мобітц I і Мобітц II. При проведенні холтерівського моніторування найбільша складність полягає в діагностиці синоаурикулярної блокади з періодами Венкебаха. ЕКГ-картина синоаурикулярної блокади II ступеня з періодами Венкебаха залежить від співвідношення кількості проведених до передсердь синусових імпульсів щодо заблокованих синусових імпульсів. ЕКГ-картина синоаурикулярної блокади з періодами Венкебаха має відповідати трьом основним критеріям:

1) поступове зменшення тривалості інтервалів *P–P* перед випаданням комплексу *P–QRS–T*, аналогічне поступовому зменшенню тривалості інтервалів *R–R* у класичних періодах Венкебаха в AV-вузлі;

2) тривалість інтервалу з випаданням комплексу *P–QRS–T* коротша, ніж тривалість двох інтервалів *P–P* основного ритму;

Таблиця 3.2

Порушення ритму, що реєструються у здорових осіб при проведенні холтерівського моніторування ЕКГ

Порушення ритму	Діти	Особи молодого віку	Дорослі, років		
			31–40	41–60	>60
Нічна брадикардія з ЧСС ⩽40 уд./хв	+	+	+		
Нічна брадикардія з ЧСС 30–40 уд./хв	+	+	–	–	–
Синусова аритмія	+++	++	+	+	+
AV-блокада I ступеня	+	+	+	+	–
AV-блокада II ступеня за типом Венкебаха*	+	+	–	–	–
Паузи між					
R–R>2 с*	+	+	+	+	+
R–R>3 с*	+	+	–	–	–
Шлуночкова екстрасистолія:					
10–50 екстрасистол за 24 год	+	+	+	+	+
50–100 екстрасистол за 24 год	–	–	+	+	+
100–500 екстрасистол за 24 год	–	–	–	–	+
Поліморфні	–	+	+	+	+
Парні	–	–	–	–	+
Суправентрикулярна екстрасистолія:					
50–100 екстрасистол за 24 год	–	–	–	+	+
100–1000 екстрасистол за 24 год	–	–	–	–	+
Надшлуночкова тахіаритмія	–	–	–	–	+

+Симптом може виникати у здорових осіб; ++симптом досить часто виявляють у здорових осіб; +++симптом виникає практично у всіх здорових осіб; – у здорових осіб не виявляють; *в основному під час сну. Прогностичне значення цих аритмій залежить від виду і ступеня вираженості.

3) тривалість інтервалу *P–P* після періодів Венкебаха більша, ніж тривалість інтервалу *P–P* перед випаданням комплексу *P–QRS–T*.

При оцінці холтерівського запису найбільші діагностичні сумніви викликають поодинокі цикли періодів Венкебаха, що з'являються спорадично протягом доби, зазвичай у нічний час.

ПОРУШЕННЯ AV-ПРОВІДНОСТІ

Відображенням AV-провідності на ЕКГ є інтервал *P–Q*. У дорослих пацієнтів у нормі час проведення імпульсу через праве передсердя, AV-вузол, пучок Гіса та волокна Пуркіньє перебуває в межах 0,12–0,20 с, а у осіб віком старше 50 років — в межах 0,12–0,23 с. Раптове подовження інтервалу *P–Q* більше ніж на 0,04 мс щодо тривалості попереднього інтервалу *P–Q* може бути розцінене як поява порушення AV-провідності, навіть якщо величина інтервалу *P–Q* при цьому не перевищує верхньої межі норми. Принципи діагностики AV-блокади всіх ступенів такі ж, як при звичайній ЕКГ.

Синдром передчасного збудження шлуночків

Укорочений, <0,12 с, інтервал *P–Q* у поєднанні з Δ-хвилею і розширенням комплексу *QRS* є однією з характерних рис синдрому передчасного збудження шлуночків. Реєстрація під час холтерівського моніторування періодичного скорочення інтервалу *P–Q* <0,12 с може бути проявом:

1) інтермітуючого синдрому передчасного збудження шлуночків з періодичною блокадою додаткового шляху проведення;

2) підвищення тонусу симпатичного відділу вегетативної нервової системи і прискорення ритму серця під час фізичного та емоційного навантаження;

3) AV-дисоціації; при однаковій частоті обох інтермітуючих ритмів комплекс *QRS* ектопічного ритму може реєструватися безпосередньо після зубця *P* синусового походження;

4) зміни водія ритму; зубець *P* ектопічного ритму може бути позитивним у відведенні СМ-5; незначні зміни форми зубця *P* можуть не враховуватися і бути розцінені як позиційні.

СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНІ АРИТМІЇ

При холтерівському моніторуванні наявність суправентрикулярних аритмій оцінюється за:

1) кількістю і часом виникнення епізодів серцебиття, ймовірно пов'язаних із суправентрикулярною аритмією;

2) характеристикою аритмії;

3) функцією синусного вузла;

4) зв'язком тахікардії з фізичною активністю;

5) ефективністю терапевтичних або хірургічних методів лікування;

6) AV-провідністю.

Передсердна екстрасистолія

У разі реєстрації передсердних екстрасистол необхідно звернути увагу на морфологію зубця *P*, що відрізняється від синусового *P*. За зубцем *P* передсердної екстрасистоли реєструється комплекс *QRS*, схожий на комплекс при синусовому ритмі з нормальним проведенням. Іноді складно розрізнити зубець *P* передсердної екстрасистоли, оскільки він «захований» у попередньому зубці *T*. Інтервал *P–R* передсердної екстрасистоли >0,11 с. Іноді зубець *P* не проводиться, що супроводжується паузою. Блоковані передсердні екстрасистоли — це найбільш часта причина пауз. Якщо зубець *P* предсердних екстрасистол відокремити не вдається, ритм може бути прийнятий за синусову брадикардію.

Передсердна тахікардія

При характеристиці надшлуночкових аритмій варто враховувати декілька факторів, що характеризують аритмію. Насамперед, необхідно охарактеризувати стійкість тахікардії. Пароксизмом тахікардії прийнято вважати ⩾5 послідовних надшлуночкових комплексів з ЧСС ⩾100 уд./хв. Серед надшлуночкових тахікардій прийнято виділяти пароксизмальну передсердну, що, як правило, характеризується нормальною AV-провідністю. Проте можлива пароксизмальна передсердна тахікардія з AV-блокадою I–II ступеня. Серед пароксизмальних форм передсердної тахікардії виявляють атипові форми, наприклад екстрасистолічну форму Gallavardin. Ця форма відрізняється від класичної оборотно-рецидивуючим характером.

При аналізі тахікардії слід зазначити її тривалість, загальну кількість пароксизмів, аберантність шлуночкових комплексів і, за можливістю, циркадний характер аритмії.

Критерії діагностики тріпотіння передсердь

Це організований, регулярний, швидкий ритм передсердь (близько 300 уд./хв при типовій формі). Хвилі f, що вказують на тріпотіння, швидкі та регулярні й мають характерну конфігурацію у вигляді пилки. Частота таких зубців у типових випадках становить ⩽200 уд./хв, особливо при застосуванні антиаритмічної терапії. При типовому тріпотінні з частотою 300 уд./хв одна із двох хвиль f звичайно блокується в ділянці AV-з'єднання, що призводить до виникнення регулярного ритму шлуночків у межах 150 уд./хв. Може також існувати більш високий ступінь блокади: 4:1; 6:1; 8:1 і вище, особливо при прийомі препаратів, що сповільнюють AV-провідність. Конфігурація комплексу *QRS* зазвичай така ж, як і при основному ритмі. Якщо шлуночковий комплекс широкий, то це відбувається внаслідок аберантної провідності.

Критерії діагностики фібриляції передсердь

Діагностика фібриляції передсердь за допомогою методу холтерівського моніторування ґрунтується на сукупності ряду критеріїв ЕКГ:

1) відсутність зубців *P*, які замінені численними f-хвилями різної амплітуди та конфігурації з частотою 400–700 уд./хв (рис. 3.2);

2) різна тривалість інтервалів *R–R*;

3) комплекси *QRS* часто неоднакові за амплітудою;

4) ЧСС зазвичай становить 100–180 уд./хв, але може досягати ⩾200 уд./хв. При ЧСС >210 уд./ хв і наявності комплексів *QRS* ⩾0,12 с імовірно наявність WPW-синдрому.

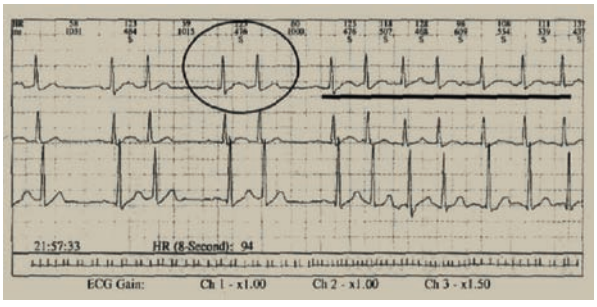


Рис. 3.2. *Передсердна екстрасистолія та пароксизм фібриляції передсердь*

Постійна форма фібриляції передсердь

Більшості хворих із постійною формою фібриляції передсердь необхідне зниження частоти шлуночкових скорочень. Оптимальною є частота шлуночкових скорочень 60–80 уд./хв; проте на практиці у більшості пацієнтів зниження частоти шлуночкових скорочень у стані спокою <80 уд./хв виявляється недостатнім і навіть супроводжується погіршенням стану гемодинаміки.

Частота шлуночкових скорочень у хворих із фібриляцією передсердь розглядається як контрольована, коли:

1) середня частота шлуночкових скорочень у спокої не перевищує 80–90 уд./хв;

2) під час субмаксимального навантаження — 120 уд./хв;

3) при проведенні холтерівського моніторування ЕКГ середня частота шлуночкових скорочень протягом доби не більше 80 уд./хв;

4) немає епізодів, коли протягом 1 год середня частота шлуночкових скорочень перевищує 100 уд./хв.

Критерії проаритмогенних ефектів антиаритмічних препаратів при лікуванні надшлуночкових аритмій за даними холтерівського моніторування ЕКГ:

1. При лікуванні пацієнтів з фібриляцією передсердь відновлення аритмії у вигляді тріпотіння передсердь з проведенням на шлуночки 1:1.

2. Двонаправлена тахікардія за типом «Torsade de pointes».

3. Поява чи посилення наявної дисфункції синусного вузла.

4. Поява чи підвищення ступеня AV-блокади.

5. Розвиток внутрішньошлуночкових блокад.

6. Збільшення кількості епізодів пароксизмів суправентрикулярної тахікардії, фібриляції передсердь, передсердної екстрасистолії.

ДІАГНОСТИКА ПЕРЕДЧАСНИХ ДЕФОРМОВАНИХ КОМПЛЕКСІВ *QRS*

Деформація комплексу *QRS* може бути зумовлена трьома основними причинами:

1) передчасна деполяризація шлуночків імпульсом із центра, розміщеного у провідній системі чи в міокарді шлуночків;

2) аберація порушення внутрішньошлуночкової провідності при суправентрикулярних екстрасистолах;

3) передчасна деполяризація шлуночків у разі минущого синдрому передзбудження, що проявляється лише в передсердних екстрасистолах або поодиноких комплексах синусового ритму.

Головною проблемою диференційної діагностики деформованих комплексів *QRS* є диференціювання суправентрикулярних екстрасистол з аберацією проведення від шлуночкових екстрасистол. Критерієм розпізнавання екстрасистол надшлуночкового походження є наявність зубця *P* перед деформованим комплексом *QRS*. Якщо передчасний зубець *P* важко розпізнати на відрізку *TP*, то його варто шукати в зубці *T* попереднього серцевого скорочення. Деформація зубця *T* у вигляді його розширення, нерівномірності чи загострення з одночасним збільшенням амплітуди дозволяє розпізнати зубець *P*, що накладається на зубець *T*.

Якщо перед деформованим комплексом *QRS* не реєструється передчасний зубець *P*, то його слід віднести до шлуночкових екстрасистол. Проте у цьому разі не можна виключити аберацію проведення екстрасистоли з AV-з'єднання з невидимим зубцем *P*, прихованому в комплексі *QRS*. У диференційній діагностиці має значення оцінка запису в різний час доби. Зубці *P*, приховані в комплексах *QRS*, можуть бути невидимими протягом дня і при цьому можуть з'являтися вночі у зв'язку із пригнічувальним впливом парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи на проведення в AV-вузлі. При диференціації шлуночкових екстрасистол із суправентрикулярними діагностичне значення має оцінка залежності між ступенем деформації передчасних комплексів *QRS* та їх інтервалом

зчеплення з попереднім комплексом синусового ритму. Аберація деформованого комплексу *QRS* зменшується одночасно із збільшенням інтервалу зчеплення, але періодично, при досить значній величині інтервалу зчеплення, з'являються екстрасистоли з недеформованим комплексом *QRS*. Водночас форма шлуночкових екстрасистол не залежить від величини інтервалу зчеплення і широкі деформовані комплекси *QRS* з'являються навіть при дуже великому інтервалі зчеплення (пізні шлуночкові екстрасистоли) (рис. 3.3).

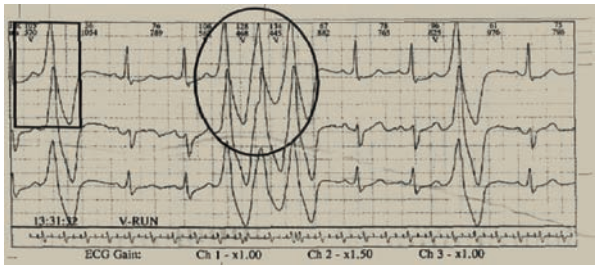


Рис. 3.3. *Шлуночкова екстрасистолія та пробіжки шлуночкової тахікардії при холтерівському моніторуванні*

Класифікація шлуночкових екстрасистол

При інтерпретації результатів холтерівського моніторування під загальною назвою «шлуночкові аритмії високих градацій» розуміють:

1) поодинокі екстрасистоли;
2) політопні екстрасистоли;
3) екстрасистоли за типом «*R* на *T*»;
4) ⩾2 послідовних шлуночкових екстрасистол.

Реєстрація ⩾3 послідовних шлуночкових екстрасистол з частотою ритму >100 уд./хв, що зникають самостійно за <30 с описується як «нестійка шлуночкова тахікардія». Шлуночковий ритм із частотою >100 уд./хв, що зберігається >30 с, називається стійкою шлуночковою тахікардією.

При інтерпретації результатів холтерівського моніторування зазвичай використовують класифікацію шлуночкових екстрасистол, запропоновану Lown і Wolff, яку раніше рекомендували для оцінки ступеня ризику раптової коронарної смерті у пацієнтів із гострим ІМ. Класифікація наведена в табл. 3.3.

Парасистолічний ритм

Парасистолічний, або подвійний, ритм позначає аритмію, що виникає за рахунок співіснування в міокарді хоча б двох незалежних водіїв ритму. На стандартних ЕКГ, зареєстрованих за досить короткий проміжок часу, розпізнається зазвичай лише класична форма шлуночкової парасистолії. Вона характеризується постійною активністю парасистолічного центру без блокади виходу. Якщо ритм парасистолічного центру більш повільний, ніж синусовий ритм, то на ЕКГ можна розпізнати класичні критерії парасистолії:

1) комплекс *QRS* шлуночкової екстрасистолії розширений і деформований;
2) періодично реєструються комплекси, що зливаються;
3) екстрасистоли характеризуються непостійним інтервалом зчеплення з комплексом основного ритму;
4) довгі проміжки між двома послідовними екстрасистолами кратні найкоротшому проміжку між ними.

Якщо ритм парасистолічного центра швидший, ніж синусовий ритм, то розпізнавання парасистолії можливе тоді, коли деполяризація шлуночків синусового походження, що періодично виникає, не впливає на парасистолічний центр.

Таблиця 3.3

Класифікація шлуночкових екстрасистол за Lown і Wolff

Клас	Морфологічний опис
0	Без екстрасистол
1	<30 екстрасистол протягом 1 год*
2	⩾30 екстрасистол протягом 1 год
3	Політопні екстрасистоли
4а	Парні екстрасистоли
4в	⩾3 послідовні екстрасистоли
5	Екстрасистоли типу «*R* на *T*»

*Кількість екстрасистол <30 протягом 1 год дає підставу для розподілу на 1-й і 2-й класи і стосується частоти реєстрації екстрасистол у критичні години, а не середнього значення реєстрації екстрасистол протягом 1 год, розрахованого за даними всього добового моніторування.

ОЦІНКА ФУНКЦІЇ КАРДІОСТИМУЛЯТОРА

Для проведення оцінки функції кардіостимулятора необхідне створення технічних можливостей реєстрації та відтворення на ЕКГ екстрастимулу, що характеризується коротким періодом дії (0,25–1 мс) і малою, у разі двополюсних приладів, амплітудою. Використання системи запису на магнітну стрічку за багатьма параметрами виявилося неефективним.

Тепер можливість точної оцінки функції кардіостимулятора забезпечується завдяки використанню реєстраторів із цифровим аналізом імпульсів. У спеціальних типах реєстраторів, обладнаних так званими детекторами імпульсів стимулятора, ці імпульси постійно реєструються і описуються за тимчасовими параметрами. Одночасно описуються тимчасові залежності між імпульсами стимуляторів і зубцями *R*. У результаті оцінюється тривалість послідовних інтерва-

лів *R*–*R*, *R* — імпульс стимулятора, імпульс стимулятора — імпульс стимулятора. У стаціонарному апараті обов'язково є функція оцінки вірогідності певних зразків імпульсів стимулятора і після корекції — нового аналізу даних. Кінцеві результати, зображені у графічному і статистичному вигляді, відображають значення і частоту вищенаведених інтервалів. Аналіз результатів дозволяє виявити деякі порушення в роботі стимулятора. Відсутність імпульсів стимулятора за заданою програмою більше максимально припустимої перерви (FTP — failure to pace) призводить до подовження інтервалу *R*–*R* більше запрограмованих значень. Порушення керування (FTS — failure to sense), тобто відсутність «чутливості» до імпульсів кардіостимулятора чи імпульсів серця знаходить своє відображення у значенні інтервалів *R* — імпульс стимулятора чи скороченні подовження до межі. Неефективна стимуляція (FTC — failure to capture) відображається в гістограмі імпульсів стимулятора. Межі значень оцінюваних інтервалів зазвичай встановлюються автоматично для стандартного стимулятора типу VVI, але можуть бути й вільно модифікованими. Дані, представлені графічно і статистично, потребують зіставлення з картиною ЕКГ.

Холтерівська техніка, що дозволяє оцінити функції стимулятора, істотно підвищує можливості виявлення порушень роботи стимулятора при короткочасному характері цих порушень.

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ Й БЕЗПЕКИ АНТИАРИТМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ МЕТОДОМ ХОЛТЕРІВСЬКОГО МОНІТОРУВАННЯ

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ АНТИАРИТМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ

Порівняння результатів двох досліджень, з яких одне виконано до, а друге — після застосування антиаритмічних препаратів, дозволяє оцінити ефективність терапії, виявити проаритмогенні ефекти лікарських засобів. Проте слід зазначити, що порівняльна оцінка результатів моніторування утруднена у зв'язку з проявами індивідуальної варіабельності частоти шлуночкових порушень серцевого ритму.

Найбільш обґрунтовані критерії ефективності лікування шлуночкових аритмій запропоновані Gieca і співавторами. Згідно з цими критеріями ефективною антиаритмічна терапія вважається лише тоді, коли виконана кожна з нижченаведених умов:

1) зменшення кількості шлуночкових екстрасистол більше ніж на 75%;

2) зменшення кількості парних екстрасистол і екстрасистол типу «*R* на *T*» більше ніж на 90%;

3) при поліморфності екстрасистол зменшення кількості мономорфологічних типів максимально до 2;

4) повна відсутність епізодів шлуночкової тахікардії.

З урахуванням впливу часу на варіабельність добової кількості шлуночкових екстрасистол при холтерівському дослідженні розроблені критерії оцінки ефективності антиаритмічної терапії для різних проміжків часу (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Критерії оцінки ефективності антиаритмічної терапії залежно від періоду між двома дослідженнями

Період, днів	Зменшення кількості екстрасистол, %		
	взагалі	парних	>3 підряд
1–7	63	90	95
8–90	79	94	98
91–365	92	98	98
>365	98	99	99

Холтерівська оцінка ефективності антиаритмічної терапії має обмеження. Її не проводять у пацієнтів із пароксизмами стійкої шлуночкової тахікардії в анамнезі, у яких кількість шлуночкових екстрасистол <60 протягом 24 год. У такій ситуації результат лікування можна оцінити за допомогою інвазивної стимуляції шлуночків, виконаної до і після застосування лікарських засобів. Отримані іншими методами дані про успішну терапію, що відповідають всім вищенаведеним критеріям, не є однозначними показниками ефективної профілактики стійкої шлуночкової тахікардії й раптової смерті. Класичні приклади цього — результати дослідження CAST, що свідчать про підвищення частоти раптової смерті у пацієнтів, які приймали флекаїнід або енкаїнід, незважаючи на їх достовірну ефективність, підтверджену на основі результатів холтерівського дослідження.

ВИЯВЛЕННЯ ПРОАРИТМОГЕННОЇ ДІЇ АНТИАРИТМІЧНИХ ЗАСОБІВ

Використання будь-якого з антиаритмічних препаратів може викликати посилення активності вже виявленої аритмії чи спровокувати появу нових порушень ритму серця. Про проарит-

могенний вплив щодо шлуночкових порушень ритму можна говорити тоді, коли при холтерівському моніторуванні ЕКГ виявлено:

1) хоча б 4-кратне збільшення загальної добової кількості шлуночкових екстрасистол;

2) хоча б 10-кратне збільшення кількості парних екстрасистол та епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії;

3) поява не зареєстрованої раніше стійкої шлуночкової тахікардії чи нової морфологічної форми стійкої шлуночкової тахікардії.

При виявленні порушень, що відповідають хоча б одному із цих 3 критеріїв, можна говорити про проаритмогенний вплив проведеної терапії. Проаритмогенний вплив одного препарату не означає, що інший препарат, навіть цієї ж групи, може викликати проаритмогенну реакцію. При виявленні проаритмогенного впливу препарату слід враховувати фактори, що спричиняють виникнення проаритмогенної реакції. До провокуючих факторів належать: пароксизми шлуночкової тахікардії чи фібриляція шлуночків в анамнезі, низька ФВ ЛШ, збільшення значення коригованого інтервалу $Q–T$ >0,44 с, застосування в лікуванні серцевих глікозидів.

Частота проявів проаритмогенної реакції, за даними найбільш значних у цій галузі матеріалів Podrid і співавторів, які обстежили >400 пацієнтів, становила в середньому 9% і залежно від групи застосованих препаратів — 6–15%. Частота проявів проаритмогенних реакцій залежно від застосованого препарату наведена в табл. 3.5.

Найчастішою ознакою проаритмогенного впливу у цих пацієнтів були стійка шлуночкова тахікардія чи фібриляція шлуночків (63%). 10-кратне збільшення групових шлуночкових екстрасистол відзначали у 30% випадків, а 4-кратне збільшення загальної кількості шлуночкових екстрасистол — лише у 5%. Виявлення проаритмогенного впливу має важливе значення для прогнозування ризику раптової серцевої смерті при проведенні подальшої терапії іншими антиаритмічними препаратами.

Предиктори проаритмогенної дії для різних класів антиаритмічних препаратів за класифікацією Williams (1970) наведені в табл. 3.6.

ОЦІНКА ІНТЕРВАЛУ $Q–T$ ЯК ПРЕДИКТОРА АРИТМІЙ

Інтервал $Q–T$ відображає тривалість потенціалу дії клітин міокарда (електрична систола міокарда шлуночків). Подовження інтервалу $Q–T$ є незалежним чинником ризику розвитку небезпечних шлуночкових аритмій і раптової кардіальної смерті як при вроджених формах синдрому подовженого інтервалу $Q–T$, так і при багатьох захворюваннях і клінічних станах, які призводять до його подовження. Виділяють такі стани:

• гостре подовження інтервалу $Q–T$ внаслідок:

- отруєння речовинами, що проявляють кардіотоксичну дію і уповільнюють процес реполяризації шлуночків (фосфор, арсен, ртуть, антиаритмічні препарати (хінідин, дизопірамід, прокаїнамід, аміодарон, соталол, аймалін)), психотропними засобами (амітриптилін, хлорпромазин), еритроміцином, ко-тримоксазолом (при внутрішньовенному введенні);

- гостре порушення електролітного балансу (гіпокаліємія, гіпокальціємія, гіпомагніємія) внаслідок застосування діуретиків;

- черепно-мозкова травма;

- гострий ІМ;

- інфекційно-алергічне ураження міокарда;

• хронічне подовження інтервалу $Q–T$ внаслідок:

- захворювань серцево-судинної системи (різні форми ІХС, систолічна АГ, ДКМП і ГКМП, застійна СН, пролапс мітрального клапана, вроджені вади серця);

- патологічних станів, не пов'язаних з первинним ураженням серця (цукровий діабет, ХОХЛ, термінальна стадія ХНН, хвороба Бехчета, нейрогенна анорексія).

Коректне вимірювання цього інтервалу — обов'язковий компонент дослідження, необхідний для встановлення діагнозу, визначення тактики лікування, оцінки ефективності проведеної терапії.

Ще в перших дослідженнях, на початку розвитку електрокардіографії, було відзначено варіабельність інтервалу $Q–T$ залежно від ЧСС і проведено спроби знайти відповідні нормальні значення. Для розрахунку нормальних величин найбільше поширення одержала формула H. Bazett:

$$Q–T_d = k\sqrt{R–R},$$

де k — коефіцієнт, що становить 0,37 для чоловіків і 0,40 — для жінок.

На підставі формули H. Bazett запропоновано обчислювати коригований інтервал $Q–T$ як відношення тривалості інтервалу $Q–T$ (мс) до кореня квадратного величини інтервалу $R–R$ (с):

$$Q–T_k = Q–T_u/\sqrt{R–R},$$

де $Q–T_u$ — вимірюваний інтервал $Q–T$.

Подовженим вважається інтервал $Q–T$, що перевищує нормальну розрахункову величину на 0,03 с, або якщо величина коригованого інтервалу $Q–T$ >0,44 с.

У зв'язку з обмеженою кількістю відведень, постуральних змін, зміщення електродів, арте-

Таблиця 3.5

Частота проявів проаритмогенних реакцій залежно від застосовуваного антиаритмічного препарату

Назва препарату	Частота проявів проаритмогенної дії, %		
	Podrid і співавтори	Velebit і співавтори	Trusz-Gluse і співавтори
Аміодарон	—	—	6
Хінідин	15	13	—
Дизопірамід	16	6	7
Енкаїнід	15	—	—
Флекаїнід	12	—	—
Лоркаїнід	8	—	—
Мексилетин	7	8	6
Прокаїнамід	9	9	—
Пропафенон	8	—	—
Пропранолол	—	15	8
Токаїнід	8	16	—

фактів і маловивченого впливу добових коливань вегетативної регуляції ритму серця на динаміку інтервалу $Q–T$ його оцінка при холтерівському моніторуванні є важчим завданням, ніж на ЕКГ у спокої. Проте багатьма авторами продемонстрована перевага холтерівського моніторування, що пов'язано з можливістю автоматичного аналізу близько 100 тис. інтервалів $R–R$ і $Q–T$. У ряді досліджень продемонстрована висока кореляція між тривалістю інтервалу $Q–T$, вимірюваного одночасно на стандартній ЕКГ і при холтерівському моніторуванні. Так, у роботі J. Christiansen і співавторів вимірювання проводили «вручну» двома незалежними експертами у відведеннях V_1 і V_5 у 14 хворих віком 4–36 років при швидкості запису 25 мм·с$^{-1}$. Всього проаналізовано 100 пар виміряних інтервалів $Q–T$. При порівнянні двох методів виміру, особливо у відведенні V_5, відзначено високу кореляцію — від 0,872 до 0,988.

При аналізі результатів холтерівського моніторування інтервали $Q–T$ максимальний ($Q–T_{max}$), мінімальний ($Q–T_{min}$), коригований ($Q–T_{cor}$) вимірюються в основному у відведенні CM_5. На підставі результатів багатьох досліджень значення цього інтервалу в нормі більше у жінок, ніж у чоловіків.

Крім того, при моніторуванні спостерігається послаблення взаємозв'язку між інтервалами $Q–T$ і $R–R$ у нічний час, що пов'язано із значним впливом коливань вегетативної регуляції серцевого ритму протягом доби. Слід зазначити, що у хворих із трансплантованим серцем і редукуванням вегетативних впливів на серце різниці

Таблиця 3.6

Предиктори виникнення аритмогенної дії антиаритмічних препаратів

Препарати IA і III класу	Препарати IC класу
• Подовжений інтервал $Q–T$ (QTc >460 мс) • Синдром подовженого інтервалу $Q–T$ • Структурні захворювання серця, ГКМП • Дисфункція ЛШ • Гіпокаліємія/гіпомагніємія • Жіноча стать • Дисфункція нирок • Вихідна брадикардія • Швидке підвищення дози препаратів • Застосування препарату (соталол, дофетилід) у високих дозах • Кумуляція препарата • Застосування інших препаратів: - діуретиків - антиаритмічних засобів, що подовжують інтервал $Q–T$ - неантиаритмічних препаратів, що подовжують інтервал $Q–T$ • Аритмогенні ефекти в анамнезі • Значне збільшення тривалості інтервалу Q–T після застосування препарату	• Широкий комплекс QRS (>120 мс) • Шлуночкова тахікардія, асоційована із структурними змінами серця • Дисфункція ЛШ • Висока частота шлуночкових скорочень під час фізичного навантаження внаслідок прискорення проведення через AV-вузол • Швидке підвищення дози • Застосування додаткових препаратів у високих дозах • Засоби з негативним інотропним ефектом • Надмірне (>150%) розширення комплексу QRS

між денною та нічною динамікою інтервалу *Q–T* не виявлено.

Згідно з рекомендаціями Українського товариства кардіологів з профілактики раптової серцевої смерті неінвазивними провісниками тахікардії типу «пірует» внаслідок проаритмогенної дії препаратів є:

1) тривалість інтервалу *Q–T* >600 мс;

2) подовження інтервалу *T–U*, наявність *T* alternans (коливання конфігурації та амплітуди зубця *T*);

3) зміна конфігурації *TU* у постекстрасистолічному комплексі;

4) наявність «маленьких піруетів» (torsade-lets).

Аналіз та врахування особливостей добової динаміки інтервалу *Q–T* при холтерівському моніторуванні ЕКГ значно підвищує частоту виявлення хворих, у яких можливий розвиток загрозливих для життя шлуночкових тахіаритмій і раптової серцевої смерті.

ВИКОРИСТАННЯ ХОЛТЕРІВСЬКОГО МОНІТОРУВАННЯ ЕКГ У ДІАГНОСТИЦІ ІХС

Використання холтерівського моніторування, на думку його автора, надавало додаткові можливості для діагностики ішемії міокарда, що виникає в амбулаторних умовах. Критеріями ішемії були визнані динамічні зміщення сегмента *ST*, що супроводжують стенокардію. Проте дійсне визнання і широке використання у клініці метод холтерівського моніторування одержав через 20 років після публікації робіт D. Tzivoni, S. Stern (1974), а потім S. Schang, C. Pepine (1977). Використовуючи холтерівське моніторування, автори описали феномен безсимптомної міокардіальної ішемії у пацієнтів з ІХС. У хворих із стенокардією і нормальною ЕКГ спокою під час холтерівського моніторування дослідники виявили епізоди депресії сегмента *ST*, причому значна частина з них не супроводжувалася больовим синдромом. Поява названих публікацій викликала дискусію з приводу діагностичної значимості нового методу. Надалі зв'язок змін ЕКГ (депресії сегмента *ST*) з гіпоксією міокарда було доведено цілою серією робіт. Так, S. Galatius-Jensen і співавтори (1995) в 1-й тиждень гострого ІМ досліджували порушення ритму серця і епізоди депресії сегмента *ST* за даними холтерівського моніторування одночасно з проведенням пульсоксиметрії. Виявлено, що епізоди нічної десатурації були безпосередньо пов'язані з порушеннями ритму та ішемічних проявів на ЕКГ. S. Schang і C. Pepine (1977) у 20 пацієнтів з ангіографічно доведеною ІХС і позитивними результатами навантажувальних тестів проводили холтерівське моніторування по 10 год протягом 16 міс. Загальний час моніторування становив 2826 год. При цьому виявлено 411 епізодів транзиторних змін сегмента *ST*, серед яких 308 були безсимптомними. Депресія сегмента *ST* розвивалася під час сну, у положенні сидячи, при повільній ходьбі, коли ЧСС була значно нижчою, ніж під час навантажувальних тестів. Автори прийшли до однозначного висновку, що безбольові епізоди депресії сегмента *ST* були дійсно ішемічними, оскільки їх кількість значно зменшувалася на фоні терапії нітратами. В інших дослідженнях у пацієнтів з ІХС результати холтерівського моніторування зіставляли з даними коронароангіографії. Безсимптомні порушення регіонарного міокардіального кровотоку, поряд з аналогічними змінами, які супроводжувалися типовими ангінозними нападами, виявлені під час проведення позитронної томографії. Одночасне проведення сцинтиграфії з ^{201}Tl і навантажувальної проби дозволило виявити минущі безбольові дефекти перфузії міокарда у поєднанні з депресією сегмента *ST* на ЕКГ.

У подальшому для визначення стану, при якому виявляються об'єктивні ознаки ішемії міокарда та відсутні прояви стенокардії чи її еквіваленти, були запропоновані такі терміни — безбольова, безсимптомна, чи німа ішемія міокарда. Завдяки використанню методу холтерівського моніторування безбольові ішемічні зміни виявлено у 50–100% пацієнтів зі стабільною стенокардією. A. Maseri описав безсимптомні елевації сегмента *ST* у пацієнтів із вазоспастичною стенокардією (до 70% загальної кількості змін на ЕКГ). Безсимптомні ішемічні епізоди реєстрували у хворих з нестабільною стенокардією, причому в деяких випадках німа ішемія переважала. У 2,5–10% пацієнтів з ІХС захворювання має безсимптомний перебіг. За результатами Фремінгемського дослідження, ІМ без симптомів випадково виявлений у 28% чоловіків і 35% жінок.

Застосування у клінічній практиці методу холтерівського моніторування дозволило документально підтвердити особливий вид безсимптомної ішемії міокарда, значно розширити уявлення про особливості перебігу ІХС, обґрунтувати необхідність усього спектра діагностичних і терапевтичних заходів, спрямованих на виявлення ішемії, виділити окрему форму захворювання — безсимптомну, або німу ІХС.

Використання холтерівського моніторигну у пацієнтів із ІХС найбільш обґрунтовано для діагностики безбольової ішемії міокарда і нападів

вазоспастичної стенокардії (стенокардії Принцметала). За допомогою цього методу можлива об'єктивізація клінічного стану хворого за рахунок виявлення «тотального тягаря ішемії» та результатів терапії. Детальну інформацію з використання холтерівського моніторування у осіб із хронічними формами ІХС наведено в секції 8, розділ 3.

ПОМИЛКИ В АВТОМАТИЧНОМУ ВИМІРЮВАННІ ЗСУВІВ СЕГМЕНТА *ST*

Критерії ішемії міокарда наведені раніше. Вони повністю визначаються при візуальній оцінці ЕКГ. Проте при автоматичному аналізі ЕКГ під час холтерівського моніторування часто трапляються помилки в діагностиці ішемії. Помилки при автоматичному вимірюванні зміщень сегмента *ST* неминучі, тому для підвищення якості діагностики ішемії міокарда за результатами холтерівського моніторування необхідний обов'язковий візуальний контроль ЕКГ-змін при використанні апаратів з автоматичним аналізом запису. Найпоширеніші помилки бувають декількох видів.

1. Помилки, пов'язані з поганою якістю запису.

Ці помилки можливі як при автоматичному комп'ютерному аналізі, так і при візуальному аналізі ЕКГ лікарем. Вони виникають, зокрема, у випадках, коли кожен наступний комплекс записується на новому рівні і вся ЕКГ набуває вигляд хвилеподібної кривої. При цьому немає вираженого зв'язку з диханням. Такі помилки часто визначаються при проведенні фізичного навантаження під час холтерівського моніторування ЕКГ низької якості, з великою кількістю додаткових осциляцій, що реєструються при відриві електрода чи користуванні радіотелефоном, коли рівень артефактів дуже високий.

2. Комп'ютерні помилки, пов'язані з методикою аналізу сегмента *ST*.

При зміні форми шлуночкового комплексу стрибкоподібно змінюється точка відліку початку сегмента *ST*. Нестійке положення точки J при зміненій формі комплексу *QRS* найчастіше пов'язане зі змінами ЧСС. Зміщення сегмента *ST* оцінюється за правилом: точка J + 60 або 80 мс. Відносно ізоелектричної лінії ця точка може бути дуже непостійною, оскільки будь-яка зміна форми сегмента *ST* і зубця *S* призводить до зміни кута між зубцем *S* і сегментом *ST*, що відразу відображається на визначенні точки J. Тому частіше визначають не точку J, а точку, що відстає від вершини зубця *R* на 40 мс, і цю точку приймають за початок відліку зміщення сегмента *ST*. Тривалість сегмента *ST* (мс) залежить від ЧСС. При тахікардії практично неможливо визначити кінець шлуночкового комплексу (зубець *T*). Одним із прийомів подолання цих труднощів є використання формули Базетта для визначення моменту закінчення шлуночкового комплексу. При такому визначенні тривалість депресії сегмента *ST* є деякою заданою частиною ділянки ЕКГ від R + 40 мс до кінця зубця *T*, наприклад частина від $^1/_8$ до $^1/_4$ цієї ділянки. При тахікардії тривалість депресії сегмента *ST* перебуває в межах 50–70 мс, а при брадикардії — 70–90 мс від кінця комплексу *QRS*.

3. Помилка, пов'язана з «прив'язкою» точки J до вершини зубця *R*.

При динамічній зміні форми шлуночкового комплексу, наприклад, із комплексу із високим зубцем *R* у комплекс із малим зубцем *r* або комплекс *QS*, визначення точки J стає неможливим, оскільки її «прив'язка» здійснюється по верхівці максимально позитивного чи по верхівці максимально негативного зубця шлуночкового комплексу. Найчастіше такі помилки відбуваються при позиційних змінах.

4. Помилки при визначенні ізоелектричної лінії.

Ізоелектричною лінією прийнято вважати відрізок *T–P*. При тахікардії зубець *T* часто нашаровується на зубець *P*, тому точка відліку виявляється на зубці *P*, або ця точка «наїжджає» на наступний комплекс *QRS*, на зубець *Q* або *R*, що не дозволяє правильно орієнтуватися щодо рівня відліку початкової ізоелектричної точки. З'являються стійкі помилки у визначенні ізоелектричної лінії. Внаслідок цього невірно визначається величина зміщення сегмента *ST*. На тренді сегмента *ST* майже завжди наявні явища такого роду. При тахікардії навіть за відсутності дійсної зміни сегмента *ST* визначається його зниження. Рівнем відліку на тренді приймається зміна положення точки J щодо рівня відліку, прийнятого за ізоелектричну лінію. У таких випадках нульова точка виявляється або на зубці *T*, або на зубці *P*. І те, й інше збільшує позитивне значення точки відліку та призводить до оцінки помилкової депресії сегмента *ST*.

Клінічну інтерпретацію змін сегмента *ST*, зареєстрованих протягом доби, слід проводити з урахуванням певних критеріїв. Проводиться аналіз таких параметрів:

1) величина депресії;

2) тип зміщення;

3) тривалість зміни сегмента *ST*.

ГОСТРИЙ ІМ

F. Zanchi та співавтори (1995) при моніторуванні ЕКГ у перші 12 днів після перенесеного ІМ у 30% хворих виявили епізоди ішемії. Кількість епізодів

транзиторної ішемії міокарда зменшувалася з 20% (на 2-й день) до 5% до 12-го дня спостереження. Серед загальної кількості епізодів ішемії до 80% доводилося на безбольову форму і лише 20% відхилень *ST* супроводжувалися болем. При гострому ІМ частіше відзначають транзиторну елевацію сегмента *ST* — до 60% епізодів, депресію сегмента *ST* виявляють у 40% випадків. Елевація визначається, як правило, у відведеннях із зубцем *Q* або зі зниженим зубцем *R*. У гострий період ІМ наявність транзиторної ішемії міокарда не впливає на перебіг і прогноз захворювання. Близько 20% хворих як зі змінами сегмента *ST*, так і без них, входять у групу з ускладненим перебігом захворювання. У підострій стадії ІМ зміщення сегмента *ST* є чинником високого ризику розвитку таких ускладнень, як повторний ІМ, набряк легень, шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків, серцева смерть. За даними H. Mickley і співавторів (1995), при тривалому спостереженні (до 5 років) хворих, які перенесли ІМ і мали елевацію сегмента *ST* при холтерівському моніторуванні, зберігався зв'язок між фактом наявності епізодів елевації та ризиком смерті й розвитком нефатального ІМ. Таким чином, транзиторна ішемія міокарда, особливо німа, часто розвивається в гостру фазу ІМ, проте її прогностичне значення залишається не до кінця з'ясованим. Поява ішемії міокарда у більш пізній строк пов'язана з підвищенням ризику розвитку ускладнень незалежно від наявності больового синдрому, що визначає тактику терапевтичного втручання. Стратифікація ризику у хворих після гострого ІМ з урахуванням комбінованого показника за результатами холтерівського моніторування (варіабельність серцевого ритму, наявність шлуночкової тахікардії та елевації сегмента *ST*), виявила його високу прогностичну значимість.

Що стосується порушень ритму, які виявляють у гостру фазу ІМ методом холтерівського моніторування ЕКГ, встановлено, що кількість екстрасистол перебуває у прямій лінійній залежності від зменшення ФВ, тобто залежить від скоротної функції міокарда ЛШ. На розвиток аритмії, мабуть, впливає безпосередньо й ішемія міокарда, хоча, за даними P. Dorian і співавторів (1995), реперфузія артерії, що зумовила інфаркт, не впливає на кількість екстрасистол.

ОЦІНКА АКТИВНОСТІ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ МЕТОДОМ ХОЛТЕРІВСЬКОГО МОНІТОРУВАННЯ

На стандартній ЕКГ у 12 відведеннях можна виділити ознаки гіперсимпатикотонії та гіперпарасимпатикотонії. Характерні симптоми переваги тонусу симпатичного відділу вегетативної нервової системи — прискорення синусового ритму, збільшення амплітуди зубця *P*, сплощення зубця *T*, рідше — зниження сегмента *ST*. Підвищення тонусу парасимпатичного відділу проявляється уповільненням синусового ритму, часом появою суправентрикулярних ритмів, уповільненням AV-провідності аж до блокади II ступеня типу Венкебаха та збільшенням амплітуди зубця *T*. Впровадження і поширення 24-годинної реєстрації ЕКГ методом Холтера дозволило виявити частоту виникнення вищезгаданих змін у різні фази добової активності у здорових осіб і вивчити реакцію електричної активності серця на стрес.

Вплив вегетативної нервової системи на електричну активність серця:

1) зміни варіабельності синусового ритму;
2) симпатикотонічні та ваготонічні порушення ритму;
3) депресія сегмента *ST*;
4) інші порушення реполяризації.

Варіабельність серцевого ритму визначають як вираженість коливань ЧСС щодо її середнього значення. Послідовний ряд кардіоінтервалів не є набором випадкових чисел, а має складну структуру, що відображає регуляторний вплив на синусний вузол серця вегетативної нервової системи й різних гуморальних факторів. Тому аналіз структури варіабельності серцевого ритму надає важливу інформацію про стан вегетативної регуляції серцево-судинної системи і організму в цілому.

Значний вплив на варіабельність серцевого ритму мають циркадні коливання (день-ніч) ритму серця. Крім того, на варіабельність серцевого ритму впливають такі фактори, як фізична активність пацієнта, різні стресові впливи, прийом їжі, сон. Тому при добовому моніторуванні ЕКГ бажано вносити у протокол дію різних факторів, що впливають на ритм серця. При патології необхідно відзначати час і вираженість різних симптомів, особливо болю.

Більш детальну інформацію про методи оцінки варіабельності серцевого ритму наведено в главі 4 секції 5.

ПОРУШЕННЯ РИТМУ ТА ПРОВІДНОСТІ ЯК ПРОЯВИ ВЕГЕТАТИВНОЇ ДИСРЕГУЛЯЦІЇ

Часто при холтерівському моніторуванні виявляють недостатність, залежну від підвищеного тонусу блукаючого нерва. При цьому реєструють заміщаючі ритми, в тому числі з надшлуночкових вогнищ ритму, що сполучаються з уповільненням

AV-провідності, а також з AV-блокадою, не перевищуючи ступеня блокади типу Венкебаха. Ця недостатність з'являється у пацієнтів молодого віку із здоровим серцем і не потребує лікування. Проблема полягає в диференційній діагностиці цього стану зі слабістю синусного вузла, особливо у осіб літнього віку або у разі значно виражених змін, наприклад гальмування автоматизму синусного вузла, >2 с або AV-блокади типу Мобітц, особливо якщо ця недостатність проявляється не лише вночі, але й вдень.

ДЕПРЕСІЯ СЕГМЕНТА *ST* ЯК ПРОЯВ ВЕГЕТАТИВНОЇ ДИСТОНІЇ

До інших змін ЕКГ, зумовлених порушенням тонусу вегетативної нервової системи, слід віднести депресію сегмента *ST*, що відзначають при гіперсимпатикотонії. При диференційній діагностиці враховується характерна клінічна картина; депресія сегмента *ST*, виявлена у осіб молодого віку, особливо жінок, часто із супутньою тахікардією, без типових стенокардитичних проявів. Ця картина може бути розцінена як «неспецифічні» зміни сегмента *ST* або ще більш однозначно — «ознаки гіперсимпатикотонії».

На рис. 3.4 наведено приклад депресії сегмента *ST* за ішемічним типом у відведенні СМ-5 під час синусової тахікардії з ЧСС 115 уд./хв *(а)* і неспецифічні зміни *ST–T* у нічний час *(б)* у 34-річної жінки.

а *б*

Рис. 3.4. *Депресія сегмента ST за ішемічним типом у відведенні СМ-5 під час синусової тахікардії з ЧСС 115 уд./хв (а) і неспецифічні зміни ST–T у нічний час (б) у 34-річної жінки*

Патогенез симпатикотонічної депресії сегмента *ST* не встановлений; у цьому разі діагностується німа недостатність кровопостачання, але лише у пацієнтів із підтвердженою ІХС — перенесеним ІМ або за даними коронаровентрикулографії, що свідчить про звуження коронарних артерій. Водночас можливо, що депресія сегмента *ST*, викликана підвищеним тонусом симпатичного відділу вегетативної нервової системи, також відображає недостатність кровообігу, зумовлену звуженням малих коронарних артерій. Можливо, причиною їх звуження під час стресу є не катехоламіни, а, наприклад, нейропептид Y, що вивільняється закінченнями симпатичних нервів під впливом сильного адренергічного впливу, що і викликає звуження малих коронарних артерій.

ІНШІ ЗМІНИ ПЕРІОДУ РЕПОЛЯРИЗАЦІЇ НА ЕКГ, ЗУМОВЛЕНІ ВЕГЕТАТИВНОЮ ДИСТОНІЄЮ

З гіперсимпатикотонією пов'язують виникнення на ЕКГ зубця *U* з амплітудою >1 мм. Зубець *U* перебуває на спадному коліні зубця *T*, а іноді й перевищує його. У стані гіперсимпатикотонії зубці *U* і *T* характеризуються мінливістю протягом годин і навіть хвилин реєстрації. Слід пам'ятати, що зубець *U* дещо іншої конфігурації, який реєструється за високим зубцем *T*, частіше у відведеннях V_2–V_3, є характерною ознакою ваготонії.

Вплив вегетативної нервової системи на тривалість інтервалу *Q–T* різноплановий: стимуляція β-адренергічних рецепторів вкорочує його, α-адренергічних і мускаринових рецепторів — подовжує. Різниця між найдовшим і найкоротшим інтервалом протягом доби зазвичай не перевищує 3% або 0,01–0,02 с.

ЗВІТ ПРО ПРОВЕДЕННЯ ХОЛТЕРІВСЬКОГО МОНІТОРУВАННЯ

З огляду на різні можливості апаратів, що використовують для реєстрації ЕКГ протягом доби, необхідна єдина схема висновку, яка б відображала всі аспекти, необхідні для ведення хворих.

У звіт про проведення холтерівського дослідження необхідно включати такі обов'язкові блоки:

1) загальна частина;

2) динаміка ЧСС (тобто нормальних комплексів *QRS*);

3) виявлення порушень ритму і провідності;

4) зміна кінцевої частини шлуночкового комплексу (*ST–T*);

5) крім того, по можливості, взаємозв'язок цих характеристик між собою та зв'язок виявлених порушень із клінічною симптоматикою.

Загальна частина висновку має включати:

- паспортні дані хворого;
- умови, в яких проводилося спостереження (стаціонарне чи амбулаторне);
- терапію в день дослідження із зазначенням того, що дослідження проведене до призначення (або на фоні відміни) терапії — «фонове» спостереження;
- режим дня хворого, можливе включення в режим дня будь-яких проб;

- тривалість спостереження, використані відведення і якість сигналу (наприклад у вигляді тривалості проміжку часу, придатного для аналізу).

Максимально докладно мають бути описані клінічно значимі порушення ритму і провідності, такі як пароксизми тахікардії чи фібриляції/тріпотіння передсердь, епізоди асистолії, періоди порушення внутрішньошлуночкової провідності і дана оцінка їх характеристик:

- кількість і тривалість пароксизмів тахікардії, ЧСС цих пароксизмів, кількість і тривалість асистолії чи епізодів блокад;

- при частих аритміях підрахувати їх кількість за час спостереження вдень і вночі (може бути обчислений циркадний індекс), середня кількість за час спостереження і коливання;

- корисно доповнити кількісний опис аритмії не лише за період спостереження, але й розраховуючи на 1000 *QRS*-комплексів.

У разі проведення повторного моніторування ЕКГ обов'язковим блоком висновку є оцінка динаміки отриманих даних. Необхідно відзначити зміни ЧСС, а якщо при першому моніторуванні фіксували аритмію чи епізоди ішемії, то і зміни кількості та характеристик цих порушень. У висновках доцільно провести зіставлення числових значень виявлених змін порівняно з першим обстеженням.

За даним моніторування можна оцінювати ефективність антиаритмічної та антиангінальної (антиішемічної) терапії, а також можливі побічні ефекти препаратів, про що обов'язково зазначають у висновку.

БІФУНКЦІОНАЛЬНЕ МОНІТОРУВАННЯ ЕКГ ТА РІВНЯ АТ

Біфункціональне моніторування ЕКГ та рівня АТ — це метод, що включає визначення АТ протягом доби із синхронною реєстрацією ЕКГ.

Проведення біфункціонального моніторування АТ і ЕКГ показане пацієнтам із:

- ІХС і супутньою АГ: для визначення впливу підвищеного АТ на виникнення ішемічних змін на ЕКГ;

- АГ і порушеннями серцевого ритму, які не вдається виявити при звичайному обстеженні;

- АГ і супутньою ІХС і/чи порушеннями ритму для проведення оцінки адекватності терапії (як антигіпертензивної, так і антиішемічної та антиаритмічної);

- для проведення комплексної оцінки варіабельності АТ і ритму (до і на фоні терапії).

На сьогодні для реєстрації АТ у біфункціональних моніторах використовують аускультативний і осцилометричний методи. Перевага *аускультативного методу* — певна резистентність до рухів рукою під час моніторування: на виміри тиску практично не впливає виконання фізичної роботи. До недоліків методу відносять: високу чутливість до шуму і точності розміщення мікрофона щодо артерії (необхідно чітко фіксувати манжетку на руці без можливості її зміщення під час тривалого носіння). Крім того, метод потребує безпосереднього контакту мікрофона (поверхні манжетки) зі шкірою пацієнта. Аускультативне вимірювання АТ не забезпечує точності його виміру при аритмії.

В основі *осцилометричного методу* лежить аналіз пульсації тиску в манжетці, що виникає при передачі на неї пульсації артерії на фоні дозованого зниження тиску, повітря, що накачане в манжетку. Залежність амплітуди пульсації від тиску в манжетці має характерну форму звуку. За рівень САТ приймають тиск, при якому спостерігається найбільш різке збільшення амплітуди пульсації, середнього АТ — максимальної амплітуди пульсації, ДАТ — різке ослаблення амплітуди пульсації. У деяких приладах для більш точного визначення аналізується перша похідна від кривої пульсації (тахоосцилометрія). Перевагами осцилометричного методу є: висока стійкість до зовнішніх шумів (виміри можна проводити навіть у кабіні вертольота), значення тиску практично не залежить від розвороту манжетки та її положення на руці (поки манжетка не досягне ліктьового суглоба), виміри без втрати точності можна проводити через тонку тканину одягу. Крім того, осцилометричний метод дозволяє проводити виміри у випадках, коли аускультативний метод не застосовується — при феномені «аускультативного провалу», «нескінченних» або слабких тонах Короткова. До недоліків методу відносять малу стійкість до рухів рукою — неможливо забезпечити необхідну якість визначення АТ при навантаженні. Як і аускультативний, осцилометричний метод не забезпечує необхідної точності виміру АТ при нерегулярних серцевих скороченнях (аритмії), оскільки ще не існує прийнятої формалізованої методики визначення АТ в таких ситуаціях.

При біфункціональному моніторуванні АТ і ЕКГ визначають як вищезазначені показники холтерівського моніторування, так і показники добового моніторування АТ. До останнього відносять:

- величину середньодобового АТ. Більшість дослідників і програм, закладених в апарати для добового моніторування АТ, використовують середньоарифметичні значення АТ і обчислюють середнє САТ і ДАТ протягом доби, а також окремо в денний (середньоденне АТ) і нічний (середньонічне АТ) пе-

ріоди моніторування. У найсучасніших програмах, що супроводжують прилади добового моніторування АТ, закладена корекція на різний інтервал виміру АТ вдень і вночі, а також на деякі високоамплітудні артефакти, що значно підвищує точність одержаних середніх величин. У ряді апаратів приводяться гістограми розподілу величин АТ протягом періоду моніторування:

- часовий індекс — відсоток вимірів, під час яких рівень АТ перевищує нормальні величини. Цей показник обчислюють для САТ, середнього і ДАТ, вдень і вночі окремо;
- величину напруження площі підвищеного АТ, що відображає площу під кривою добового графіка АТ, який вище нормальних або «безпечних» величин. Індекс обчислюють окремо як для САТ, так і для ДАТ; для всього періоду моніторування і для денного та нічного періодів окремо;
- добовий індекс, який є важливим і надійним показником добового ритму АТ і який становить ступінь нічного зниження АТ, виражений у відсотках від середньої денної величини;
- варіабельність АТ, що є стандартним відхиленням АТ від середньої величини (STD). Обчислюється індекс варіабельності окремо для денного та нічного періодів добового моніторування АТ.

Нормальні значення цих показників наведені в табл. 3.7.

Таблиця 3.7

Нормальні значення показників добового моніторування АТ

Показник	Нормальні значення
Середньодобове АТ, мм рт. ст.	<125/80
Середньоденне АТ, мм рт. ст.	<135/85
Середньонічне АТ, мм рт. ст.	<120/75
Часовий індекс для АТ, % САТ ДАТ	 <20 <15
Індекс напруження площі АТ (мм. рт. ст.) · год	Нормальних значень не існує, індекс оцінюється в динаміці
Добовий індекс, %	10–20
Денна варіабельність АТ, мм рт. ст. САТ ДАТ	 15 14
Нічна варіабельність АТ, мм рт. ст. САТ ДАТ	 15 12

Приклади використання методу біфункціонального моніторування АТ і ЕКГ, одержані у відділі симптоматичних артеріальних гіпертензій ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» (керівник — професор Ю.М. Сіренко), наведені на рис. 3.5–3.8.

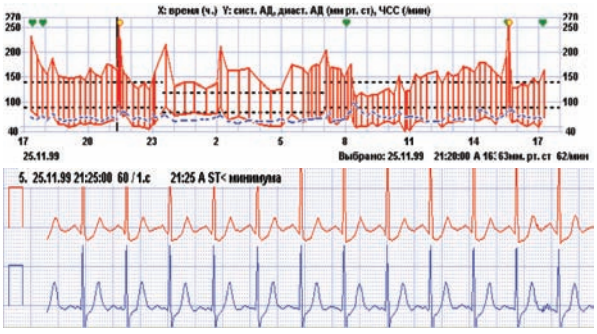


Рис. 3.5. *Поява депресії сегмента ST на фоні підвищеного АТ у пацієнта з ІХС та АГ*

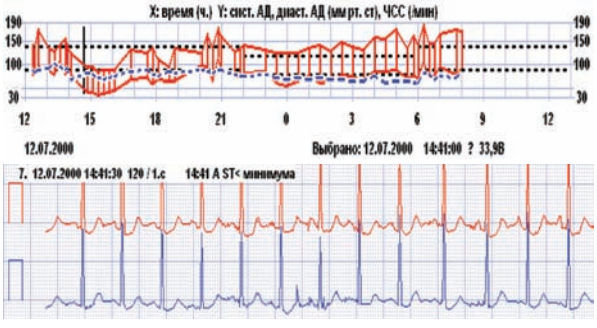


Рис. 3.6. *Поява депресії сегмента ST на фоні надмірного медикаментозного зниження рівня АТ у пацієнта з АГ та ІХС*

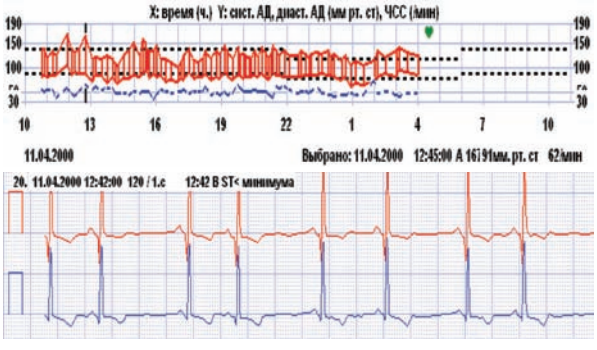


Рис. 3.7. *Виникнення передсердної екстрасистолії на фоні підвищеного АТ у хворого з АГ та скаргами на перебої в роботі серця, які не виявлені при рутинній ЕКГ*

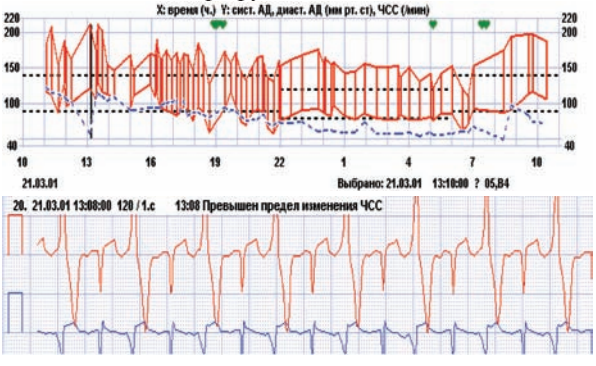


Рис. 3.8. *Виявлення ознак інтермітуючого WPW-синдрому при підвищенні АТ у хворого з АГ та скаргами на епізоди серцебиття*

ЛІТЕРАТУРА

1. Домбровски А., Домбровски Б., Пиотрович Р. (2000) Суточное мониторирование ЭКГ. Медпрактика, Москва.
2. ACC/AHA Practice Guidelines ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography.
3. Ambulatory Monitoring (1983) Cardiovascular System and Allied Applications. C. Marchesi (Ed.) Martinus Nijhoff. Publ., Pisa.
4. Armstrong W.F., Jordan J.W., Morris S.N. et al. (1982) Prevalence andmagnitude of *ST* segment and T wave abnormalities in normal during continuons ambulatory electrocardiography. Am. J. Cardiol., 99: 1638–1642.
5. BiaginiA. et al. (1983) In Acute transient myocardial ischemia. Ambulatory Monitoring. Cardiovascular System and Allied Applications. C. Marchesi (Ed.). Martinus Nijhoff Publ. Pisa, p. 105–113.
6. Bjerregaard N. (1982) *ST–T* changes in the ambulatory ECG onhearlthy adalt subjects. In: Proceedings 9th World Congress of Cardiol. M: 0133.
7. Crawford M.H., Mendoza C.A., O'Rourke R.A. et al. (1978) Limitations of continuous ambulatory electrocardiogram monitorings for detecting coronary artery desease. Ann. Intern. Med., 89: 1.
8. Deanfeild J.E. et al. (1983) Myocardial ischemia during daily life in patient with stable agnina: its relation to symptoms and heart rate changes. Lancet, 2: 753.
9. Deedwania P., Pepine C.J., Cohn P. et al. (1993) For ASIST Study GroupThe monitoring increase in myocardial ischemia is effectively suppressed by atenolol. Circulation., 88: 1594.
10. Dellborg M. et al. (1995) Dynamic on-line vectorcardiography improvesand simplifies in-hospital ischemia monitoring of patients with unstable angina. J. Am. Coll Cardiol., 26: 1501–1507.
11. Djiane P., Eqre A., Bory M. et al. (1977) L'enregistrementelectro cardiographique continueriez 50 subjects normaux. In: Fuel P. (Ed.) Troubles du rythme et electrostimulation. Toulouse, p. 161–167.
12. Dorian P., Langer A., Morgan C. et al. (1994) Importance of *ST*-segment depression as a detrerminant of ventricular premature complex frequency after thrombolysis for acute myocardial infarction. Am. J. Cardiol., 74: 419–423.
13. Ellestad M.H., Lerman S., Thomas L.V. (1989) The limitations of the diagnostic power of exercise testing. Am. J. Noninvas Cardiol., 3: 139–146.
14. Engel U.R., Burckhardt D. (1975) Heufigkeitundartvonherzrhythmusstorungen wowie Ekg. Schweiz. Med. Wschr., 105: 1467–1469.
15. Galatius-Jensen S. et al. (1995) Nocturnal hypoxemia after myocardial infarction and arrhythmias. Br. Heart J., 73: 488.
16. Holier N. (1961) New method for heart studies: continuous electrocardio-graphy of active subjects. Science, 134: 1214–1220.
17. Kodama Y. (1995) Evaluation of myocardial ischemia using Holter monitoring. Fukuoka-Igaku-Zasshi, 86: 304–316.
18. Mayet J., Shahi M., Poulter N.R. et al. (1995) Ventrciular arrhythmias in hypertension: in which patient do they occur? J. Hypertens, 13: 269–276.
19. Mickley H., Nielsen J.R., Berning J. et al. (1995) Characteristics and prognostic importance of ST-segment elevation on Holter monitoring early after acute myocardial infarction. Am. J. Cardiol., 76: 537–542.
20. Osterhues H.H., Eggeling T., Kochs M., Hombach V. (1994) Improved detection of transient myocardial ischemia by a new lead combination: value of bipolar Nehb D for Holter monitoring. Am. Heart J., 127: 559–566.
21. Palatini P., Maraglino G., Accurso V. et al. (1995) Impaired left ventricular filling in hypertensive left ventricular hypertrophy as a marker of the presence of an arrhythmogenic substrate. Br. Heart J., 73: 258–262.
22. Schang S.J., Pepine C.G. (1977) Transient asymptomatic ST segment depression during daily activity. Am. J. Cardiol., 39: 396.
23. Scheler S., Motz W., Strauer B.E. (1994) Mechanism of angina pectoris in patients with systemic hypertension and normal epicardial coronary arteries by arteriogram. Am. J. Cardiol., 73: 478–482.
24. Stern S., Tzivoni D. (1974) Early detection of silent ischémie heart disease by 24-hour ECG monitoring active subjects. Br. Heart J., 36: 481–486.
25. Tannenbaum O., Vesell H., Schack J.A. (1967) Comparison of goodorthogonal lead system and the one additional shest lead with the conventional 12-lead electrocardiogram. Circulation, 35: 146–157.
26. Tzivoni P., Stern S. (1973) Electrocardiographic pattern during sleep inhealthy subjects and in pattern with ischémie heart disease. J. Electrocardiol., 6: 25–229.
27. Zanchi F., Piazza V., Prati F. et al. (1995) Transient myocardial ischemia detected by Holter monitoring during the early post-infarction period. Coron. Artery Dis., 6: 389–396.

ГЛАВА 4 ■ ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ: ФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ, МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ, КЛІНІЧНЕ І ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

О.С. Сичов, О.Й. Жарінов

ВИЗНАЧЕННЯ ВСР, ОСНОВНІ ОБЛАСТІ ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДУ, ПОКАЗАННЯ ДО ВИКОРИСТАННЯ 287
ПРИЧИНИ ВСР.....288
МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ВСР 289
МЕТОДИ АНАЛІЗУ І ПОКАЗНИКИ, ЩО ВИЗНАЧАЮТЬСЯ 289
ВСР У ЗДОРОВИХ ЛЮДЕЙ 292
КЛІНІЧНА ОЦІНКА ПОКАЗНИКІВ ВСР ПРИ РІЗНИХ ПАТОЛОГІЧНИХ СТАНАХ.....293
ВИСНОВОК 294
ЛІТЕРАТУРА.....294

Дослідження варіабельності серцевого ритму (ВСР) розпочато в 1965 р., коли дослідники Hon і Lee відзначили, що стану дистресу плода передувала альтернація інтервалів між серцевими скороченнями до того, як відбулися будь-які помітні зміни в серцевому ритмі. Лише через 12 років Wolf і співавтори виявили взаємозв'язок вищого ризику смерті у хворих, які перенесли ІМ зі зниженою ВСР. Результати Фремінгемського дослідження протягом 4-річного спостереження (736 осіб похилого віку) переконливо довели, що ВСР містить незалежну і прогностичну інформацію, що перебуває за межами традиційних факторів ризику. У 1981 р. Akselrod з колегами використали спектральний аналіз коливань серцевого ритму для кількісного визначення показників серцево-судинної системи від систоли до систоли.

У 1996 р. робоча група експертів Європейського товариства кардіологів і Північноамериканського товариства кардіостимуляції та електрофізіології розробила стандарти використання показників ВСР у клінічній практиці та кардіологічних дослідженнях, відповідно до яких нині виконується більшість досліджень. Для визначення ВСР рекомендується використовувати ряд методів, що забезпечують найбільш повний аналіз при мінімальних витратах методів і часу. Крім рекомендацій щодо вибору методу оцінки ВСР, у документі наведено вимоги до процедури виміру всіх параметрів, що впливають на визначення ВСР.

ВИЗНАЧЕННЯ ВСР, ОСНОВНІ ОБЛАСТІ ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДУ, ПОКАЗАННЯ ДО ВИКОРИСТАННЯ

ВСР — це природні зміни інтервалів між серцевими скороченнями (тривалості кардіоциклів) нормального синусового ритму серця. Їх називають NN-інтервалами (Norman to Norman). Послідовний ряд кардіоінтервалів не є набором випадкових чисел, а має складну структуру, що відображає регуляторний вплив на синусний вузол серця вегетативної нервової системи і різних гуморальних факторів. Тому аналіз структури ВСР надає важливу інформацію про стан вегетативної регуляції серцево-судинної системи й організму в цілому.

Серцеві центри довгастого мозку і моста безпосередньо управляють діяльністю серця, проявляючи хронотропний, інотропний і дромотропний ефекти. Передавачами нервових впливів на серце служать хімічні медіатори: ацетилхолін у парасимпатичній і норадреналін — у симпатичній нервовій системі.

Умовно можна виділити 4 напрямки застосування методів аналізу ВСР:

1. Оцінка функціонального стану організму і його змін на основі визначення параметрів вегетативного балансу і нейрогуморальної регуляції.

2. Оцінка вираженості адаптаційної відповіді організму при впливі різних стресів.

3. Оцінка стану окремих ланок вегетативної регуляції кровообігу.

4. Розробка прогностичних висновків на основі оцінки поточного функціонального стану організму, вираженості його адаптаційних відповідей і стану окремих ланок регуляторного механізму.

Практична реалізація зазначених напрямків відкриває широке поле діяльності як для вчених, так і для практиків. Далі пропонується орієнтовний і досить неповний перелік напрямків використання методів аналізу ВСР і показань до їх застосування, укладений на основі аналізу сучасних вітчизняних і закордонних публікацій.

Перелік областей використання методів аналізу ВСР

1. Оцінка вегетативної регуляції ритму серця у практично здорових людей (вихідний рівень вегетативної регуляції, вегетативна реактивність, вегетативне забезпечення діяльності).

2. Оцінка вегетативної регуляції ритму серця у пацієнтів з різною патологією (зміна вегетативного балансу, ступінь переваги одного з відділів вегетативної нервової системи). Одержання додаткової інформації для діагностики деяких форм захворювань, наприклад автономної нейропатії при діабеті.

3. Оцінка функціонального стану регуляторних систем організму на основі інтегрального підходу до системи кровообігу як до індикатора адаптаційної діяльності всього організму.

4. Визначення типу вегетативної регуляції (ваго-, нормо- чи симпатикотонія).

5. Прогноз ризику раптової смерті й фатальних аритмій при ІМ та ІХС у хворих зі шлуночковими порушеннями ритму, при ХСН, зумовленій АГ, кардіоміопатією.

6. Виділення груп ризику щодо розвитку загрозливої для життя підвищеної стабільності серцевого ритму.

7. Використання як контрольного методу при проведенні різних функціональних проб.

8. Оцінка ефективності лікувально-профілактичних та оздоровчих заходів.

9. Оцінка рівня стресу, ступеня напруження регуляторних систем при екстремальних і субекстремальних впливах на організм.

10. Використання як методу оцінки функціональних станів при масових профілактичних обстеженнях різних контингентів населення.

11. Прогнозування функціонального стану (стійкості організму) при проведенні профвідбору і визначенні профпридатності.

12. Вибір оптимальної медикаментозної терапії з урахуванням фону вегетативної регуляції серця. Контроль ефективності проведеної терапії, корекція дози препарату.

13. Оцінка і прогнозування психічних реакцій за вираженістю вегетативного фону.

14. Контроль функціонального стану в спорті.

15. Оцінка вегетативної регуляції у процесі розвитку дітей і підлітків. Застосування як контрольного методу у шкільній медицині для соціально-педагогічних і медико-психологічних досліджень.

Наведений перелік не є вичерпним і може бути доповненим.

ПРИЧИНИ ВСР

ВСР має зовнішнє і внутрішнє походження. До зовнішніх причин відносять зміну тіла у просторі, фізичне навантаження, психоемоційний стрес, температуру навколишнього середовища.

Денервоване серце скорочується практично з постійною частотою. Як зазначено вище, лабільність ЧСС зумовлена вегетативними впливами на синусний вузол. Симпатичні імпульси прискорюють ритм серця, а парасимпатичні сповільнюють. Основна мета регуляції ЧСС — стабілізація АТ. Досягається за допомогою барорефлекторного механізму, що є найшвидшим механізмом регуляції АТ з латентним періодом близько 1–2 с. Крім вегетативних впливів на серце, зміни ЧСС викликають і гуморальні фактори. Коливанням концентрації у крові адреналіну та інших гуморальних агентів пояснюють походження дуже повільних хвиль серцевого ритму (<0,04 Гц).

Механізм змін ЧСС при диханні пов'язаний з функціонуванням барорефлекторної системи стабілізації АТ. Екскурсії грудної клітки і діафрагми при диханні призводять до коливань тиску в грудній порожнині, що є збуджувальним впливом на систему стабілізації АТ. Як відомо, серцевий викид зменшується на вдиху і збільшується на видиху внаслідок зміни припливу крові до серця при зміні тиску в грудній порожнині. Це викликає коливання АТ. Безпосередній вплив на частоту серцевого ритму зумовлює зміна тонусу блукаючого нерва. На вдиху відбувається зниження тонусу блукаючого нерва і кардіоінтервали скорочуються. При цьому чим сильніша вагусна депресія синусного вузла, тим значніше коливання ЧСС при диханні. Це підтверджується тим, що атропінова блокада блукаючого нерва призводить до різкого зниження амплітуди дихальних хвиль серцевого ритму.

Відомо, що при збільшенні об'єму крові і підвищенні тиску у великих венах відбувається під-

вищення ЧСС, незважаючи на супутнє підвищення АТ, — так званий рефлекс Бейнбриджа. Цей рефлекс переважає над барорецепторним рефлексом при збільшенні ОЦК, і навпаки, зменшення об'єму крові призводить до зменшення ХОК і АТ, при цьому відзначають підвищення ЧСС.

Особливий вплив на ВСР має легенева вентиляція: стимуляція хеморецепторів викликає помірну гіпервентиляцію, з боку серця при цьому виявляють брадикардію, і, навпаки, при значній гіпервентиляції ЧСС зазвичай зростає.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ВСР

Відповідно до міжнародних стандартів ВСР досліджують двома методами:

1) реєстрація *R*–*R*-інтервалів протягом 5 хв;

2) реєстрація *R*–*R*-інтервалів протягом доби.

Короткостроковий запис частіше використовують для експрес-оцінки ВСР і проведення різних функціональних і медикаментозних проб. Для більш точної оцінки ВСР і дослідження циркадних ритмів вегетативної регуляції використовують метод добової реєстрації *R*–*R*-інтервалів. Проте і при добовій реєстрації розрахунок більшості показників ВСР проводиться по кожному послідовному 5-хвилинному періоду. Це пов'язано з тим, що для спектрального аналізу необхідно використати лише стаціонарні відрізки ЕКГ, а чим триваліший запис, тим частіше виявляють нестаціонарні процеси.

Для оцінки високочастотного компонента (HF) ритму серця необхідний запис близько 1 хв, в той час як для аналізу низькочастотного компонента (LF) необхідно вже 2 хв запису. Для об'єктивної оцінки дуже низькочастотного компонента (VLF) ВСР тривалість запису повинна становити не менше 5 хв. Тому для стандартизації досліджень ВСР при коротких записах вибрана оптимальна тривалість запису 5 хв.

Вимоги до короткострокового запису ЕКГ для аналізу ВСР

До дослідження необхідно приступати не раніше ніж через 1,5–2 год після прийому їжі. Дослідження проводять у затемненій кімнаті, за 12 год необхідно відмінити прийом лікарських засобів, вживання кави, алкоголю, фізичні та психічні навантаження. Запис реєструють у проміжку з 9:00 до 12:00 у комфортних умовах при температурі повітря 20–22 °С. Перед початком дослідження необхідний період адаптації до навколишніх умов протягом 5–10 хв. Дослідження у жінок слід проводити з урахуванням фаз менструального циклу. Необхідно усунути всі подразнювальні впливи: відключити телефон, припинити розмови з пацієнтом, виключити появу в кабінеті інших осіб, в тому числі медпрацівників. Стартове дослідження проводять в положенні лежачи на спині або сидячи з опорою на спинку стільця.

Протоколи коротких записів зазвичай включають проби з модуляцією дихання: затримка дихання з певною частотою і глибиною; співвідношення тривалості фаз вдиху і видиху; активний і пасивний ортостатичний тести; ручна динамометрія; вегетативні проби (Вальсальви, із затримкою дихання, масаж каротидного синуса, натиснення на очні яблука, холодові проби з охолодженням обличчя, кистей рук і стоп); фармакологічні проби; ментальні проби (арифметичні вправи, музика); різні комбінації протоколів.

При **добовій реєстрації** ЕКГ значний вплив на аналіз ВСР мають циркадні коливання (день — ніч) ритму серця. Крім того, на ВСР при цьому значно впливають такі фактори, як фізична активність пацієнта, різні стресові впливи, прийом їжі, сон. Тому при добовому моніторуванні ЕКГ необхідно вести протокол дій хворого і різних факторів, що впливають на ритм серця. При патології необхідно визначати час впливу та вираженість різних симптомів, особливо больових відчуттів.

Ектопічні скорочення, епізоди аритмії, шумові перешкоди та інші артефакти значно знижують можливості спектрального аналізу для визначення стану вегетативної регуляції функції серця. Перед розрахунком показників ВСР необхідно видалити із запису ЕКГ артефакти та екстрасистоли. Це можливо, якщо їх відносна кількість невелика — не більше 10% усіх *R*–*R*-інтервалів. Артефактами прийнято вважати *R*–*R*-інтервали, тривалість яких перевищує середнє значення більше ніж на 2 стандартні відхилення.

МЕТОДИ АНАЛІЗУ І ПОКАЗНИКИ, ЩО ВИЗНАЧАЮТЬСЯ

Характеристики ВСР можуть бути визначені за допомогою безлічі різних способів, кожен з яких відображає одну зі сторін досліджуваного явища. Зазвичай виокремлюють такі групи методів:

1) часової області (статистичні й геометричні);

2) частотної області;

3) автокореляційний аналіз;

4) нелінійні;

5) незалежних компонентів;

6) математичне моделювання.

Методи тимчасової області

Дослідження ВСР методом тимчасової області включає аналіз таких показників:

SDNN — стандартне відхилення *N–N*-інтервалів;

SDANN — стандартне відхилення середніх значень SDNN із 5 (10)-хвилинних сегментів для середньої тривалості, багатогодинних або 24-годинних записів;

RMSSD — квадратний корінь із суми квадратів різниці величин послідовних пар *N–N*-інтервалів;

NN50 — кількість пар послідовних *N–N*-інтервалів за весь період запису, що розрізняються більше ніж на 50 мс;

PNN50 — частка NN50 загальної кількості послідовних пар *N–N*-інтервалів, що розрізняються більше ніж на 50 мс, отриманих за весь період запису.

Як зазначено вище, для кількісної оцінки ВСР за тривалий період використовують також геометричний метод. Усі інтервали *N–N* за 24 год представляють у вигляді гістограми і потім по ній проводять розрахунки геометричних показників.

Найчастіше використовують триангулярний індекс ВСР (HVR index) і показник триангулярної інтерполяції гістограми *N–N* (TINN). Обидва показники малочутливі до різного роду помилок, що виникають при розподілі комплексів *QRS* на нормальні й ненормальні. Тим самим знижуються вимоги до якості запису ЕКГ та її аналізу. Характеристику часових показників наведено в табл. 4.1.

Методи частотної області

У спектрі коротких записів (від 2 до 5 хв) прийнято виокремлювати 5 головних спектральних компонентів:

TH — загальна потужність спектра;

VLF — дуже низькі частоти в діапазоні <0,04 Гц;

LF — низькі частоти в діапазоні 0,04–0,15 Гц;

HF — високі частоти в діапазоні 0,15–0,4 Гц;

LF/HF — співвідношення LF до HF.

Характеристику і визначення всіх спектральних показників наведено в табл. 4.2.

У табл. 4.3 представлені відповідності між часовими і спектральними показниками ВСР.

Автокореляційний аналіз

Обчислюється автокореляційна функція ряду *R–R*-інтервалів, що становить графік коефіцієнтів кореляції, одержаних при його послідовному зсуві на один *R–R*-інтервал відносно свого власного ряду. Після першого зсуву на одне значення коефіцієнт кореляції настільки менший одиниці, наскільки більше виражені високочастотні хвилі. Якщо у вибірці домінують повільнохвильові компоненти, то коефіцієнт кореляції після першого зсуву незначно менший одиниці. Наступні зсуви приводять до поступового зменшення кореляційних коефіцієнтів. Оскільки автокореляційна функція і спектр процесу пов'язані парою перетворень Фур'є, використання автокореляційного чи спектрального аналізу — вибір дослідника (табл. 4.4).

Таблиця 4.1

Рекомендовані часові показники ВСР

Показник	Визначення	Характеристика
Статистичні показники		
SDNN, мс	Стандартне відхилення інтервалів *N–N*	Відображає сумарну ВСР
SDANN, мс	Стандартне відхилення середніх інтервалів *R–R* серед усіх сегментів *NN* тривалістю 5 хв	Характеризує ВСР з великою тривалістю циклів
SDNN-індекс, мс	Середнє всіх SDNN 5-хвилинних сегментів за весь час реєстрації	Відображає сумарну ВСР за весь час реєстрації
RMSSD, мс	Стандартне (середньо-квадратичне) відхилення різниці послідовних інтервалів *N–N*	Є виміром ВСР з малою тривалістю циклів
PNN50, %	Частка суміжних інтервалів *N–N*, різниця між якими >50 мс	Є виміром ВСР з малою тривалістю циклів
Геометричні показники		
Триангулярний індекс ВСР, ум. од.	Загальна кількість всіх інтервалів *N–N*, поділених висотою гістограми всіх інтервалів *N–N*, що виміряні в дискретному масштабі з кроком 7,8125 мс	Відображає сумарну ВСР
TINN, мс	Ширина мінімального квадратичного розходження трикутника з найбільшим піком гістограми всіх інтервалів *N–N*	Відображає сумарну ВСР

Таблиця 4.2

Спектральні показники ВСР

Показник	Одиниця вимірювання	Визначення	Характеристика
Загальна потужність (TP)	мс^2	Потужність коливань *N–N*- інтервалів вимірюється у частотному діапазоні до 0,4 Гц протягом 5 хв	Показник загальної ВСР
VLF	мс^2	Потужність у діапазоні дуже низьких частот (<0,04 Гц)	Відображає низькочастотну складову варіабельності
LF	мс^2	Потужність у діапазоні низьких частот (0,04–0,15 Гц)	Відображає низькочастотну складову ВСР, що характеризує симпатичний тонус
LFn	Нормалізовані одиниці	LF в нормалізованих одиницях LF/(TP–VLF) ·100	
HF	мс^2	Потужність у діапазоні високих частот (0,15–0,4 Гц)	Відображає високочастотну складову ВСР, що характеризує парасимпатичний тонус
HFn	Нормалізовані одиниці	HF в нормалізованих одиницях HF/(TP–VLF) · 100	
LF/HF	Умовні одиниці	Відношення LF/HF	Характеризує вегетативний баланс (симпатичний/парасимпатичний тонус)
ULF	мс^2	Потужність в діапазоні дуже низьких частот (<0,003 Гц). Визначається за добовим записом	Відображає найбільш низькочастотну складову ВСР

Таблиця 4.3

Відповідності між часовими і спектральними показниками ВСР

Часовий	Спектральний
SDANN	Ультранизькочастотні коливання
SDNN-I	Загальна потужність коливань VLF+LF+HF
RMSSD	HF
PNN50	HF
Триангулярний індекс	VLF+LF+HF
Індекс Баєвського	Негативний зв'язок з VLF, LF, HF
Амплітуда моди *R–R*-інтервалів	Негативний зв'язок з VLF, LF, HF

Методи нелінійного аналізу

Різноманітні впливи на ВСР, включаючи механізми вищих вегетативних центрів, зумовлюють нелінійний характер змін серцевого ритму, для опису якого потрібне використання спеціальних методів. Проте застосування нелінійного аналізу в клінічній практиці обмежене у зв'язку з рядом факторів:

1) складність як з погляду структурного аналізу, так і обчислювальних алгоритмів;

2) неможливість застосування коротких протоколів і необхідність використання лише довгих записів для аналізу;

3) відсутність накопиченої фізіологічної бази інтерпретації результатів нелінійного аналізу.

Рекомендовані для використання показники і методи графічного аналізу наведені в табл. 4.5.

Метод аналізу незалежних компонентів

Оскільки визначення частотних смуг VLF, LF і HF при спектральному аналізі ВСР досить умовне, більш правильним є розподіл загальної ВСР на незалежні компоненти, зумовлені різними механізмами систем регуляції. Цей метод належить до нелінійних методів статистичного аналізу, не потребує тривалого запису ВСР.

Таблиця 4.4

Показники автокореляційного аналізу

Показник	Назва	Фізіологічна інтерпретація
CC1	Значення першого коефіцієнта автокореляційної функції	Ступінь активності автономного контуру регуляції
CEO	Кількість зсувів автокореляційної функції до одержання значення коефіцієнта кореляції <0	Ступінь активності центрального контуру регуляції

Таблиця 4.5

Показники нелінійного аналізу

Показник	Назва	Фізіологічна інтерпретація
D2	Кореляційна розмірність	Міра розмірності атрактора ВСР, що дозволяє оцінити геометричні властивості нелінійного динамічного процесу
ApEn	Апроксимаційна ентропія	Пов'язана з такими властивостями системи, як випадковість, регулярність і передбачуваність
л	Показники Ляпунова	Кількісна міра розходження первинно безкінечно близьких траєкторій у фазовому просторі
Методи графічного аналізу		
—	Реконструкція атрактора ВСР	Графічне зображення атрактора у фазовому просторі. Тісно пов'язане і проводиться спільно з визначенням D2
–	Перетини Пуанкаре	Дозволяє досліджувати властивості атрактора в просторових відображеннях в меншій, ніж D2, розмірності

Таблиця 4.6

Інтерпретація результатів аналізу ВСР

Часові показники	
SDANN	Гуморальна регуляція, активність центральних осциляторів
SDNN-i	Симпатопарасимпатична модуляція
RMSSD	Парасимпатична активність
PNN50	Парасимпатична активність
Триангулярний індекс	Парасимпатична активність
Амплітуда моди *R–R*	Симпатоадреналова активність
Індекс Баєвського	Симпатоадреналова активність
Спектральні показники	
VLF	Гуморальна регуляція (ренін-ангіотензин тощо), активність центрів осциляторів, коливання метаболізму
LF	Симпатопарасимпатична модуляція барорефлекторної природи
HF	Парасимпатична активність
LFn	Відносна симпатична активність
HFn	Відносна парасимпатична активність
LF/HF	Симпатопарасимпатичний баланс

Метод математичного моделювання

Метод впритул наближається до методу аналізу незалежних компонентів за спрямованістю на попередню обробку вихідного сигналу ВСР з подальшим застосуванням методів частотної області та нелінійного аналізу. Метод ґрунтується на фізіологічних описах функціонування автономної нервової системи.

Для інтерпретації результатів аналізу ВСР можна використати дані про фізіологічні кореляти показників ВСР, наведені в табл. 4.6.

ВСР У ЗДОРОВИХ ЛЮДЕЙ

ВСР у здорових людей дозволяє оцінити їх фізіологічні нормативи, що визначаються статтю, віком, положенням тіла в просторі, температурою навколишнього середовища, психічним комфортом, часом доби, сезонністю та іншими факторами.

Показники ВСР відрізняються високою індивідуальністю, а про порушення регуляції йдеться, коли показники виходять за межі значень індивідуальної норми. Статевої різниці у ВСР немає, хоча у жінок ЧСС вища.

З віком пов'язане зниження загальної потужності спектра ВСР за рахунок переважного зниження низько- (LF) і високочастотного (HF) компонента. Оскільки зниження LF і HF відбувається синхронно, відношення LF/HF змінюється мало. Найбільш висока потужність спектра спостерігається у дитячому і юнацькому віці. З віком реакція на модуляцію дихання знижується, що пов'язують з фізіологічною детренованістю.

Маса тіла також впливає на ВСР: менша маса тіла проявляється більш високою потужністю спектра ВСР і HF, а у людей з надмірною масою тіла відзначають зворотну залежність. Добові (циркадні) коливання ВСР проявляються більшою потужністю спектра VLF і LF вдень і меншою вночі при одночасному зростанні HF. Цей показник підвищується до максимуму рано-вранці, тоді як VLF або не змінюється, або знижується.

Фізичні вправи і спорт сприяють позитивним змінам ВСР: знижується частота ЧСС, потужність спектра ВСР зростає за рахунок HF. Надмірні тренування можуть супроводжуватись підвищенням ЧСС і зниженням ВСР. Цим частково пояснюються випадки раптової смерті, пов'язаної з надмірними навантаженнями, що частіше виявляють у професійному спорті.

Частота, глибина і ритм дихання суттєво впливають на ВСР: з підвищенням частоти дихання відносний внесок HF у ВСР зменшується і співвідношення LF/HF збільшується. Проби Вальсальви з глибоким диханням підвищують

Таблиця 4.7

Нормальні значення показників ВСР залежно від віку

Вік, років	20–39		40–59		60–80	
Час доби	день	ніч	день	ніч	день	ніч
Статистичні показники						
R–R, мс	754±35	883±33	832±19	963±20	832±15	937±22
SDNN, мс	59,8±3,7	67,8±3,5	51,6±1,7	56,5±1,8*	45,0±1,7	49,7±2,3*
SDANN, мс	84±6,0	133±9,6	77,5±3,8	88,6±5,1*	76,6±2,9	90,1±5,3*
RMSSD, мс	32,2±2,9	42,3±3,3	27,7±1,2	32,5±2,2*	26,0±1,7	29,5±1,7*
PNN50, %	9,8±2,4	17,5±2,6	6,3±0,8	10,2±2,2	4,8±0,9	7,1±1,1*
Спектральні показники						
VLF, мс^2	1677±136	2587±251	1542±145	1994±133	1146±89*	1505±124*
LF, мс^2	810±92	1347±110	710±63	922±100*	454±64*	661±73*
HF, мс^2	540±98	1113±125	386±25	528±53*	258±26*	344±34*
LF/HF, ум. од.	1,5±0,39	1,21±0,19	1,83±0,20*	1,74±0,2*	1,85±0,17*	1,94±0,14*
LFn, %	59,8±2,2	54,6±1,9	64,8±1,8	63,5±2,5	62,8±2,0*	64,5±1,8*
HFn, %	40,1±2,2	45,3±1,9	35,1±1,7	36,4±2,5*	37,1±2,0*	35,4±1,8*

*Відмінності у відповідний період доби з групою віком 20–39 років достовірні ($p<0,05$).

потужність спектра ВСР. Ритмічне дихання підвищує потужність спектра за рахунок HF.

Нормальні значення часових і спектральних показників серцевого ритму залежно від віку наведені в табл. 4.7.

Відмінності у значеннях показників ВСР відзначають також у період сну і активності. У табл. 4.8 наведені показники ВСР у здорових людей в зазначений період.

Таблиця 4.8

Показники ВСР у здорових людей в період сну та активності

Показник	Активність	Сон
R–R, мс	821±21	971±22*
SDNN-I, мс	51,1±1,8	57,3±1,6*
SDANN, мс	76,2±3,9	89,1±5,3*
RMSSD, мс	26,8±1,3	33,9±2,1*
pNN50, %	6,1±0,9	11,1±2,6*
VLF, мс^2	1488±154	1714±123*
LF, мс^2	708±69	967±97*
HF, мс^2	389±22	571±57*
LF/HF, ум. од.	1,82±0,18	1,69±0,15

*Відмінності порівняно з періодом активності достовірні ($p<0,05$).

КЛІНІЧНА ОЦІНКА ПОКАЗНИКІВ ВСР ПРИ РІЗНИХ ПАТОЛОГІЧНИХ СТАНАХ

Організована і збалансована регуляція — основа якісного здоров'я, підвищує шанси хворого на видужання чи ремісію. Реакція регуляторних систем на подразники неспецифічна, але високочутлива, і відповідно метод аналізу ВСР неспецифічний, але високочутливий при найрізноманітніших фізіологічних і патологічних станах. Проте не слід шукати показники і значення ВСР, властиві конкретним станам або нозологічним формам. З огляду на вищенаведене нам видається цікавим розглянути деякі особливості, що виявляють при аналізі показників ВСР при різних патологічних станах.

Нестабільна стенокардія

У хворих з нестабільною стенокардією виявляють значне зниження показників ВСР при добовому моніторуванні ЕКГ (SDNN, SDANN, SDNNi, RMSSD, PNN50). Зниження показників ВСР корелює зі зниженням сегмента *ST* на ЕКГ. Ризик несприятливих подій (розвиток ІМ, раптової смерті) протягом 1 міс у 8 разів вищий при значеннях SDANN <70 мс.

ІМ

ІМ характеризується значним зниженням показників ВСР при добовому моніторуванні ЕКГ порівняно з ХСН. Зниження ВСР у гострій фазі ІМ корелює із дисфункцією шлуночків, максимальною концентрацією КФК, вираженістю ГСН. Обгрунтування змін, що відзначають при цій патології, дослідники вбачають у порушенні співвідношення між симпатичним і парасимпатичним відділами нервової системи. У гострий період виявляють підвищення тонусу симпатичної (LF) і зниження тонусу парасимпатичної (HF) нервової системи. Симпатичні впливи на міокард знижують поріг фібриляції, парасимпатичні мають захисний характер, підвищуючи поріг. Зростання співвідношення LF/HF визначають протягом 1 міс після ІМ. Значне зниження ВСР при ІМ є незалежним і високоінформативним предикто-

ром шлуночкової тахікардії, фібриляції шлуночків, раптової смерті.

Спектральний аналіз ВСР у пацієнтів, які перенесли ІМ, виявляє зниження загальної потужності спектра і його компонентів. У дослідженні Північноамериканської групи з вивчення ВСР взяли участь хворі з ІМ. Встановлено, що низькі показники ВСР при добовому моніторуванні ЕКГ корелюють з ризиком раптової смерті більш виражено, ніж показники ФВ, кількість шлуночкових екстрасистол і толерантність до фізичних навантажень. Виокремлені значення потужності спектра в різних частотних діапазонах, пов'язаних з несприятливим прогнозом захворювання: загальна потужність спектра <2000 мс^2, ULF <1600 мс^2, VLF <180 мс^2, LF <35 мс^2, HF <20 мс^2 і співвідношення LF/HF <0,95. Низька потужність у діапазоні VLF більшою мірою, ніж інші показники, пов'язана з виникненням раптової аритмічної смерті. Граничними значеннями вираженого зниження ВСР при оцінці протягом 24 год рекомендується вважати SDNN <50 мс і триангулярний індекс ВСР <15, а для помірного зниження ВСР — SDNN <100 мс і триангулярний індекс ВСР <20.

У 1996 р. представлені результати дослідження GISSI-2, що тривало 1 тис. днів (567 пацієнтів). До кінця періоду спостереження померли 52 особи, що становило 9,1%. Дослідниками встановлено, що при зниженні PNN50 ризик смерті зростав в 3,5 раза, при зниженні SDNN — в 3 рази, при підвищенні RMSSD збільшувався в 2,8 раза.

СН

У пацієнтів із СН виявляють значне зниження ВСР, що зумовлено активацією симпатичного відділу нервової системи і тахікардією. Зміна параметрів часового аналізу ВСР достовірно корелює з вираженістю захворювання, проте зміна параметрів спектрального аналізу не настільки однозначна. У дослідженні залежності між активністю парасимпатичних впливів на серце у хворих з ХСН і функцією ЛШ встановлено, що ступінь зниження ВСР достовірно пов'язаний із ФВ. Таким чином зниження парасимпатичної регуляції відображає тяжкість систолічної дисфункції.

ГКМП

При ГКМП відзначають зниження загальної ВСР та її парасимпатичного компонента. У пацієнтів з цією патологією вночі знижується значення LF і HF і відзначається більш високий показник LF/HF порівняно зі здоровими. При цьому найбільш виражені значення компонента HF виявлені у хворих з пароксизмами шлуночкової тахікардії.

Діабетична полінейропатія

Зміни ВСР — рання (субклінічна) ознака полінейропатії, що дозволяє виявити цей стан ще до маніфестації клінічних ознак. При діабетичній полінейропатії відзначають зниження потужності всіх спектральних компонентів, відсутність збільшення LF при ортостатичній пробі, «нормальне» співвідношення LF/HF, зсув вліво центральної частоти компонента LF.

Порушення ритму серця

Відображаючи співвідношення симпатичної та парасимпатичної регуляції, ВСР дозволяє проводити оцінку ризику виникнення небезпечних для життя аритмій. Виникненню небезпечних для життя шлуночкових порушень ритму, за даними J.O. Valkama, передує підвищення загальної потужності спектра насамперед за рахунок його низькочастотного компонента.

У 1991 р. Farell зі співавторами надав дані дослідження ВСР у 416 пацієнтів з порушеннями ритму. Кінцевою точкою дослідження було виникнення стійкої шлуночкової тахікардії чи фібриляції шлуночків. Встановлено, що при поєднанні SDNN <20 мс і шлуночкової екстрасистолії >10 за годину чутливість методу становить 50%, а специфічність — 94%.

Антиаритмічні препарати можуть впливати на ВСР по-різному. В експерименті показано, що гемодинамічним наслідком шлуночкових порушень ритму є зміна шлуночкової еферентної активності. Отже, само по собі пригнічення аритмій може змінювати показники ВСР. У табл. 4.9 підсумовані впливи антиаритмічних препаратів на ВСР.

Таблиця 4.9

Вплив антиаритмічних препаратів на ВСР

Клас	Препарат	Зміна ВСР
IA	Прокаїнамід	Знижує ВСР
IB	Мексилетин	Зменшує дисперсію *R–R*, але не нормалізує LF та HF
IC	Пропафенон	Знижує ВСР, але підвищує LFn
	Флекаїнід	Зменшує PNN50, але не впливає на LFn та HFn
II	Метопролол	Збільшує SDNN та PNN50
	Пропранолол	Збільшує SDNN, PNN50 та HF
III	Аміодарон	Не впливає на ВСР
	Соталол	Збільшує SDNN, PNN50 та HF, але не впливає на LF
IV	Дилтіазем	Зменшує SDNN
	Ніфедипін	Без постійних змін

ВИСНОВОК

Дослідження ВСР — неінвазивний, чутливий і специфічний метод діагностики дисфункції міокарда, спосіб оцінки ефекту медикаментозної терапії. Аналіз показників ВСР дозволяє виокремити групу осіб з високим ризиком раптової серцевої смерті, а також прогнозувати розвиток захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Барышникова Г.А. (1994) Дефицит магния и его коррекция при сердечно-сосудистых заболеваниях. Клинический вестник, 1: 28–31.
2. Болл С.Д., Кемпбелл Р.В.Ф., Френсис Г.С. (1998) Международное руководство по сердечной недостаточности. Москва, с. 96.
3. Крыжановский В.А. (1998) Диагностика и лечение сердечной недостаточности. Москва, с. 182.
4. Bilge A.R., Jobin E., Jerard et al. (1998) Circadian variation of autonomic tone assessed by heart rate variability analysis in healthy subjects and in patients with chronic heart failure. Eur. Heart J., 19 (Suppl.): 369.
5. Fazekas T., Scherlag B.J., Vos M. et al. (1993) Magnesium and the heart: antyarrhythmic therapy with magnesium. Clin. Cardiol., 16: 768–774.
6. Galmier M., Fourcade J., Androdias Ch. et al. (1999) Depressed frcquency domain measures of heart rate variability as a independent predictor of sudden death in chronic heart failure. Eur. Heart J., 20 (Suppl.): 117.
7. Iliou M.C., Zerdeni K., Prunier L. et al. (1999) Improvement of heart rate variability by exercise training in chronic heatr failure is associated with a reduction of future cardiac events. Eur. Heart J., 20 (Suppl.): 118.
8. Kruger C., Lahm T., Zugek C. et al. (1999) Heart rate variability enhances the prognostic value of established parameters in patients with chronic heart failure. Eur. Heart J., 20 (Suppl.): 90.
9. Malik M., Hnatkova K., Camm A.J. et al. (1997) Predictive power of depressed heart rate variability and increased heart rate in post infarction patients with redused left ventricular ejection fraction. Eur. Heart J., 18 (Suppl.): 90.
10. Nolan J., Andrews R., Brooksby P. et al. (1997) Relationship between heart rate variability and mode of death in chronic heart failure: results of the UK-HEART study. Eur. Heart J., 18 (Suppl.): 577.
11. Pathak A., Fourecade J., Castel A. et al. (2000) Approach of theautonomic nervouse system in chronic heart failure: is QT dynamicity better than heart rate variability Eur. Heart J., 21 (Suppl.): 331.
12. Pierce J.B. (1994) Heart healthy magnesium. Your nutritional key to cardiovascular wellness. Avery Publishing Group. Garden City Park. New Yotk.
13. Ponikovski P., Anker S.D., Chua T.P. et al. (1997) Depressed heart rate variability is an independent predictor of death in patients with chronic heart failure. Eur. Heart J., 18 (Suppl.): 577.
14. Reunanen A., Karjalainen J., Ristola P. et al. (1997) Heart rate and mortality. Eur. Heart J., 18 (Suppl.): 595.
15. Sosnovski M., Latif S., Clark E. et al. (1999) A new index of heart rate variability. Eur. Heart J., 20 (Suppl.): 335.
16. Tygesen H., Eisenhofer G., Elam M. et al. (1997) Heart rate variability measurements correlates with sympathetic nerve activity in congestive heart failure. Eur. Heart J., 18 (Suppl.): 592.
17. Varonesckas G., Zemaityte D. (1999) Autonomic heart rate control and JT interval during night sleep stages in coronary disease patients with congestive heart failure failure. Eur. Heart J., 20 (Suppl.): 201.

ГЛАВА 5 ■ РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПРОВЕДЕННЯ ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

О.С. Сичов, О.І. Фролов

ЕФД І ПОКАЗАННЯ ДО ЙОГО ПРОВЕДЕННЯ 296
ЕФД
Завдання внутрішньосерцевого ЕФД
Вимоги до електрофізіологічних лабораторій
Вимоги до персоналу лабораторії ЕФД
Устаткування лабораторії ЕФД
Протокол ЕФД
ЕФД У ВИВЧЕННІ ФУНКЦІЇ СИНУСНОГО ВУЗЛА 298
Синопередсердна пароксизмальна тахікардія
Передсердна пароксизмальна тахікардія
ЕФД У ПАЦІЄНТІВ ІЗ НАБУТОЮ AV-БЛОКАДОЮ/ХРОНІЧНИМ ПОРУШЕННЯМ AV-ПРОВІДНОСТІ 299
ЕФД У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ТАХІКАРДІЄЮ І ШИРОКИМИ КОМПЛЕКСАМИ *QRS* 301
ЕФД У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ТАХІКАРДІЄЮ І ВУЗЬКИМИ КОМПЛЕКСАМИ *QRS* 301
ЕФД У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПОДОВЖЕНИМ ІНТЕРВАЛОМ *Q–T* 301
НАДШЛУНОЧКОВІ ТАХІКАРДІЇ ПРИ ДОДАТКОВИХ ШЛЯХАХ ПРОВЕДЕННЯ 302
Додаткові шляхи Кента і Джеймса
Додатковий шлях Махайма
ЕФД у пацієнтів із WPW-синдромом
ЕФД У ПАЦІЄНТІВ ЗІ ШЛУНОЧКОВИМИ ЕКСТРАСИСТОЛАМИ, ПАРНИМИ ЕКСТРАСИСТОЛАМИ І НЕСТІЙКОЮ ШЛУНОЧКОВОЮ ТАХІКАРДІЄЮ 303
Пароксизмальні шлуночкові тахікардії
ЕФД У ПАЦІЄНТІВ ІЗ НЕЗ'ЯСОВАНОЮ ВТРАТОЮ СВІДОМОСТІ 303
ЕФД У ПАЦІЄНТІВ, ЩО ВИЖИЛИ ПІСЛЯ ЗУПИНКИ СЕРЦЯ 303
ЕФД У ПАЦІЄНТІВ ІЗ НЕЗ'ЯСОВАНИМ СЕРЦЕБИТТЯМ 304
ЕФД ПРИ ПІДБОРІ АНТИАРИТМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ У РІЗНИХ ГРУП ПАЦІЄНТІВ 304
ЕФД У ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ Є КАНДИДАТАМИ АБО ВЖЕ МАЮТЬ ІМПЛАНТОВАНІ АНТИАРИТМІЧНІ ПРИСТРОЇ 304
ЛІТЕРАТУРА 305

ЕФД І ПОКАЗАННЯ ДО ЙОГО ПРОВЕДЕННЯ

ЕФД

Більше 30 років тому вперше за допомогою електродного катетера зареєстрована електрична активність пучка Гіса. Це відкриття стало новим кроком у розвитку існуючих уявлень про механізми порушень ритму серця і провідності. Спочатку ця методика отримала назву «дослідження пучка Гіса», але вже в 1970 р. (Sheslag et al.) впроваджено термін «електрофізіологічне дослідження» (ЕФД). Відтоді ЕФД активно розвивається і широко застосовується в клінічній практиці. Застосування ЕФД дає можливість не тільки по-новому розглянути і зрозуміти механізми порушень ритму та провідності серця, але й підібрати оптимальну тактику лікування пацієнтів. Сформувалися принципово нові уявлення про механізми дії антиаритмічних засобів. Завдяки активному впровадженню ЕФД у клініку отримали інтенсивний розвиток кардіохірургічні методи лікування аритмій, з'явився новий терапевтичний метод — катетерна радіочастотна деструкція.

ЗАВДАННЯ ВНУТРІШНЬОСЕРЦЕВОГО ЕФД

1. Визначення функціональних характеристик провідної системи серця.
2. Вивчення механізмів аритмії, факторів її індукції і припинення, виявлення анатомічних субстратів аритмії на основі анатомо-електрофізіологічних характеристик.
3. Точна топічна діагностика субстрату аритмії перед радикальним хірургічним втручанням або катетерною абляцією.
4. Виявлення аритмічної патології у хворих із синкопальними станами, виявлення хворих із ризиком раптової смерті.
5. Здійснення підбору медикаментозної терапії (медикаментозне тестування).

6. Підбір режимів антитахікардитичної електрокардіостимуляції, режимів кардіоверсії і дефібриляції при імплантації кардіовертерів-дефібриляторів.

7. Проведення катетерної деструкції субстратів аритмії.

ВИМОГИ ДО ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЧНИХ ЛАБОРАТОРІЙ

Інвазивні ЕФД повинні виконуватися в центрах, які мають кардіологічну, анестезіологічну і кардіохірургічну служби, при наявності обладнаного кабінету ЕФД, персоналу, підготовленого з клінічної електрофізіології серця. Неінвазивне ЕФД можуть виконувати на базі кабінетів функціональної діагностики кардіологічних відділень при забезпеченні їх ефективними швидкодіючими препаратами, дефібриляторами та можливостями швидкого транспортування хворого в реанімаційне відділення.

ВИМОГИ ДО ПЕРСОНАЛУ ЛАБОРАТОРІЇ ЕФД

У проведенні ЕФД беруть участь такі фахівці: 2 лікаря-електрофізіолога, анестезіолог, інженер-електронщик і медична сестра. Персонал лабораторії працює в умовах рентгенівського опромінення. Кардіохірурги залучаються для надання хірургічної допомоги при виникненні загрозливих для життя ускладнень.

УСТАТКУВАННЯ ЛАБОРАТОРІЇ ЕФД

1. Рентгенотелевізійна система пересувного або стаціонарного типу.

2. Універсальний електрокардіостимулятор.

3. Багатоканальний реєструючий пристрій для синхронної реєстрації ЕКГ і внутрішньосерцевих електрограм.

4. Ендокардіальні електроди.

5. Устаткування для проведення реанімації.

ПРОТОКОЛ ЕФД

Під місцевою анестезією пунктують і катетеризують велику вену (зазвичай стегнову або підключичну) і під рентгенологічним контролем встановлюють ендокардіальні електроди в різних відділах серця. Стандартними позиціями електродів є верхні відділи правого передсердя (HRA, high right atrium), коронарний синус серця (CS, coronary sinus), AV-з'єднання з пучком Гіса (HB, His band), верхівковим відділом ПШ (RV, right ventricular). Для розміщення електрода в коронарному синусі його вводять у ліву підключичну або яремну вену. Після проведення електродів у типові позиції реєструють порожнинні ендокардіальні електрограми, зазвичай у біполярному режимі з синхронним записом стандартних і грудних відведень на різній швидкості протягу стрічки (50 і 100 мм·с$^{-1}$). Після аналізу базових інтервалів гісограми на синусовому ритмі виконують стимуляцію різних камер серця. Зазвичай застосовують біполярну стимуляцію з дистальним полюсом електрода як катода. У більшості вживаних тепер протоколів стимуляцій використовується сила струму, що в 2 рази перевищує поріг стимуляції (1–4 мА). Тривалість стимулюючого імпульсу зазвичай 1–2 мс.

На електрограмі визначають такі інтервали (рис. 5.1).

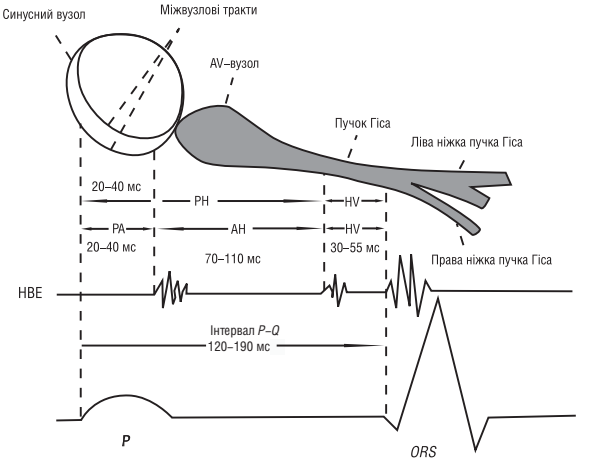


Рис. 5.1. *Провідна система серця*

PA — час проведення по правому передсердю — від початку P до передсердного потенціалу A на електрограмі пучка Гіса (в нормі 20–50 мс);

AH — час проведення по AV-вузлу — інтервал між початком активації передсердь (A) і початком активації пучка Гіса (H) на електрограмі пучка Гіса (у нормі — 50–140 мс);

H — час проведення по пучку Гіса — ширина потенціалу пучка Гіса (H) на електрограмі пучка Гіса (у нормі не більше 25 мс);

HV — час проведення по системі Гіса — Пуркіньє — інтервал від початку потенціалу H на електрограмі пучка Гіса до початку комплексу QRS на поверхневій ЕКГ (у нормі — 30–55 мс)

При проведенні ЕФД рекомендують таку послідовність виконання протоколу дослідження:

1. Аналізують стан провідної системи серця на початковому ритмі згідно з базовими показниками електрограми.

2. Оцінюють функцію синусного вузла.

3. Проводять зростаючу за частотою стимуляцію передсердя для оцінки антероградного проведення і точки Венкебаха.

4. Програмована стимуляція правого передсердя одним і подвійним екстрастимулом на спонтанному і заданому ритмі (2–3 базових цикли).

5. Стимуляція ПШ спочатку на верхівці, потім при необхідності на вихідному тракті в 2–3 базових циклах одним або двома екстрастимулами.

6. Далі можна виконувати медикаментозні проби, направлені на виявлення минущих порушень функції синусного вузла і AV-провідності або провокацію пароксизмальних тахіаритмій.

Послідовність виконання програми дослідження може відрізнятися залежно від мети дослідження, патології і конкретної ситуації, що виникає в процесі проведення ЕФД. Для отримання максимально можливої інформації слід дотримуватися деяких принципових моментів.

ЕФД У ВИВЧЕННІ ФУНКЦІЇ СИНУСНОГО ВУЗЛА

ЕКГ-прояви дисфункції синусного вузла включають синусову брадикардію у стані спокою, неадекватну хронотропну відповідь на навантаження або стрес, синоатріальну блокаду виходу або зупинку синусного вузла. Загальні прояви включають втрату свідомості, переднепритомний стан, короткочасне запаморочення або виражену слабкість. Аритмії зазвичай зумовлені одним або декількома перерахованими факторами: ураження власне синусного вузла (наприклад ідіопатична дегенерація, фіброз, ішемія або хірургічна травма), порушення функції автономної нервової системи, а також дією препаратів. Клінічне виявлення можливої дисфункції синусного вузла часто викликає труднощі, оскільки симптоми аномалії можуть бути короткочасними і доброякісними, а у пацієнтів, що не мають симптомів, можливо значна зміна синусового ритму. Були запропоновані різні інвазивні тести для оцінки функції синусного вузла.

Час відновлення функції синусного вузла (ЧВФСВ) використовується для оцінки впливу надчастої стимуляції на автоматизм синусного вузла. Часто вноситься поправка на тривалість синусового циклу (СЦ), що визначається як коригований час відновлення функції синусного вузла (КЧВФСВ = ЧВФСВ – СЦ). У нормі ЧВФСВ не перевищує 1500–2000 мс, а КЧВФСВ — 600 мс. Чутливість обох показників до 60%, специфічність — 88%. Таким чином, нормальні їх значення не завжди дають можливість виключити наявність дисфункції синусного вузла. Рекомендації щодо проведення ЕФД для оцінки функції синусного вузла наведені в табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Рекомендації щодо проведення ЕФД для оцінки функції синусного вузла

Показання	Клінічні групи пацієнтів
Абсолютно показано	Пацієнти з клінічною симптоматикою, у яких як причина симптомів підозрюється дисфункція синусного вузла, але після ретельного обстеження причинний зв'язок між аритміями та симптомами не встановлено
Ефективно	1. Пацієнти із документованою дисфункцією синусного вузла, у яких оцінка його функції, AV- або вентрикулоатріальної провідності, індукції аритмій, залежно від ділянки стимуляції, може допомогти вибору найбільш доцільного режима стимуляції 2. Пацієнти з електрокардіографічно підтвердженими синусовими брадиаритміями з метою визначення, чи пов'язана аномалія з органічною дисфункцією синусного вузла, дисфункцією автономної нервової системи або зумовлена впливом лікарських засобів для визначення оптимального варіанта терапевтичного лікування 3. Пацієнти з клінічною симптоматикою з підтвердженою синусовою брадиаритмією для виявлення вірогідної наявності іншої аритмії як причини симптомів
Не показано	1. Пацієнти з клінічною симптоматикою, у яких встановлений зв'язок між симптомами і документованою брадиаритмією та результати ЕФД яких не впливають на вибір наступної терапії 2. Пацієнти без клінічної симптоматики із синусовими брадиаритміями або з паузами (за типом синус-ареста), що виникають тільки під час сну (включаючи апное під час сну)

Синоатріальна провідність може бути визначена безпосередньо або за допомогою нанесення передсердного екстрастимулу на фоні синусового ритму або при стимуляції передсердя.

СИНОПЕРЕДСЕРДНА ПАРОКСИЗМАЛЬНА ТАХІКАРДІЯ

1. Під час тахікардії потенціал верхньої частини правого передсердя передує потенціалу нижньої його частини й істотно не відрізняється від такого на фоні синусового ритму.

2. Тахікардія провокується електростимулом, нанесеним у період серцевого циклу, що передує блокаді його проведення в синусний вузол. Інтервал зчеплення такого електростимулу дещо коротший ніж інтервал, при якому електростимул заміщає синусовий імпульс.

3. Одиничний електростимул, нанесений на передсердя з дещо меншим інтервалом зчеплення, ніж той, при якому виник пароксизм, здатний припинити напад тахікардії.

4. Часта стимуляція також провокує і пригнічує ектопічний ритм.

5. Додатковими критеріями діагностики є виникнення блокади II ступеня антероградного проведення імпульсу в AV-вузлі під час тахікардії, що не супроводжується припиненням нападу, а також ретроградна блокада проведення імпульсу при штучній стимуляції шлуночків.

ПЕРЕДСЕРДНА ПАРОКСИЗМАЛЬНА ТАХІКАРДІЯ

1. Потенціал передсердя передує потенціалу пучка Гіса.

2. Послідовність поширення порушення по передсердю в деяких випадках порушена. Якщо ектопічний водій ритму розміщений у нижній частині передсердя, потенціал його передує потенціалу верхньої частини правого передсердя; якщо водій ритму перебуває в лівому передсерді, то воно збуджується раніше правого передсердя.

3. У деяких випадках зареєстровані передсердні потенціали мають різну конфігурацію (кілька вогнищ ектопічного ритму).

4. Одиничними електростимулами неможливо припинити пароксизм. Часта стимуляція може лише тимчасово придушити ектопічний ритм. У тих випадках, коли прогнозують реципрокний механізм тахікардії, найважливішою діагностичною ознакою вважають погіршення внутрішньопередсердної провідності в момент провокації пароксизму.

5. Додатковою ознакою є антероградна або ретроградна блокада проведення імпульсу по AV-вузлу, оскільки наявність цих порушень виключає вузлову пароксизмальну тахікардію.

AV-вузлова пароксизмальна тахікардія

1. Передсердні електростимули з інтервалом зчеплення, що постійно стає коротшим, викликають пароксизм тахікардії, виникненню якого передує раптове або поступове подовження інтервалу *P–R*.

2. Потенціал пучка Гіса передує під час тахікардії потенціалу шлуночка.

3. Потенціал нижньої частини передсердя передує потенціалу його верхньої частини і за часом виникнення збігається з потенціалом шлуночка.

4. Стимуляція шлуночка зі зростаючою частотою або за допомогою одиничних імпульсів з інтервалом зчеплення, що постійно коротшає, супроводжується поступовим уповільненням ретроградного поширення збудження по передсердю. Це вказує на те, що імпульс проводиться AV-вузлом, а не по додатковому передсердно-шлуночковому з'єднанню.

5. Припинення пароксизму відбувається лише в результаті блокування імпульсу в AV-вузлі.

Фібриляція, тріпотіння передсердь

Діагноз пароксизмальної миготливої аритмії звичайно не викликає утруднень, тому ЕФД проводити не обов'язково. Лише при необхідності диференціації між шлуночковою екстрасистолією і аберантними комплексами слід провести реєстрацію електрограми пучка Гіса. Реєстрація потенціалу пучка Гіса на гісограмі і нормальної тривалості інтервалу *H–V* дає можливість стверджувати, що шлуночкові комплекси є аберантними. І, навпаки, відсутність потенціалу Н або значне укорочення інтервалу *H–V* є характерним для шлуночкових екстрасистол. При тріпотінні передсердь дуже чітко виділяються хвилі f, пов'язані або частково дисоційовані зі шлуночковими комплексами.

ЕФД У ПАЦІЄНТІВ ІЗ НАБУТОЮ AV-БЛОКАДОЮ/ХРОНІЧНИМ ПОРУШЕННЯМ AV-ПРОВІДНОСТІ

Можливість реєстрації потенціалу пучка Гіса під час ЕФД дає можливість описати 3 анатомічні ділянки AV-блокади:

а) Проксимальний (над пучком Гіса) — затримка проведення або блокада в AV-вузлі.

б) Інтрагісовий — затримка проведення або блокада в межах пучка Гіса.

в) Дистальний — розміщений дистальніше пучка Гіса і розміщується на рівні ніжок пучка Гіса.

Така діагностика є вкрай важливою, оскільки прогноз хворих із AV-блокадою залежить від рівня блокади: чим нижче рівень блокади, тим гірше прогноз.

При прогресуючому підвищенні частоти стимуляції правого передсердя відзначають поступове подовження інтервалу *A–H* до розвитку AV-блокади II ступеня на рівні AV-вузла — «точка Венкебаха». У нормі цей показник перевищує 110–130 імпульсів за хвилину.

Є певні кореляції між картиною ЕКГ і рівнем блокади. При AV-блокаді II ступеня I типу з вузькими комплексами *QRS* блокада зазвичай виникає на рівні AV-вузла, рідше може локалізуватися в пучку Гіса. При AV-блокаді II ступеня тип I з широкими комплексами *QRS* (блокада гілки пучка Гіса) блокада проведення може виникати на рівні AV-вузла, всередині або нижче пучка Гіса. AV-блокада II сту-

пеня II типу зазвичай виникає на рівні пучка Гіса або нижче й частіше поєднується з блокадою ніжки пучка Гіса. Зрідка AV-блокада II типу виникає в AV-вузлі. При повній AV-блокаді з ритмом, що висковзає, і вузькими комплексами *QRS* місце блокади може локалізуватися в AV-вузлі або пучку Гіса. При повній AV-блокаді з ритмом, що висковзає, з широкими комплексами *QRS* місце блокади може розміщуватися в AV-вузлі, всередині або нижче пучка Гіса. Зазвичай вона розміщена нижче пучка Гіса.

Прогноз пацієнтів із AV-блокадою залежить від рівня її виникнення. Хронічна AV-блокада I ступеня, особливо блокада на рівні AV-вузла, зазвичай має доброякісний перебіг. Ця аномалія часто пов'язана з прийомом лікарських препаратів і має оборотний характер. Клінічний перебіг вузлової AV-блокади II ступеня зазвичай доброякісний, прогноз залежить від наявності і стану основного захворювання серця. Прогноз пацієнтів із AV-блокадою II ступеня на рівні пучка Гіса неоднозначний. У таких пацієнтів часто виникають втрата свідомості та прояви СН. При відсутності лікування AV-блокада II ступеня на рівні нижче пучка Гіса має поганий прогноз, блокада у таких пацієнтів часто прогресує до більш високих ступенів, з'являється симптоматика з втратою свідомості. У пацієнтів із набутою повною AV-блокадою без лікування часто відзначають симптоматику незалежно від рівня блокади (табл. 5.2).

Згідно з електрокардіографічною класифікацією внутрішньошлуночкова провідна система складається із 3 пучків: переднього і заднього пучків лівої ніжки пучка Гіса та правої ніжки пучка Гіса. Анатомічна основа розподілу провідної системи у людини на 3 пучки не зовсім зрозуміла. Пацієнти з двопучковою блокадою мають підвищений ризик розвитку повної трипучкової блокади.

Раптова смерть пацієнтів із двопучковою блокадою може бути викликана не тільки розвитком повної трипучкової блокади, але також і розвитком шлуночкових тахіаритмій. Останні можуть відігравати важливу роль у пацієнтів із прогресуючим захворюванням серця і двопучковою блокадою. З цієї причини ЕФД пацієнтів з дефектами внутрішньошлуночкового проведення і нечіткими симптомами повинно також включати дослідження AV-провідної системи і оцінку функції синусного вузла, а також програмовану передсердну і шлуночкову стимуляцію з метою провокації тахіаритмії для виявлення схильності до розвитку як брадиаритмій, так і тахіаритмій (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

***Рекомендації щодо проведення* ЕФД**

Показання	Клінічні групи пацієнтів
Абсолютно показано	Пацієнти з наявністю клінічних симптомів, у яких причина симптомів не встановлена
Показано	Пацієнти, що не мають симптомів, з блокадою гілки пучка Гіса, якщо планується проведення фармакотерапії, яка може збільшити затримку проведення або викликати AV-блокаду
Не показано	1. Пацієнти, що не мають симптомів, пов'язаних із затримкою внутрішньошлуночкового проведення 2. Пацієнти з наявністю клінічних симптомів, у яких симптоми можна пояснити або виключити на основі даних ЕКГ

Таблиця 5.2

Рекомендації щодо проведення ЕФД у пацієнтів із набутою AV-блокадою

Показання	Клінічні групи пацієнтів
Абсолютно показано	1. Пацієнти із клінічною симптоматикою, у яких причиною симптомів може бути, але не доведена блокада в системі Гіса — Пуркіньє 2. Пацієнти з AV-блокадою II або III ступеня, у яких симптоматика зберігається після установки електрокардіостимулятора і у яких у якості причини симптомів підозрюється інший різновид аритмії
Показано	1. Пацієнти з AV-блокадою II або III ступеня, у яких інформація про рівень виникнення блокади або її механізм, а також про реакцію на фармакологічні або інші впливи можуть допомогти у виборі терапії або в оцінці прогнозу 2. Пацієнти із передчасними зливними деполяризаціями AV-з'єднання, які є причиною проявів AV-блокади II або III ступеня (помилкова AV-блокада)
Не показано	1. Пацієнти з клінічною симптоматикою, у яких поява AV-блокади та її симптоми корелюють з картиною ЕКГ 2. Пацієнти, що не мають симптомів, з минущою AV-блокадою, що пов'язана із сповільненням синусового ритму (наприклад нічна AV-блокада II ступеня I типу)

ЕФД У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ТАХІКАРДІЄЮ І ШИРОКИМИ КОМПЛЕКСАМИ *QRS*

При широких комплексах *QRS* (>120 мс) важливо диференціювати надшлуночкову тахікардію від шлуночкової тахікардії. Щоб відрізнити надшлуночкові тахікардії від шлуночкових наявність стійких симптомів тахікардії не показова. Якщо діагноз надшлуночкової тахікардії неможливо підтвердити або встановити, то тахіаритмію слід розцінювати як шлуночкову тахікардію і лікувати відповідно.

Тахікардія з широкими комплексами *QRS* може бути поділена на 3 групи: надшлуночкова тахікардія з блокадою ніжок пучка Гіса, надшлуночкова тахікардія з проведенням по додатковому передсердно-шлуночковому з'єднанню і шлуночкова тахікардія. ЕФД дозволяє точно діагностувати практично всі тахікардії з широкими комплексами, а також визначити послідовність та співвідношення між активацією передсердь і шлуночків. При цьому можна зареєструвати електрограми від структур, які не відображаються на стандартній ЕКГ (таких як пучок Гіса або додаткові шляхи проведення), а також можуть бути проаналізовані відповіді на різні проби зі стимуляцією. Оскільки знання механізму аритмії зазвичай має критичне значення для вибору належної терапії, ЕФД часто займають важливе місце в клінічній діагностиці у пацієнтів, що мають тахікардії з широкими комплексами (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Рекомендації щодо проведення ЕФД у пацієнтів із тахікардією і широкими комплексами QRS

Показання	Клінічні групи пацієнтів
Абсолютно показано	Пацієнти з тахікардією та широкими комплексами *QRS*, із невстановленим точним діагнозом (після аналізу доступних записів ЕКГ), встановлення якого необхідно для вибору тактики лікування
Не показано	Пацієнти зі шлуночковою тахікардією або надшлуночковими тахікардіями з аберантним проведенням або синдромом передзбудження, які діагностуються на основі чітких критеріїв ЕКГ і відносно яких дані ЕФД не впливають на вибір терапії. Проте дані, отримані при початковому ЕФД, у цих пацієнтів можуть розглядатися як настанова для подальшої терапії.

ЕФД У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ТАХІКАРДІЄЮ І ВУЗЬКИМИ КОМПЛЕКСАМИ *QRS* (табл. 5.5)

Таблиця 5.5

Рекомендації щодо проведення ЕФД у пацієнтів із тахікардією і вузькими комплексами QRS

Показання	Клінічні групи пацієнтів
Абсолютно показано	1. Пацієнти з частими нападами тахікардії або при їх поганій переносимості, які не дають адекватної відповіді на медикаментозну терапію і у яких інформація про місце виникнення, механізм та електрофізіологічні властивості провідних шляхів тахікардії важливі для вибору відповідної терапії (препарати, катетерна абляція, електростимуляція або хірургічне втручання) 2. Пацієнти, які віддають перевагу абляції, а не медикаментозній терапії
Показано	Пацієнти з частими епізодами тахікардії, яким необхідна медикаментозна терапія і відносно яких є припущення про проаритмічний ефект препаратів або про вплив антиаритмічних препаратів на синусний вузол або AV-провідність
Не показано	Пацієнти з тахікардіями, вагусними пробами, які легко контролюються, та/або хорошою переносимістю медикаментозної терапії, які не є кандидатами на немедикаментозне лікування

ЕФД У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПОДОВЖЕНИМ ІНТЕРВАЛОМ *Q–T*

Подовження інтервалу *Q–T*, пов'язане з потенційною загрозою виникнення небезпечних для життя аритмій, може реєструватися постійно або періодично як прояв вродженого синдрому подовженого інтервалу *Q–T* або може виникати внаслідок метаболічних, токсичних або патофізіологічних факторів. ЕФД має обмежене значення для виявлення, постановки діагнозу або підбору терапії при вродженому або набутому подовженні інтервалу *Q–T*. ЕФД у пацієнтів із вродженим синдромом подовженого *Q–T* нерідко призводить до запуску шлуночкових аритмій, тоді як його діагностичне значення невисоке або відсутнє зовсім (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Рекомендації щодо проведення ЕФД у пацієнтів із подовженим інтервалом Q–T

Показання	Клінічні групи пацієнтів
Показано	1. Оцінка проаритмічного впливу препарату у пацієнтів, стійка шлуночкова тахікардія або зупинка серця у яких виникли на фоні прийому цього препарату 2. Пацієнти, у яких зміни інтервала *Q–T* або конфігурація хвилі TU не можуть бути пояснені однозначно у зв'язку з втратою свідомості або наявністю симптоматичних аритмій, дія катехоламінів у таких пацієнтів може виявити певні зміни інтервалу *Q–T*
Не показано	1. Пацієнти з вродженим подовженням інтервалу *Q–T*, який виявляється клінічно, з симптоматичними аритміями або без них 2. Пацієнти з набутим синдромом подовженого інтервалу *Q–T*, у яких симптоми мають чіткий зв'язок з певною причиною або механізмом формування загрозливої для життя аритмії

НАДШЛУНОЧКОВІ ТАХІКАРДІЇ ПРИ ДОДАТКОВИХ ШЛЯХАХ ПРОВЕДЕННЯ

Додаткові шляхи Кента і Джеймса

1. Нав'язування ритму передсердя, що постійно зростає за частотою, або нанесення окремих стимулів із постійним укороченням інтервалу зчеплення при наявності пучка Кента призводить до росту вираженості хвилі дельта, інтервал Р–дельта-хвиля залишається стабільним. При цьому як для пучка Кента, так і для пучка Джеймса характерний на певному етапі стрибкоподібний перехід проведення імпульсів лише по додатковому передсердно-шлуночковому з'єднанню.

2. Програмована стимуляція передсердя, викликаючи пароксизм тахікардії, не виявляє відмінностей, властивих AV-вузловій тахікардії, тобто раптового подовження інтервалу *A–H* або появи періодики Венкебаха.

3. Програмована стимуляція шлуночка не супроводжується збільшенням часу ретроградного проведення збудження на передсердя, що відображає його поширення по додатковому передсердно-шлуночковому з'єднанню, а не по AV-вузлу.

4. Виявляє порушення послідовності ретроградного поширення хвилі збудження на передсердя. Це проявляється тим, що потенціал лівого передсердя реєструється раніше, ніж правого.

5. Додатковою ознакою є реєстрація нижньопередсердного потенціалу на гісограмі після шлуночкового комплексу на відміну від вузлової тахікардії, при якій цей потенціал за часом виникнення збігається зі шлуночковим.

Додатковий шлях Махайма

1. Потенціал Н на гісограмі за часом виникнення збігається з деформованим шлуночковим комплексом у відведенні електрограми від шлуночка і передує йому, тоді як комплекс *QRS*, що реєструється, нормальної форми.

2. Часта стимуляція передсердя призводить до подовження інтервалу *P–Q* і укороченню інтервалу *H–V* або навіть до його злиття зі шлуночковим комплексом, що поєднується з виникненням його аберації за типом блокади однієї з ніжок пучка Гіса.

3. Аберантний шлуночковий комплекс нормалізується після введення атропіну або на фоні стимуляції пучка Гіса.

ЕФД у пацієнтів із WPW-синдромом

Рекомендації щодо проведення ЕФД у пацієнтів із WPW-синдромом наведені в табл. 5.7.

Таблиця 5.7

Рекомендації щодо проведення ЕФД у пацієнтів із WPW-синдромом

Показання	Клінічні групи пацієнтів
Абсолютно показано	1. Пацієнти, яким показана катетерна або хірургічна абляція додаткових шляхів 2. Пацієнти з передзбудженням шлуночків, які вижили після зупинки кровообігу або перенесли нез'ясовану втрату свідомості 3. Пацієнти з клінічною симптоматикою, у яких визначення механізму розвитку аритмії або виявлення електрофізіологічних властивостей додаткових шляхів і нормальної провідної системи може допомогти у виборі оптимальної терапії
Показано	1. Пацієнти без клінічних симптомів із сімейним анамнезом раптової серцевої смерті або з передзбудженням шлуночків, але без спонтанних аритмій, чия робота пов'язана з підвищеним ризиком і у яких знання електрофізіологічних характеристик додаткових шляхів або індукованої тахікардії може сприяти формуванню рекомендацій з подальшого способу життя або терапії 2. Пацієнти з передзбудженням шлуночків, яким проводиться кардіохірургічне втручання з інших причин
Не показано	Пацієнти з передзбудженням шлуночків, які не мають симптомів, за виключенням тих, що описані вище

ЕФД У ПАЦІЄНТІВ ЗІ ШЛУНОЧКОВИМИ ЕКСТРАСИСТОЛАМИ, ПАРНИМИ ЕКСТРАСИСТОЛАМИ І НЕСТІЙКОЮ ШЛУНОЧКОВОЮ ТАХІКАРДІЄЮ

Таблиця 5.8

Рекомендації щодо проведення ЕФД у пацієнтів зі шлуночковими екстрасистолами, парними екстрасистолами і нестійкою шлуночковою тахікардією

Показання	Клінічні групи пацієнтів
Показано	1. Пацієнти з додатковими факторами ризику відносно виникнення аритмій: низька ФВ ЛШ, наявність пізніх потенціалів на сигнал-посилень ЕКГ, нестійка шлуночкова тахікардія при амбулаторному моніторуванні ЕКГ. Пацієнтам, у яких ЕФД буде використане для подальшого уточнення факторів ризику і підбору терапії при індукованій шлуночковій тахікардії 2. Пацієнти з вираженою клінічною симптоматикою, викликаною одиничними, парними мономорфними шлуночковими екстрасистолами, нестійкою шлуночковою тахікардією за даними амбулаторного моніторування ЕКГ, у яких розглядається можливість катетерної абляції
Не показано	Пацієнти з поодинокими, парними шлуночковими екстрасистолами або нестійкою шлуночковою тахікардією при відсутності симптомів або незначній їх вираженості, без інших факторів ризику розвитку стійких аритмій

ПАРОКСИЗМАЛЬНІ ШЛУНОЧКОВІ ТАХІКАРДІЇ

1. Наявність передсердно-шлуночкової дисоціації, що реєструється на електрограмі пучка Гіса. Цей критерій є дуже важливим, проте не абсолютним, тому що виявляється, хоча й дуже рідко, при надшлуночкових тахікардіях з аберантною шлуночковою провідністю.

2. Відсутність потенціалу Н перед шлуночковими комплексами або значне укорочення інтервалу *H–V* на гісограмі.

3. Часта і програмована стимуляція ПШ у більшості випадків призводить до виникнення шлуночкової тахікардії. Конфігурація комплексів при цьому аналогічна тим, які виникають під час нападу, що виник спонтанно.

4. Програмована стимуляція шлуночків у більшості випадків призводить до припинення тахікардії. Шлуночкова тахікардія з частотою ритму <175 уд./хв припиняється окремими електростимулами або за допомогою нав'язування штучного шлуночкового ритму невеликої частоти. Для її припинення при тахікардії >175 уд./хв використовують парні стимули або часту стимуляцію шлуночків.

ЕФД У ПАЦІЄНТІВ ІЗ НЕЗ'ЯСОВАНОЮ ВТРАТОЮ СВІДОМОСТІ

Таблиця 5.9

Рекомендації щодо проведення ЕФД у пацієнтів із нез'ясованою втратою свідомості

Показання	Клінічні групи пацієнтів
Абсолютно показано	Пацієнти з вірогідним структурним ураженням серця і втратою свідомості, причина якої залишається невизначеною після ретельного обстеження
Показано	Пацієнти з повторною втратою свідомості неясної етіології, які не мають структурного ураження серця, з негативним результатом тілт-теста (пасивної ортопроби), ортопроби, яка проводиться на столі зі змінним кутом нахилу
Не показано	Пацієнти з відомою причиною втрати свідомості, у яких ЕФД не зможе вплинути на лікування, що проводиться

ЕФД У ПАЦІЄНТІВ, ЩО ВИЖИЛИ ПІСЛЯ ЗУПИНКИ СЕРЦЯ

Таблиця 5.10

Рекомендації щодо проведення ЕФД у пацієнтів, що вижили після зупинки серця

Показання	Клінічні групи пацієнтів
Абсолютно показано	1. Пацієнти, які вижили після зупинки серця, без ознак ІМ з патологічним зубцем *Q* 2. Пацієнти, які пережили зупинку серця, що розвинулася більш ніж через 48 год після гострої фази ІМ при відсутності повторних ішемічних подій
Показано	1. Пацієнти, які пережили раптову зупинку серця, яка була викликана брадиартмією 2. Пацієнти, які пережили зупинку серця, що розвинулась у зв'язку з набутою аномалією реполяризації або каналопатіями (синдром подовженого *Q–T*, синдром Бругада та ін.) з неоднозначними результатами неінвазивного обстеження
Не показано	1. Пацієнти, які пережили зупинку кровообігу, що розвинулася в гостру фазу ІМ (<48 год) 2. Пацієнти, у яких зупинка серця була наслідком чітко визначених специфічних причин, таких як оборотна ішемія, виражений аортальний стеноз або визначений неінвазивними методами вроджений або набутий синдром подовженого *Q–T*

ЕФД У ПАЦІЄНТІВ ІЗ НЕЗ'ЯСОВАНИМ СЕРЦЕБИТТЯМ

Таблиця 5.11

Рекомендації щодо проведення ЕФД у пацієнтів із нез'ясованим серцебиттям

Показання	Клінічні групи пацієнтів
Абсолютно показано	1. Пацієнти з серцебиттям, у яких зафіксована медичним персоналом висока частота пульсу і у яких реєстрація ЕКГ не дозволяє встановити причину серцебиття 2. Пацієнти з серцебиттям, яке передувало синкопальному епізоду
Показано	Пацієнти з клінічно значним серцебиттям, вірогідно, кардіального походження, у яких симптоматика має спорадичний характер і не може бути зафіксована документально. Дослідження проводиться для уточнення механізму аритмії, встановлення необхідності проведення терапії або оцінки прогнозу
Не показано	Пацієнти, у яких підтверджена некардіальна причина серцебиття (наприклад гіпертиреоз)

ЕФД ПРИ ПІДБОРІ АНТИАРИТМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ У РІЗНИХ ГРУП ПАЦІЄНТІВ

ЕФД дозволяє серійно оцінювати зміни провідності і рефрактерності тканин серця, викликаних лікарськими препаратами, а також особливості аритмій, включаючи індукованість; при індукованих аритміях — оцінити частоту, морфологію та гемодинамічні наслідки. Після базового дослідження (бажано без препаратів), протягом якого індукується аритмія, призначається препарат і повторюється електрична стимуляція. Передбачається, що викликане антиаритмічним препаратом зниження можливості повторно індукувати аритмію свідчить про відсутність рецидивів аритмії. Навпаки, якщо аритмія залишається індукованою, то вірогідність повтору аритмії вища, ніж у групі хворих, де вдалося досягти її припинення препаратами. Такий підхід використовується насамперед у пацієнтів зі стійкими шлуночковими тахікардіями і у пацієнтів, які вижили після зупинки серця, хоча проведення ЕФД можливо і у пацієнтів із надшлуночковими аритміями (табл. 5.12).

Таблиця 5.12

Рекомендації щодо проведення ЕФД при підборі антиаритмічної терапії у різних груп пацієнтів

Показання	Клінічні групи пацієнтів
Абсолютно показано	1. Пацієнти зі стійкою шлуночковою тахікардією або зупинкою серця, особливо ті, які перенесли ІМ 2. Пацієнти з AV-вузловою реципрокною тахікардією, AV-реципрокною тахікардією із залученням додаткових шляхів проведення, у яких планується тривала медикаментозна терапія 3. Пацієнти зі шлуночковою алоритмією або бігемінією, яким планується усунення аритмії методом катетерної абляції
Показано	1. Пацієнти із синопередсердною реципрокною тахікардією, передсердною тахікардією, фібриляцією або тріпотінням передсердь без синдрому передзбудження шлуночків, у яких планується тривала медикаментозна терапія 2. Пацієнти з аритміями, які не викликаються при контрольному ЕФД, і у яких планується призначення медикаментозної терапії
Не показано	1. Пацієнти з ізольованими передсердними або шлуночковими екстрасистолами 2. Пацієнти з фібриляцією шлуночків з точно встановленою причиною

ЕФД У ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ Є КАНДИДАТАМИ АБО ВЖЕ МАЮТЬ ІМПЛАНТОВАНІ АНТИАРИТМІЧНІ ПРИСТРОЇ

Таблиця 5.13

Рекомендації щодо проведення ЕФД у пацієнтів, які є кандидатами або вже мають імплантовані антиаритмічні пристрої

Показання	Клінічні групи пацієнтів
Абсолютно показано	1. Пацієнти з тахіаритміями перед імплантацією та після неї, а також остаточне (перед випискою) програмування імплантованого пристрою для підтвердження його здатності працювати в запланованому режимі 2. Пацієнти з імплантованим електричним антитахікардитичним пристроєм, у яких зміни стану або терапії можуть вплинути на ефективність або безпеку пристрою 3. Пацієнти з імплантованим кардіостимулятором для лікування брадиаритмії, яким буде встановлений кардіовертер-дефібрилятор для перевірки взаємодії цих приладів
Показано	Пацієнти з раніше документованими показаннями до імплантації кардіостимулятора для підбору найбільш відповідних режимів і місць тривалої кардіостимуляції, виходячи з впливу останніх на симптоматику і гемодинаміку
Не показано	Пацієнти, які не є кандидатами для імплантації пристроїв

ЛІТЕРАТУРА

1. Бредикис Ю.Ю. (1967) Электрическая стимуляция сердца в клинической практике. Медицина, Москва, 200 с.
2. Бредикис Ю.Ю., Дрогайцев А.Д., Стирбис П.П. (1983) Физиологическая электростимуляция сердца: Обзор. Кардиология, 9: 114–118.
3. Емельяненко В.М., Ефремов А.И., Кофаль Л.А. и др. (1995) Критерии клинической оценки тяжести нарушений ритма сердца. Клин. мед. и патофизиол., 2: 92–93.
4. Ревишвили А.Ш. (1990) Электрофизиологическая диагностика и хирургическое лечение наджелудочковых тахиаритмий. Кардиология, 11: 56–59.
5. Черняк Б.А., Никитина Т.Н., Фукс Р.А. и др. (1983) Клинико-функциональная характеристика синдрома преждевременной реполяризации желудочков. Тер. арх., 4: 57–61.
6. Шевченко Н.М. (1997) Рациональная кардиология. Стар' Ко, Москва, 256 с.
7. Шубик Ю.В. (1999) Неинвазивное электрофизиологическое исследование при аномалиях проводящей системы сердца. ИНКАРТ, Санкт-Петербург, 84 с.
8 Akhtar M., Achord J.L., Reynolds W.A. (1994) Clinical competence in invasive cardiac electrophysiological studies. ACP/ACC/AHA Task Force on Clinical Privileges in Cardiology. J. Am. Coll. Cardiol., 23: 1258–1261.
9. Andresen D., Steinbeck G., Habort R. et al. (1990) Programmed ventricular stimulation: Prognoctic volue of noninducibility in patients with malignant ventricular tachyarhythmias. Eur. Heart J., 11 (Abstr. Suppl. 3).
10. Blomstrm-Lundqvist, Scheinman M.M. et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias – Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias).
11. Brembilla-Perrot B., Spatz F., Khaldi E. et al. (1990) Value of esophageal pacing in evaluation of supraventricular tachycardia. Am. J. Cardiol., 65: 322–330.
12. Flowers N.C., Abildskov J.A., Armstrong W.F. et al. (1991) ACC policy statement: recommended guidelines for training in adult clinical cardiac electrophysiology. Electrophysiology. Electrocardiography Subcommittee, American College of Cardiology. J. Am. Coll. Cardiol., 18: 637–640.
13. Gallagher J.J., Smith W.M., Kerr C.R. et al. (1982) Esophageal pacing: a diagnostic and therapeutic tool. Circulation, 65(2): 336–341.
14. Hall R.J.C., Boyle R.M., Webb-Peploe M. et al. (1995) Guidelines for specialist training in cardiology. Council of the British Cardiac Society and the Specialist Advisory Committee in Cardiovascular Medicine of the Royal College of Physicians. Br. Heart J., 73: 1–24.
15. Hindricks G., for the Multicentre European Radiofrequency Survey (MERFS) investigators of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology (1993) The Multicentre European Radiofrequency Survey (MERFS): complications of radiofrequency catheter ablation of arrhythmias, fur Heart J., 14: 1644–1653.
16. Horowitz L.N., Josephson M.E. (1990) Intracardiac electriphysiological tidy as a method of optimization of drug therapy in chronic V.T. Progr. Cardiovasc. Res., 2: 381–389.
17. Josephson M.E., Maloney J.D., Barold S.S. (1995) Guidelines for training in adult cardiovascular medicine. Core Cardiology Training Symposium (COCATS) Task Force 6: training in specialized electrophysiology, cardiac pacing and arrhythmia management. J. Am. Coll. Cardiol., 25: 23–26.
18. Miller J.M. (1996) Therapy of Wolff-Parkinson-White syndrome and concealed bypass tracts. J. Cardiovasc. Electrophysiol., 7(1): 85–93.
19. Santini M., Ansalone G., Cacciatore G. et al. (1990) Transesophageal pacing. PACE, 13(10): 1298–1323.
20. Snezhitsky V.A., Baranovsky P.A., Roman T.S. et al. (1994) Transesophageal atrial programmed pacing for assessment of atrioventricular conduction function. RBM, 16(3–4): 120–123.
21. Zipes D.P., DiMarco J.P., Gillette P.C. et al. (1995) Guidelines for clinical intracardiac electrophysiological and catheter ablation procedures. A report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on practice guidelines. J. Cardiovasc. Electrophysiol., 6(8): 652–679.
22. Zipes D.P., DiMarco J.P., Gillette P.C. et al. (1995) Guidelines for clinical intracardiac electrophysiological and catheter ablation procedures: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Intracardiac Electrophysiologic and Catheter Ablation Procedures), developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. J. Am. Coll. Cardiol., 26: 555–573.

ГЛАВА 6 ■ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАФІЯ ВИСОКОГО РОЗРІЗНЕННЯ В ДІАГНОСТИЦІ АРИТМІЙ ТА ПРОГНОЗУВАННІ РАПТОВОЇ СЕРЦЕВОЇ СМЕРТІ

О.М. Пархоменко, О.С. Сичов

ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЧНІ ОСНОВИ ППШ І ППП 307
МЕТОДИ РЕЄСТРАЦІЇ ППШ І ППП 307
АНАЛІЗ ЕКГ ВР 308
ІМ І ППШ 309
ЗВ'ЯЗОК МІЖ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЄЮ МІОКАРДА І ППШ 310
МИНУЩА ІШЕМІЯ МІОКАРДА І ППШ 310
ЕКГ ВР І СИНКОПАЛЬНІ СТАНИ НЕВІДОМОЇ ЕТІОЛОГІЇ 310
ППШ І ХВОРОБИ МІОКАРДА НЕІШЕМІЧНОГО ПОХОДЖЕННЯ 310
АНТИАРИТМІЧНІ ПРЕПАРАТИ І ППШ 311
АКШ, ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ АРИТМІЙ І ППШ 312
ІНФОРМАТИВНІСТЬ ПОКАЗНИКІВ ППП 312
ФАКТОРИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ПОЯВУ ППП 313
ЛІТЕРАТУРА 315

Однією з актуальних проблем сучасної кардіології залишається своєчасний прогноз електричної нестабільності міокарда, що є ключовим при прогнозуванні розвитку потенційно небезпечних аритмій. Впровадження комп'ютерних технологій, сучасних методів цифрової обробки ЕКГ-сигналу зумовили розробку і все більш широке використання в повсякденній клінічній практиці комп'ютерних ЕКГ-систем.

Сучасний розвиток комп'ютерних технологій дав можливість проводити аналіз ЕКГ-сигналу на якісно більш високому рівні, що відкрило нові можливості в діагностиці кардіологічної патології. Особливо актуально це при виявленні електричної нестабільності міокарда, діагностиці загрозливих для життя порушень ритму і ризику раптової серцевої смерті. Дані проспективних досліджень показали, що за останні два десятиріччя загальна частота раптової серцевої смерті, незважаючи на застосування нових методів діагностики і профілактики, істотно не змінилася і становить близько 20–25% усіх випадків гострих серцевих нападів. В абсолютній більшості випадків механізмом виникнення раптової серцевої смерті є розвиток шлуночкових тахіаритмій. Проблема раптової серцевої смерті ускладнюється ще й тим, що летальні аритмії можуть виникати при відсутності гострої ішемії і виражених функціональних та анатомічних змін, хоча часто поєднуються з ними. Виділення предикторів електричної нестабільності міокарда, розробка способів виявлення груп хворих із високим ризиком аритмічних подій — основні шляхи зниження частоти раптової серцевої смерті. Значну роль у вирішенні цієї проблеми відводять методам аналізу ЕКГ-сигналу з використанням електронно-обчислювальної техніки.

В останні роки все більший розвиток отримує ЕКГ високого розрізнення (ЕКГ ВР) — метод дослідження, що дозволяє за допомогою комп'ютерної обробки ЕКГ-сигналу реєструвати низькоамплітудні високочастотні сигнали, невидимі на звичайній ЕКГ.

Широке застосування знайшло виявлення так званих ППШ і ППП за допомогою спеціальної методики запису ЕКГ. Ця методика передбачає фільтрацію сигналу, посилення його в десятки тисяч разів і виділення з нього корисної інформації за допомогою методу усереднення.

Реєстрація сигналів із поверхні тіла розширює можливості використання методу ЕКГ ВР у клінічній практиці. Це зумовлено тим, що на сьогодні відсутні абсолютно надійні тести для прогнозування надшлуночкових порушень ритму, хоча фібриляція/тріпотіння передсердь вважаються найпоширенішими формами порушення ритму серця і відзначаються в 0,4% випадків серед дорослого населення. Їх поширеність підвищується з віком, і у осіб віком старше 60 років доходить до 2–10% випадків.

ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЧНІ ОСНОВИ ППШ І ППП

Електрофізіологічний субстрат ППШ являє собою зони міокарда з низькоамплітудною, фрагментованою, сповільненою активністю і затримкою шлуночкової деполяризації, які отримали назву «аритмогенний субстрат», є анатомічною основою для запуску шлуночкових тахіаритмій за механізмом re-entry.

На сьогодні вважається, що переважна більшість шлуночкових тахіаритмій виникає за механізмом повторного входу хвилі збудження. Для розвитку цього феномену необхідний ряд умов. Головне — це сповільнення швидкості проведення збудження в певній ділянці міокарда. Проте одного лише сповільненого проведення недостатньо для виникнення аритмії. Необхідна також фрагментація електричної активності, що виникає в ділянках, де м'язові волокна розділені сполучною тканиною. Найчастіше такі ділянки виявляються на межах зон ІМ, де острівці життєздатної тканини чергуються з вогнищами фіброзу. Отже, зони неоднорідності тканини призводять до фрагментації електричних сигналів і сповільненого поширення деполяризації, а реєстрація ППШ свідчить про наявність цих зон у міокарді. Оскільки при записі усередненої ЕКГ ці зони міокарда реєструються у вигляді низькоамплітудних сплесків активності наприкінці шлуночкового комплексу або виникають на початку сегмента *ST*, вони і отримали свою назву — ППШ.

В останні роки вчені звернулися до проблеми пошуку маркерів субстрату фібриляції передсердь, передсердної тахікардії. У більшості проведених досліджень виявлено, що дійсно у пацієнтів із пароксизмальною формою фібриляції передсердь відзначають низькоамплітудні сигнали наприкінці зубця *P*, так звані ППП, які відображають наявність сповільненої фрагментованої деполяризації передсердь і є маркерами фізіологічного субстрату таких надшлуночкових тахіаритмій, як фібриляція передсердь і пароксизмальна передсердна тахікардія, що розвиваються за механізмом re-entry.

МЕТОДИ РЕЄСТРАЦІЇ ППШ І ППП

Неінвазивна реєстрація ППШ і ППП з поверхні тіла пов'язана з рядом труднощів, зокрема з тим, що їх амплітуда є значно меншою, ніж амплітуда шумів від різних зовнішніх джерел. Навіть при прямому записі з поверхні тіла вона дуже невисока і тому на звичайній ЕКГ ППШ і ППП не реєструються. Проте їх можна зафіксувати, використовуючи методику усередненої ЕКГ ВР. Ця методика передбачає посилення ЕКГ-сигналу щонайменше в 20–50 тис. разів з подальшим поділом (фільтрацією) «корисних» високочастотних компонентів сигналу ЕКГ, низькочастотних його складових і позасерцевої електричної активності, тобто шумів. Шуми мають як мінімум три джерела: фізіологічний шум внаслідок активації скелетної мускулатури, електронний шум підсилювачів, які використовуються при реєстрації ЕКГ ВР, і фоновий (мережевий) шум. Головна проблема полягає в тому, що при посиленні сигналу разом з підвищенням амплітуди «корисних» сигналів відзначають ріст рівня шуму, тому виникає необхідність застосування методів для його усунення.

Основним способом усунення шуму, крім використання екранованого кабелю та безшумових вхідних передпосилювачів, є застосування методу комп'ютерного усереднення сигналу. Цей метод дозволяє відокремити сигнали від шумів шляхом істотного поліпшення співвідношення сигнал/шум. Оскільки шуми є випадковими сплесками, то при усередненні вони не синхронізуються з досліджуваним сигналом і тому від комплексу до комплексу накладаються хаотично (випадково), що призводить до істотного зниження їх амплітуди. У той же час «корисний» сигнал, на відміну від шумів, повторюється з певним інтервалом (тобто не хаотично), тому при усередненні його амплітуда стабілізується і зростає, збільшуючи таким чином співвідношення сигнал/шум. Величина шуму взаємозалежна з кількістю усереднених комплексів. Нагромадження 100 серцевих циклів знижує рівень шуму в 10 разів. Відповідно до міжнародних рекомендацій методика ЕКГ ВР передбачає реєстрацію та аналіз від 100 до 400 ЕКГ-комплексів.

При реєстрації ППШ необхідним є також усунення низькочастотних компонентів сигналу, які виникають при дихальних коливаннях. Для цього застосовують спеціальні двонаправлені чотириполюсні фільтри Баттерворта в діапазонах 25–250 і 40–250 Гц.

Ще однією умовою для усереднення сигналу є ідентичність (подібність) досліджуваних шлуночкових комплексів. При цьому важливим є відкидання передчасних порушень і досить «зашумлених» сигналів. Вирішують цю проблему таким способом: за еталон приймають перші 8 комплексів після початку усереднення у випадку, якщо середнє стандартне відхилення сигналу <20 мкВ. Інші порушення порівнюються з еталоном і автоматично відкидаються електронно-обчислювальною

машиною, якщо величина погрішності більша, ніж подвійне стандартне відхилення порівняно з еталоном.

Особливості проведення імпульсу по передсердям, що виражають в поздовжньому напрямку просування передсердної активності (а не трансмуральної, як при активації шлуночків), а також у накладанні потенціалів пучка Гіса, що відповідають за часом ізоелектричному простору між кінцем зубця *P* і комплексом *QRS*, ускладнюють виявлення сповільненої фракціонованої активності передсердь.

Устаткування, необхідне для реєстрації і аналізу ЕКГ ВР, включає триканальний електрокардіограф, що повинен бути підключений до персональної ЕОМ за допомогою апаратного блоку. Цей блок складається зі смугових фільтрів, тригерного пристрою, масштабних підсилювачів, аналого-цифрового перетворювача і плато інтерфейсу для введення сигналу в комп'ютер. Складові частини пристрою з'єднуються між собою оптоволоконною лінією зв'язку.

АНАЛІЗ ЕКГ ВР

При дослідженні ЕКГ ВР розрізняють часові, амплітудні і частотні параметри сигналу. У зв'язку з цим виділяють три підходи до виявлення зон сповільненої деполяризації: часову, спектральну і спектрально-часову. На сьогодні найпоширенішим є метод часового аналізу ППШ і ППП, оскільки найбільші величини чутливості і специфічності, а також найбільш високі значення відтворюваності більшість авторів отримали, використовуючи саме часовий метод аналізу усередненої ЕКГ. Для реєстрації ППШ і ППП ЕКГ-сигнал записується в трьох ортогональних відведеннях за Франком (X, Y, Z). Після посилення і фільтрації цей сигнал комбінується для одержання векторної величини: $-\sqrt{XI+YI+ZI}$, що називається «відфільтрований комплекс *QRS*». Далі за допомогою автоматичного алгоритму виводяться кількісні показники ППШ і ППП. До уваги приймаються наступні параметри:

- тривалість відфільтрованого комплексу *QRS*f *QRS*d;
- тривалість низькоамплітудних (<40 мкВ) сигналів у термінальній частині (останні 40 мс) відфільтрованого шлуночкового комплексу — LAS40;
- середньоквадратична амплітуда коливань в останні 40 мс комплексу *QRS* (RMS40).

ППШ при застосуванні фільтра 40–250 Гц констатують за такими критеріями: *QRS*f >114 мс, LAS >38 мс, RMS <20 мкВ. Виявлення як мінімум двох із трьох вищезгаданих показників свідчить про наявність ППШ.

При використанні фільтра 25–250 Гц, за даними більшості авторів, критеріями ППШ є *QRS*f >120 мс, LAS >38 мс, RMS <25 мкВ.

До часових параметрів відфільтрованого зубця *P* належать наступні показники:

1. Тривалість відфільтрованого зубця *P* (Fi*P*).
2. Різниця між тривалістю відфільтрованого та невідфільтрованого зубця *P* (Fi*P*— Un Fi*P*).
3. Тривалість сигналів <5 мкВ (D5).

Амплітудні параметри ППП — це середньоквадратична амплітуда (RMS):

1. Усього зубця *P* (RMS*P*).
2. Останніх 10–20–30 мс (Last 10–20–30 або RMS 10–20–30).

Найчастіше використовується показник RMS 20.

Сучасне програмне забезпечення методу ЕКГ ВР дозволяє встановлювати режими усереднення кардіоциклів із синхронізацією за зубцями *P, Q, R*. При аналізі ППП режим усереднення із синхронізацією за зубцями *P* має ряд переваг порівняно з режимом усереднення та синхронізацією за зубцем *R*. Помилки і неточності, що неминуче виникають і призводять до послаблення корисного сигналу наприкінці зубця *P* при усередненні і синхронізації за зубцем *R*, є результатом, з одного боку, мінливості інтервалу *P–Q* від циклу до циклу, з іншого — неможливості виключення з процесу усереднення ектопічних передсердних комплексів, які нерідко мають місце у пацієнтів із надшлуночковими тахіаритміями.

Характеристики Fi*P* також залежать від смуги пропускання частот фільтра, що застосовується. При використанні фільтра з діапазоном пропускання частот в 20–30 Гц виникають труднощі у визначенні термінальної частини сигналу зубця *P* через їх перекриття сигналами зубця *R*. У той же час при застосуванні фільтрів у 60–80 Гц сигнали Fi*P* наближаються до сигналів стандартної ЕКГ. Вважається, що використання високочастотних фільтрів у 40 Гц є оптимальним у цій методиці для ідентифікації пацієнтів із пароксизмальною формою фібриляції передсердь. Значно змінюють показники ЕКГ ВР з виділення ППП типи застосовуваних фільтрів (двонаправлені, вперед- або назаднаправлені). H. Ozawa і співавтори у своєму повідомленні приходять до висновку, що двонаправлені фільтри кращі, ніж інші, оскільки відображають справжню тривалість Fi*P*. При цьому одержуване значення часових характеристик Fi*P* менше, ніж при використанні вперед- і назаднаправленних фільтрів.

На рис. 6.1 представлений приклад наявності ознак ППП при аналізі зубця *P*.

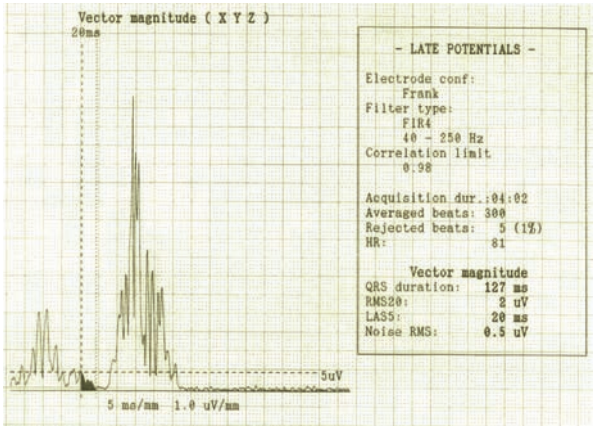


Рис. 6.1. *Приклад наявності ознак ППП при аналізі зубця Р*

ІМ І ППШ

У здорових людей ППШ реєструють у 0–6% випадків. Поява ППШ у пацієнтів із гострим ІМ залежить від часу, що пройшов від початку захворювання, локалізації зони некрозу та методів лікування. Дані про вираженість ППШ у гострій фазі ІМ суперечливі. ППШ у цей період характеризуються вираженою нестабільністю. За даними різних авторів вони реєструвалися в 20–60% випадків, але більше ніж у половини пацієнтів пізніше відзначали нормалізацію параметрів ЕКГ ВР і зникнення ППШ. Нестійкий характер ППШ у гострій фазі ІМ свідчить про те, що вони відображають скоріше ступінь вираженості ішемії, ніж наявність аритмогенного субстрату, необхідного для виникнення шлуночкових тахіаритмій.

Найчастіше ППШ реєструються в період між 6–30-м днем захворювання. Надалі частота виявлення ППШ повільно знижується. Так, за даними Й. Кіспаг і співавторів, серед пацієнтів з ІМ на момент виписки зі стаціонару ППШ реєструвалися у 82%, через 1 рік — у 61%, а через 5 років — лише у 48%. Проте у пацієнтів зі стійкою шлуночковою тахікардією ППШ не зникали. За даними ряду авторів частота виявлення ППШ останнім часом знижується, що пояснюється більш широким використанням тромболітичної терапії і балонної ангіопластики. Проте реєстрація ППШ залишається незалежним фактором ризику розвитку шлуночкових тахіаритмій. Це ствердження отримало право на життя після того, як був доведений безумовний зв'язок між ППШ і загрозою розвитку небезпечних шлуночкових порушень ритму. Тому сьогодні рекомендовано проводити реєстрацію ЕКГ ВР з метою виявлення ППШ усім хворим, що перенесли ІМ.

У хворих після гострого ІМ зі стійкою шлуночковою тахікардією, індукованою під час ЕФД серця, ППШ фіксувалися у 80–100% випадків. У пацієнтів із постінфарктним кардіосклерозом наявність ППШ також корелює з виникненням спонтанних шлуночкових тахікардій. T.G. Turritto і співавтори вважають, що реєстрація патологічних параметрів усередненої ЕКГ — найбільш точний скринінг-метод для виявлення імовірності індукції шлуночкових тахікардій. Частота виникнення ППШ залежить від типу тахіаритмій. M. Simson і співавтори показали, що у пацієнтів із великовогнищевим ІМ при стійкій шлуночковій тахікардії ППШ реєструвалися в 91% випадків, а при фібриляції шлуночків тільки в 52%. За даними інших авторів при виникненні фібриляції шлуночків ППШ відзначали тільки в 12–18% випадків. R. Freedman і співавтори помітили, що частота виявлення ППШ майже в 3 рази вища у пацієнтів зі стійкою шлуночковою тахікардією, ніж при фібриляції шлуночків. Такі ж результати отримані при дослідженні хворих, успішно реанімованих після раптової зупинки серця. Ці результати свідчать про існування різних механізмів виникнення шлуночкової тахікардії і фібриляції шлуночків. Тому питання прогностичного значення ППШ щодо розвитку небезпечних для життя порушень ритму остаточно не вирішено. Безумовно, що висока прогностична значимість відсутності ППШ дозволяє з упевненістю віднести хворих з ІМ без ППШ до категорії низького ризику розвитку шлуночкової тахікардії та раптової серцевої смерті. У той же час низькі величини позитивної прогностичної значимості (10–35%) свідчать про велику кількість псевдопозитивних результатів. Не у всіх пацієнтів із порушеннями показників усередненої ЕКГ розвиваються шлуночкова тахікардія і фібриляція шлуночків, оскільки ППШ відображають лише зони сповільненого проведення імпульсу в міокарді, що є необхідною, але не завжди достатньою умовою для виникнення тахіаритмії за механізмом повторного входу. Тому для підвищення прогностичної значимості виявлення електричної нестабільності серця, крім ППШ, в останні роки рекомендується досліджувати варіабельність ритму серця, дисперсію *Q–T*-інтервалу та здатність індукування шлуночкової тахікардії/фібриляції шлуночків при проведенні програмованої стимуляції шлуночків.

У ряді досліджень проаналізований зв'язок ППШ з функцією ЛШ. Зареєстровано, що в міру погіршення функції ЛШ відзначають зростання частоти ППШ і їх тривалості. Це свідчить про те, що анатомічним субстратом ППШ є патологічно змінений міокард, а ППШ можна розглядати як своєрідний «місток» між електрофізіологічними порушеннями збудливості і провідності та механічних розладів.

Частота реєстрації ППШ залежить також від локалізації ІМ. При нижній локалізації ППШ реєструються вірогідно частіше. Це пов'язано з нерівномірністю проходження збудження в міокарді: нижньобазальні ділянки виходять з електричного збудження останніми, що полегшує реєстрацію ППШ, якщо вони виникають у цих ділянках. Міжшлуночкова перегородка та передня стінка активуються раніше, тому ППШ при наявності аритмогенного субстрату в цих зонах можуть з'являтися ще до закінчення шлуночкового комплексу і маскуватися ним.

ЗВ'ЯЗОК МІЖ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЄЮ МІОКАРДА І ППШ

Останнім часом багато уваги приділяється впливу тромболітичної терапії і ангіопластики зі стентуванням при ІМ на шлуночкові тахіаритмії і виявлення ППШ. Дані більшості досліджень показали, що при тромболітичній терапії ППШ реєструються в середньому в 2–3 рази рідше порівняно з пацієнтами, у яких ця терапія не проводилася. При цьому ППШ частіше відзначали при збереженій коронарній оклюзії (у 37–80%), у той час як у випадках успішного відновлення коронарної перфузії вони фіксувалися набагато рідше (16–25%). Таким чином, повторні реєстрації ЕКГ ВР можуть бути ще одним неінвазивним маркером успішної реваскуляризації, оскільки шлуночкові порушення ритму в перші 24 год від початку ІМ, згідно з сучасними поглядами, є ознакою реперфузії і не пов'язані з реєстрацією ППШ. Вважається, що коронарна оклюзія є незалежним чинником появи ППШ, а успішна реперфузія сприятливо впливає на аритмогенний субстрат, маркером якого є ППШ.

МИНУЩА ІШЕМІЯ МІОКАРДА І ППШ

Аналіз часових параметрів ЕКГ ВР під час гострої ішемії, викликаної проведенням транслюмінальної балонної коронарної ангіопластики, показав зниження амплітуди і збільшення тривалості високочастотних коливань (RMS і LAS) при незмінній величині тривалості фільтрованого шлуночкового комплексу (*QRS*f). При цьому минуща ішемія була причиною появи ППШ у 48% хворих. У той же час провокація ішемії міокарда за допомогою дозованих фізичних навантажень при здійсненні ВЕМ і тредмілергометрії, інфузії дипіридамолу або добутаміну не викликали появи ППШ як у хворих зі стенокардією, так і у пацієнтів після перенесеного ІМ.

Таким чином, питання про те, чи має прогностичне значення персистування ППШ внаслідок перехідної ішемії міокарда щодо виникнення шлуночкової тахікардії, на сьогодні залишається відкритим.

ЕКГ ВР І СИНКОПАЛЬНІ СТАНИ НЕВІДОМОЇ ЕТІОЛОГІЇ

Пацієнтів із синкопальними станами невідомої етіології часто направляють для проведення ЕФД з метою індукування стійких шлуночкових тахікардій і таким способом підтвердження аритмогенного генезу синкопальних станів. Виділення неінвазивних методів діагностики загрозливих для життя аритмій як безпосередньої причини синкопальних станів є надзвичайно важливим. Більші перспективи в цьому контексті належать ППШ як неінвазивним маркерам електричної нестабільності міокарда. У дослідженні D. Kuchar і співавторів (150 хворих із синкопальними станами) ППШ були виявлені у 16 з 22 пацієнтів зі шлуночковими тахікардіями (чутливість — 73%, специфічність — 89%). В інших дослідженнях також підтверджувалося, що наявність ППШ у хворих із синкопальними станами збігається зі стійкою шлуночковою тахікардією або її індукцією при проведенні ЕФД (позитивна прогностична точність коливалася в межах 40–83%, а негативна прогностична точність у всіх дослідженнях становила більш ніж 90%). Базуючись на цих даних, можна стверджувати, що ЕКГ ВР має високу цінність при обстеженні хворих із синкопальними станами, причиною яких є шлуночкові тахіаритмії. Особливе клінічне значення ППШ представляє їх висока негативна прогностична точність. Нормальні значення параметрів ЕКГ ВР у пацієнтів із синкопальними станами та низькою загрозою виникнення шлуночкової тахікардії, за даними інших методів діагностики (виявлення шлуночкової екстрасистолії високих градацій, подовженого *Q–T*-інтервалу, дисфункції ЛШ), свідчать про низьку імовірність аритмогенного генезу синкопальних станів. Але при виявленні ППШ загроза розвитку порушень ритму серця не завжди висока.

ППШ І ХВОРОБИ МІОКАРДА НЕІШЕМІЧНОГО ПОХОДЖЕННЯ

Клінічне значення ППШ найбільш глибоко досліджене при ІХС. Набагато менше уваги приділялося вивченню параметрів усередненої ЕКГ при інших серцево-судинних захворюваннях. Проте ряд досліджень показав, що ЕКГ ВР може бути корисною у виділенні групи ризику виник-

нення шлуночкових тахіаритмій серед пацієнтів із кардіоміопатіями. D. Roll і співавтори виявили, що у хворих із ДКМП 83% пацієнтів із шлуночковою тахікардією мали ППШ, у той час як серед осіб без порушень ритму серця ППШ реєструвалися лише в 14% випадків. За даними інших авторів частота виявлення ППШ при ДКМП коливається від 30 до 45%.

D. Manchini і співавтори відзначили, що виживаність хворих із кардіоміопатіями протягом року при відсутності ППШ була на рівні 95%, у той час як при їх наявності становила тільки 39%.

Реєстрація ППШ при ДКМП свідчить про можливості індукції шлуночкової тахікардії при проведенні ЕФД серця. Це підтверджується тісним кореляційним зв'язком між реєстрацією ППШ і шлуночковою тахікардією, індукованими при проведенні програмованої стимуляції серця.

Виявлення ППШ корелює з даними біопсії у хворих із ДКМП: вони присутні у випадках виражених дегенеративно-дистрофічних змін у міокарді, які супроводжуються значною дилатацією шлуночків.

У пацієнтів з ознаками ГКМП вірогідно частіше відзначали патологічне значення однієї з характеристик ЕКГ ВР — тривалості низькоамплітудної, фрагментованої активності, але прогностичне значення цього феномену остаточно не з'ясоване.

Частота фіксування ППШ при ГКМП становила за даними різних авторів 10–20%. Прогностична цінність ППШ щодо виявлення електричної нестабільності серця була відносно високою у хворих зі шлуночковою тахікардією (чутливість — 75%, специфічність — 62%) і набагато нижчою у пацієнтів із фібриляцією шлуночків (чутливість — 47%, специфічність — 23%).

Отже, наявність ППШ при ГКМП не є надійним предиктором шлуночкових тахіаритмій і ризику раптової серцевої смерті.

Ряд авторів виявили появу ППШ у пацієнтів із гіпертонічною хворобою (частота ППШ становила від 2 до 27% випадків). При цьому встановлено, що ППШ відзначають у 5% хворих без ГЛШ, у 13% — при наявності концентричної гіпертрофії і у 48% — з асиметричною гіпертрофією. Кореляція між ППШ і шлуночковою тахікардією виявлена лише у хворих при концентричній ГЛШ. Це свідчить про те, що у осіб з АГ ППШ більшою мірою є предикторами вираженості гіпертрофії, ніж шлуночкових порушень ритму серця. Тісна кореляція між ППШ і гіпертрофією міокарда пояснюється ростом маси міокарда, що приймає участь у деполяризації, а також збільшенням ділянок фіброзної тканини, що виникає при наявності у пацієнта АГ і викликає затримку активації міокарда.

Серед хворих з порушеннями шлуночкового ритму без клінічних проявів захворювань серця (пацієнти з так званими ідіопатичними шлуночковими тахікардіями) ППШ відзначали у 18–20% випадків. Реєстрація ППШ корелювала з патологічними результатами біопсії міокарда (надмірний розвиток фіброзу). При цьому констатовано, що ППШ не є досить чутливим маркером для прогнозування змін при біопсії міокарда (63%) і індукованості шлуночкової тахікардії під час ЕФД (37%), незважаючи на те, що мають високу специфічність (84 і 100% відповідно).

В окремих роботах вивчалися ППШ у хворих із вродженими вадами серця (особливо при вадах Фалло), гемодинамічно значимим пролапсом мітрального клапана, міокардитом, аритмогенною дисплазією ПШ. Проте в ці дослідження була включена невелика кількість хворих, що є недостатнім для вирішення питання про прогностичне значення ППШ при цих захворюваннях.

АНТИАРИТМІЧНІ ПРЕПАРАТИ І ППШ

Згідно з результатами більшості досліджень зміни параметрів ЕКГ ВР, які відзначають під впливом різних антиаритмічних засобів, не мають істотного значення в прогнозуванні ефективності лікування. Тільки в деяких роботах у невеликої кількості хворих показано, що поява ППШ або збільшення їх кількісних параметрів на фоні прийому антиаритмічних препаратів збігалося з більш легкою індукованістю шлуночкової тахікардії під час програмованої стимуляції шлуночків серця.

Антиаритмічні засоби, блокуючи іонні канали клітинних мембран серця, сповільнюють проведення електричних імпульсів і збільшують рефрактерність (крім препаратів IB групи), що теоретично повинно викликати не зникнення ППШ, а навпаки, зростання частоти їх реєстрації. R. Freedman і співавтори показали, що застосування антиаритмічних засобів IA і особливо IC груп призводило до значного збільшення тривалості низькоамплітудних сигналів у кінцевій частині шлуночкового комплексу, пов'язаного з подовженням циклу індукованої шлуночкової тахікардії. При лікуванні флекаїнідом частота виявлення ППШ підвищувалася від 43 до 62%, при терапії пропафеноном — від 29 до 48%, тоді як при лікуванні мексилетином не змінювалися параметри усередненої ЕКГ.

Аміодарон і соталол мало впливають на показники ЕКГ ВР. За даними C. Hofman і спів-

авторів у пацієнтів з наявністю шлуночкових екстрасистол високих градацій зміни параметрів усередненої ЕКГ, викликані дією аміодарону, не корелювали з ефективністю лікування. В інших дослідженнях показано, що у хворих з індукцією шлуночкової тахікардії під час ЕФД застосування аміодарону викликає появу ППШ.

Отже, зміни ЕКГ ВР на фоні антиаритмічної терапії не були пов'язані з її ефективністю, з'являлися незалежно від природи основного захворювання і клініко-анамнестичних даних і не дозволяли прогнозувати результати лікування.

АКШ, ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ АРИТМІЙ І ППШ

Згідно з даними ряду досліджень після операції АКШ зникнення ППШ відзначали приблизно у 40–50% хворих. ППШ після АКШ реєстрували у пацієнтів із низькою ФВ і частою шлуночковою екстрасистолією, проте при проспективному спостереженні протягом 3 років випадки раптової смерті не фіксувалися, тому прогностичне значення ППШ у цього контингенту хворих залишається нез'ясованим.

Хірургічна деструкція аритмогенних зон призводить до зникнення ППШ. Крім того, нормалізація параметрів усередненої ЕКГ збігається з усуненням можливості повторної індукції шлуночкової тахікардії, тобто усереднена ЕКГ може бути корисною в прогнозуванні ефективності хірургічного лікування у пацієнтів з наявністю ППШ до операції. За даними N. Marcus і співавторів у 90% хворих із нормальними показниками ЕКГ ВР після лікування не вдалося запустити будь-який вид шлуночкової тахікардії під час ЕФД. З іншого боку, ряд досліджень показали, що у 85–100% пацієнтів, у яких стійка шлуночкова тахікардія залишалася і після хірургічного усунення аритмогенного вогнища, ППШ продовжували виявляти і в післяопераційний період. У той же час приблизно у половини хворих зі збереженими ППШ після лікування стійка шлуночкова тахікардія не індукувалася. Причина в тому, що реєстрація ППШ тісно пов'язана з величиною ділянок уповільненої деполяризації міокарда. Про це свідчить кореляція між низькоамплітудними сигналами поверхневої усередненої ЕКГ, з одного боку, кількістю ділянок уповільненої активації міокарда і її тривалістю за даними ендокардіального картування — з іншого. Персистування ППШ є доказом того, що в серці залишаються зони сповільненого проведення імпульсу і загроза аритмії остаточно не усунута.

Таким чином, незважаючи на ряд невирішених питань діагностичного та прогностичного значення ППШ, широке використання методики ЕКГ ВР у клінічній практиці дозволяє виявляти серед пацієнтів кардіологічного профілю осіб з високим ризиком розвитку небезпечних для життя шлуночкових порушень ритму та оптимізувати тактику їх лікування.

ІНФОРМАТИВНІСТЬ ПОКАЗНИКІВ ППП

Закордонні і вітчизняні автори виявили високу прогностичну цінність ЕКГ ВР в оцінці ризику виникнення пароксизмів фібриляції передсердь. Доведено, що ППП реєструють у 63–93% хворих з пароксизмами фібриляції передсердь.

Пропоновані в літературі значення показників ЕКГ ВР зубця *P* для використання як критерії виявлення хворих із фібриляцією передсердь представлені в табл. 6.1.

Таблиця 6.1

Прогнозовані граничні значення показників ЕКГ ВР зубця P для виявлення хворих із фібриляцією передсердь

Автори	Рік	Критерії	Чутливість	Специфічність
G. Opolski та співавтори	1990	Fi*P* >104	76	90
P. Marconi та співавтори	1991	Fi*P* >130	68	92
M. Fukunami та співавтори	1991	Fi*P* >120	95	54
J. Stainberg та співавтори	1993	Fi*P* >135	63	98
А.У. Елеуов та співавтори	1993	Fi*P* >140	85	74
S. Guidera та співавтори	1993	Fi*P* >155	80	93
Y. Abe та співавтори	1994	Fi*P* >125 і RMS-20 <3,0	87	93
D. Kontoyannis та співавтори	1995	Fi*P* >120	90	84
P. Stafford та співавтори	1995	Fi*P* >155	81	93
N. Gondo та співавтори	1995	Fi*P* >120	85	84

Таким чином, очевидний широкий розкид граничних величин, що пропонуються для виділення ППП. Це пов'язано з технічною недосконалістю методу та відсутністю єдиних методологічних підходів.

Незважаючи на те, що метод ЕКГ ВР використовують для визначення таких діагностичних показників, як ППШ і ППП, можливості його застосування в діагностичних цілях цим не об-

межені. Дані, отримані при дослідженні за допомогою ЕКГ ВР зміни тривалості зубця *P* і його дисперсії, відкривають нові діагностичні можливості. Як відомо, дисперсія зубця *P* є маркером гетерогенного імпульсного проведення і може бути використана як ЕКГ-маркер для виявлення пацієнтів із фібриляцією передсердь, її обчислюють як різницю між максимальною та мінімальною тривалістю зубця *P*.

За даними G. Villani і співавторів індекс дисперсії зубця *P* при комбінації з показником тривалості відфільтрованого сигналу дозволяє значно підвищити чутливість і специфічність методу ЕКГ ВР при ідентифікації пацієнтів з високим ризиком розвитку пароксизмів фібриляції передсердь. Порівнювалися показники ЕКГ ВР — Fi*P*, RMS 20 і *P*-дисперсії (у відведеннях X, Y, Z) у 40 пацієнтів з пароксизмальною формою фібриляції передсердь і контрольною групою. У 1-й групі порівняно з контролем були вищими показники Fi*P* (138 614 мс проти 120 612 мс; $p<0,0005$) і *P*-дисперсії (862 мс проти 161 мс; $p<0,0001$). Показники RMS 20 не відрізнялися. Встановлено, що Fi*P* і *P*-дисперсія дозволяють ідентифікувати пацієнтів із високим ризиком розвитку пароксизмів фібриляції передсердь.

ФАКТОРИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ПОЯВУ ППП

Розглядаючи питання реєстрації ППП, слід враховувати можливість впливу на них ряду факторів, серед яких необхідно відзначити:

- перевантаження передсердь об'ємом і тиском;
- гіпертрофію передсердь і її ступінь;
- наявність або відсутність структурного захворювання серця;
- давність виникнення пароксизмів, їх тривалість і частоту;
- наявність синдрому слабкості синусного вузла.

При цьому зазначені аспекти недостатньо вивчені і потрібне проведення подальших досліджень. Крім того, мабуть, необхідно враховувати можливість накладання потенціалів пучка Гіса.

Розширенню передсердь, зокрема лівого, надається велике значення як факторові виникнення фібриляції/тріпотіння передсердь. Дійсно, вважається логічним, що чим значніші розміри передсердь, тим більше виражена зміна їх ультраструктури і, отже, підвищується ймовірність появи і частоти пароксизмів тахікардії за механізмом re-entry. Встановлено залежність між імовірністю збереження синусового ритму після кардіоверсії протягом 6 міс і розмірами порожнини лівого передсердя — ймовірність зриву ритму висока при його розмірі 4,5–5,0 см. Також має значення співвідношення розмірів порожнини лівого передсердя і розміру кореня аорти. Запропоновано поняття «критичний поріг» збільшення порожнини лівого передсердя, при якому аритмії стають неминучими.

H. Ozawa і співавтори досліджували вплив перевантаження лівого передсердя на значення показників ЕКГ ВР. У дослідження включили 10 здорових осіб (1-ша група), 25 пацієнтів із пароксизмальною формою фібриляції передсердь (2-га група), 17 хворих без фібриляції передсердь, але зі збільшенням розмірів лівого передсердя >40 мм (3-тя група). Автори не знайшли будь-якої істотної різниці в тривалості Fi*P*-хвилі у всіх групах. Тривалість Fi*P* як у пацієнтів із фібриляцією передсердь, так і у хворих зі збільшеним розміром лівого передсердя була довшою, ніж у здорових. Значної різниці в цих показниках у пацієнтів 2-ї і 3-ї груп не було. Дослідники зробили висновок про те, що перевантаження лівого передсердя у пацієнтів без порушення ритму серця також впливають на часові показники ЕКГ ВР, що необхідно враховувати при використанні цього методу на практиці.

Проте в літературі практично немає робіт, що аналізують залежність показників ЕКГ ВР від розмірів правого передсердя в поєднанні з пароксизмами фібриляції передсердь і без них.

G. Turitto і співавтори провели співставлення показників ЕКГ ВР та ехоКГ у пацієнтів із пароксизмальною формою фібриляції і тріпотіння передсердь. Тривалість Fi*P* була збільшена як у тих, так і у інших (150 і 147 мс) відповідно. Встановлено достовірну кореляцію між тривалістю Fi*P* і об'ємом лівого передсердя. Дослідники вважають, що за допомогою часового показника Fi*P* неможливо визначити, чи є у пацієнта фібриляція або тріпотіння передсердь. Тривалість Fi*P* відображає лише збільшений об'єм лівого передсердя. Амплітуда і тривалість потенціалів області сповільненого проведення в нижньозадній стінці правого передсердя — потенційного електрофізіологічного субстрату розвитку тріпотіння передсердь — недостатньо великі для того, щоб викликати подовження Fi*P*. За сукупністю збільшених показників тривалості Fi*P* та об'єму правого передсердя можна прогнозувати розвиток тріпотіння передсердь. ППП дещо частіше виявляють у пацієнтів із пароксизмальною формою фібриляції передсердь, ніж у пацієнтів із передсердною тахікардією, що розвивається за механізмом re-entry.

Kontoyannis і співавтори провели дослідження ЕКГ ВР із синхронізацією і накопиченням за зубцем *P* у трьох групах хворих: 1-ша — здорові

(30 осіб); 2-га — з пароксизмальною формою фібриляції передсердь (38 осіб); 3-тя — з пароксизмальною передсердною тахікардією (29 осіб).

ППП були виявлені у 10% у 1-й групі, 84% — у 2-й, 79% — у 3-й групі. Специфічність і чутливість порівняно з 1-ю групою склали відповідно: для 2-ї — 90 і 84%, для 3-ї — 90 і 79%. Передбачається, що сповільнена фрагментована активність при пароксизмальній передсердній тахікардії недостатня (за кількістю) для того, щоб бути зареєстрованою з поверхні тіла порівняно з субстратом аритмії при фібриляції передсердь.

У 1993 р. G. Villani і співавтори опублікували результати роботи, метою якої було вивчення можливості застосування нової діагностичної методики аналізу усередненого сигналу зубця *P*, використовуючи черезстравохідний запис сигналу. Ці автори встановили більш високу чутливість, специфічність і прогнозуючу цінність цієї модифікації за рядом показників. Так, тривалість Fi*P* у групі пацієнтів із фібриляцією передсердь була більшою (126,6±12,4 мс), ніж у контрольній (96,8±12,5 мс), $p<0,001$, а амплітудні показники — нижчими. Чутливість, специфічність і прогнозуюча цінність склали: для тривалості Fi*P* — 85, 100, 100%; RMS 20 — 84; 90 і 96% відповідно.

Досить важливе визначення електричної нестабільності передсердь при ГКМП. Розвиток фібриляції передсердь у цієї категорії хворих є несприятливим чинником і у ряді випадків вимагає проведення термінових втручань. A. Voss і співавтори спостерігали пацієнтів із ГКМП протягом 10 років. Провівши багатофакторний аналіз, дослідники прийшли до висновку, що тільки тривалість Fi*P* (порівнювали показники розміру лівого передсердя, товщини стінки ЛШ, ФК СН) є незалежною величиною, пов'язаною з ризиком виникнення фібриляції передсердь.

Велике практичне значення мають роботи з вивчення застосування ЕКГ ВР у прогнозуванні розвитку фібриляції передсердь у пацієнтів після хірургічних кардіовтручань. Пароксизмальна форма фібриляції передсердь — найпоширеніша форма аритмії, що виникає після АКШ, її виявляють у 10–40% випадків. Незважаючи на те що при цій аритмії рідко виникають серйозні, небезпечні для життя ускладнення, вона може викликати гемодинамічні розлади, системну тромбоемболію, подовжує госпітальний період. Показник Fi*P* >155 мс дозволяє ідентифікувати пацієнтів з вірогідністю появи фібриляції/тріпотіння передсердь у післяопераційний період після проведення АКШ із чутливістю 69%, специфічністю 79%, позитивною прогнозуючою цінністю 65% і негативною прогнозуючою цінністю 82%.

Ю.А. Істоміна і співавтори провели дослідження з метою, по-перше, порівняти показники ЕКГ ВР у хворих зі збільшеним правим і лівим передсердям та контрольної групи, по-друге, оцінити частоту реєстрації ППП у хворих при різній патології зі збільшенням правого і лівого передсердя, по-третє, співставити часові показники ЕКГ ВР у хворих із частими або нечастими пароксизмами аритмії. Усього обстежено 85 осіб (70 хворих і 15 здорових). З них 22 пацієнта з ІХС, включаючи постінфарктний кардіосклероз, стенокардію напруження II–III ФК, 15 хворих з АГ, 7 — з алкогольною міокардіодистрофією у поєднанні з пароксизмами фібриляції передсердь, 10 — з ідіопатичною формою пароксизмальної фібриляції передсердь, 16 — із захворюваннями, що супроводжуються збільшенням правого передсердя (ХОХЛ, первинна легенева гіпертензія, вторинна легенева гіпертензія на фоні мітрального стенозу). Контрольну групу склали 15 добровольців.

Хворі, включені в дослідження, отримували тільки базову патогенетичну терапію після купірування пароксизму фібриляції передсердь лікарськими засобами і були обстежені з урахуванням періоду напіввиведення препарату. Усі пацієнти незалежно від нозологічної форми були розділені на 4 групи: 1-ша — з нормальними розмірами лівого і правого передсердя (16), 2-га — зі збільшеним розміром лівого передсердя ⩾4,0 см при вимірюванні з парастернального доступу (38), 3-тя — зі збільшеним розміром правого передсердя, що виміряно з верхівкової позиції, або передбаченим збільшенням на підставі підвищення тиску в ЛА >20 мм. рт. ст. (9), 4-та — зі збільшеним правим і лівим передсердям (7). Крім того, всі хворі з пароксизмами фібриляції передсердь були поділені на 2 групи: 1-ша — з частими пароксизмами, 2-га — з нечастими пароксизмами.

Отримані дані свідчать, що мінімальну частоту виявлення ППП відзначали при ідіопатичній формі пароксизмальної фібриляції передсердь — 60% і при збільшеному правому передсерді без пароксизмів фібриляції передсердь — 40%, у той час як при інших нозологічних формах вона склала 85–100%. Що стосується показника RMS 20, то виявляли розходження в групі хворих з ідіопатичною формою пароксизмальної фібриляції передсердь порівняно з контрольною та іншими нозологічними формами. Результати дослідження підтверджують незалежність показника RMS 20 від виду патології, за винятком ідіопатичної форми пароксизмальної фібриляції перед-

сердь. Згідно з отриманими даними вид патології істотно впливає на частоту виявлення ППП. Достовірність відмінності показників Fi*P* і RMS 20 при патології різних видів порівняно з нормою (група контролю) представлена в табл. 6.2.

Таким чином, у пацієнтів зі збільшеним правим відділом серця у поєднанні з пароксизмальною фібриляцією передсердь показники ЕКГ ВР вірогідно відрізнялися від груп контролю і хворих зі збільшеним правим передсердям без пароксизмів фібриляції передсердь.

Безсумнівно, найбільшу практичну цінність становлять прогностичні дослідження, що дозволяють оцінити ризик виникнення фібриляції передсердь або переходу пароксизмальної форми фібриляції передсердь у постійну форму. Y. Abe і співавтори проводили спостереження 71 пацієнта з пароксизмальною формою фібриляції передсердь. Виявлено, що у 10 з них за 22 міс встановилася постійна форма фібриляції передсердь, а у 61 пацієнта за 31 міс змін не відбулося. На думку авторів, такі критерії ЭКГ ВР, як тривалість Fi*P* >145 мс і RMS 20 <3,0 мкВ, дозволяють прогнозувати ризик переходу пароксизмальної форми фібриляції/тріпотіння передсердь у постійну форму з чутливістю 75% і специфічністю 93,7%.

На сьогодні відсутні однозначні дані про взаємозв'язок ППП зі ступенем вираженості гіпертрофії передсердь, морфологічними змінами міокарда, їх гемодинамічним перевантаженням і ступенем гіпертрофії, характером і ступенем вираженості порушень процесу охоплення збудженням передсердь. Немає чіткого розуміння внеску кожного з передсердь у появу фрагментованої високочастотної активності кінцевої частини зубця *P*. Ці питання вимагають вивчення та уточнення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Буланова Н.А. (1998) Прогностическое значение метода ЭКГ ВР у больных с пароксизмальной формой мерцательной аритмии. Кардиология, 3: 24–32.
2. Истомина Т.А., Говша Ю.А., Воронин И.М., Иванов Г.Г. (1999) Роль увеличения левого и правого предсердия в генезе поздних потенциалов предсердий. Кардиология, 7: 31–37.
3. Савельева И.В., Меркулова И.Н., Стражеско И.Д., Швилкин А.В., Абугов С.А., Руда М.Я. (1998) Влияние преходящей ишемии миокарда на поздние потенциалы при транслюминальной коронарной ангиопластике. Кардиология, 11: 32–36.
4. Abe Y., Fukunami M., Shimonagata T. (1997) Prediction of paroxysmal atrial fibrillation in patients with congestive heart failure: a prospective study. Circulation, 29: 2612–2616.
5. ACC/AHA/ESC (2006) quidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary. Eur. Heart J., 27: 1979–2030.
6. Dibs S.R., Ng J., Arora R., Passman R.S., Kadish A.H., Goldberger J.J. (2008) Spatiotemporal characterization of atrial activation in persistent human atrial fibrillation: multisite electrogram analysis and surface electrocardiographic correlations – a pilot study. Heart Rhythm. May; 5(5): 686–693. Epub 2008 Jan 29. PMID
7. El-Sherif N., Gomes J., Restivo M. et al. (1998) Late potentials and arrhythmogenesis. Pace, 8: 440–462.
8. Josephson M., Horowitj L., Farshidi A. (1998) Continuous local electrical activity: A mechanism of recurrtnt ventricular tachycardia. Circulation, 57: 659–665.
9. Kuchar D., Rosenbaum D., Ruskin J. (2001) Late potentials on the signal-averaged electrocardiogram after canine myocardial infarction: correlation with induced ventricular arrythmias during the healing phasae. J. Amer. Coll. Cardiol., 75: 1365–1369.
10. Priori S. et al. (2004) Eartly after depolarisations induced in vivo by reperfusion of ischemic myocardiums. A possible mechanism for reperfusion arrhytmias. Circulation, 81: 1911–1920.
11. Stafford P., Turner I., Vincent R. (1999) Quantitative analysis of signal-averaged P-waves in idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. Amer. J. Cardiol., 68: 751–755.
12. Swerdlow C.D., Zhou X., Voroshilovsky O., Abeyratne A., Gillberg J. (2008) High amplitude T-wave alternans precedes spontaneous ventricular tachycardia or fibrillation in ICD electrograms. Heart Rhythm., May, 5(5): 670–676. Epub 2008 Feb 16. PMID: 18452868
13. Zipes W. (1997) Genesis of cardiac arrhythmias: electrophysiological consideration heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Ed. E. Braunwald. Philadelphia; Toronto: Lippincoft: Williams Wilcins, 548–592.

Таблиця 6.2

Показники ЕКГ ВР при різних видах патології

Група	Fi*P*, мс	RMS 20, мкВ	p для Fi*P*	p для RMS 20
Контроль, n=15	112±2,7	3,0±0,3	–	–
ІХС з пароксизмами фібриляції передсердь, n=13	141±3,0	3,0±0,6	0,0001	0,7
ІХС без пароксизмів фібриляції передсердь, n=9	124±3,8	3,2±0,6	0,003	0,7
Гіпертонічна хвороба з пароксизмами фібриляції передсердь, n=7	140±4,2	3,9±0,9	0,0005	0,4
Гіпертонічна хвороба, n=8	135±4,0	2,3±0,8	0,003	0,15
Міокардіодистрофія з пароксизмами фібриляції передсердь, n=7	124±3,0	3,2±0,6	0,001	0,7
Ідіопатична форма пароксизмальної фібриляції передсердь, n=10	124±3,8	2,4±0,9	0,09	0,05
Збільшення правого передсердя без пароксизмів фібриляції передсердь, n=11	123±5,0	2,8±1,8	0,09	0,9
Збільшення правого передсердя з пароксизмами фібриляції передсердь, n=5	135±5,0	2,4±1,9	0,003	0,3

ГЛАВА 7 ■ ЕХОКАРДІОГРАФІЯ В КАРДІОЛОГІЇ

В.М. Коваленко, С.І. Деяк, Т.В. Гетьман

ФІЗИЧНІ ОСНОВИ ехоКГ 316
ОДНОВИМІРНА ехоКГ 317
ДВОВИМІРНА ехоКГ.....320
Основні ехоКГ-доступи
Парастернальний доступ по довгій осі
Парастернальний доступ по короткій осі
Верхівковий доступ
Субкостальний доступ
Супрастернальний доступ
ДОППЛЄР-ехоКГ.....327
Імпульсно-хвильова допплєр-ехоКГ
Постійно-хвильова допплєр-ехоКГ
Колірна допплєр-ехоКГ
Тканинний допплєр
Енергетичне допплєрівське дослідження
Колірний М-режим
ЧЕРЕЗСТРАВОХІДНА ехоКГ.....332
Показання до проведення черезстравохідної ехоКГ
Ускладнення процедури черезстравохідної ехоКГ
Тяжкі
Легкі
Основні площини сканування
МОЖЛИВОСТІ РІЗНИХ МЕТОДИК ехоКГ 333
ОЦІНКА ФУНКЦІЇ ШЛУНОЧКІВ СЕРЦЯ 333
Систолічна функція
Діастолічна функція
РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПРОВЕДЕННЯ ехоКГ ПРИ ОКРЕМИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ 337
ЕхоКГ в оцінці патології клапанів серця
ЕхоКГ при ІХС
Оцінка сегментарної скоротності ЛШ
Артеріальна гіпертензія
Кардіоемболічні захворювання та судинні оклюзивні події
Аритмії
Непритомності
ЕхоКГ як метод скринінгу
НОРМАЛЬНІ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ВИМІРІВ У М- ТА В-РЕЖИМАХ У ДОРОСЛИХ ОСІБ.....347
ЛІТЕРАТУРА.....348

ФІЗИЧНІ ОСНОВИ ехоКГ

Ультразвук — поширення поздовжньо-хвильових коливань у пружному середовищі з частотою >20 000 коливань за секунду. УЗ-хвиля — це поєднання послідовних стиснень і розріджень, а повний цикл хвилі становить компресію та одне розрідження. Частота УЗ-хвилі — кількість повних циклів за певний проміжок часу. За одиницю частоти УЗ-коливань прийнято герц (Гц), що становить одне коливання за секунду. У медичній практиці застосовують УЗ-коливання з частотою від 2 до 30 МГц, а відповідно в ехоКГ — від 2 до 7,5 Мгц.

Швидкість поширення ультразвуку в середовищах з різною щільністю різна; у м'яких тканинах людини досягає 1540 м/с. У клінічних дослідженнях ультразвук використовують у формі променя, що поширюється в середовищі різної акустичної щільності і при проходженні через гомогенне середовище, тобто середовище, що має однакову щільність, структуру і температуру, поширюється прямолінійно.

Просторова розрізнювана здатність УЗ-діагностичного методу визначається мінімальною відстанню між двома точковими об'єктами, при якому їх ще можна розрізнити на зображенні як окремі точки. УЗ-промінь відбивається від об'єктів, величина яких не менше ¼ довжини УЗ-хвилі. Відомо, що чим вища частота УЗ-коливань, тим зазвичай вужча ширина променя і менше його проникаюча здатність. Легені — значна перешкода на шляху поширення ультразвуку, оскільки мають найменшу із всіх тканин глибину половинного згасання. Тому трансторакальне ехоКГ (ТТ-ехоКГ)-дослідження обмежене ділянкою, де серце прилягає до передньої грудної стінки і не прикрите легенями.

Для одержання УЗ-коливань використовують датчик зі спеціальними п'єзоелектричними кристалами, що перетворюють електричні імпульси в УЗ-імпульси і навпаки. При подачі електричного імпульсу п'єзокристал змінює свою форму і розправляючись, генерує УЗ-хвилю, а відбиті УЗ-коливання, сприйняті кристалом, змінюють його форму і викликають появу на ньому електричного потенціалу. Ці процеси дозволяють одночасно використовувати УЗ-п'єзокристалічний датчик як у ролі генератора, так і приймача УЗ-хвиль. Електричні сигнали, що генеруються п'єзокристалом датчика під впливом

відбитих УЗ-хвиль, потім перетворюються і візуалізуються на екрані приладу у вигляді ехограм. Як відомо, паралельні хвилі відбиваються краще і саме тому на зображенні більш чітко видно об'єкти, що перебувають у ближній зоні, де вище інтенсивність випромінювання та ймовірність поширення паралельних променів перпендикулярно до границь розподілу середовищ.

Регулювати довжину ближньої та дальної зони можна, змінюючи частоту випромінювання і радіус УЗ-датчика. На сьогодні за допомогою конвергувальних і розсіювальних електронних лінз штучно подовжують ближню зону і зменшують розбіжність УЗ-променів у дальній зоні, що дозволяє значно підвищити якість одержуваних УЗ-зображень.

В клініці для ехоКГ-дослідження використовують як механічні, так і електронні датчики. Датчики з електронно-фазовою решіткою, що мають від 32 до ⩾128 п'єзоелектричних елементів, вбудованих у вигляді решітки, називають електронними. При ехоКГ-дослідженні датчик працює в так званому імпульсному режимі, при якому сумарна тривалість випромінювання УЗ-сигналу становить <1% загального часу роботи датчика. Більший час датчик сприймає відбиті УЗ-сигнали і перетворює їх в електричні імпульси, на основі яких потім будується діагностичне зображення. Знаючи швидкість проходження ультразвуку в тканинах (1540 м/с), а також час руху ультразвуку до об'єкта і назад до датчика (2 • t), розраховують відстань від датчика до об'єкта.

Відношення між відстанню до об'єкта дослідження, швидкістю поширення ультразвуку в тканинах і часом лежить в основі побудови УЗ-зображення. Відбиті від дрібного об'єкта імпульси реєструються у вигляді точки, його положення щодо датчика за часом відображається лінією розгорнення на екрані приладу. Нерухомі об'єкти будуть представлені прямою лінією, а зміна глибини положення викличе появу хвилястої лінії на екрані. Цей спосіб реєстрації ехосигналів називається одновимірною ехоКГ. При цьому на вертикальній осі на екрані ехокардіографа відображається відстань від структур серця до датчика, а на горизонтальній — шкала часу. Датчик при одновимірній ехоКГ може посилати імпульси з частотою 1000 сигналів за секунду, що забезпечує високу часову роздільну здатність М-режиму дослідження.

Наступним етапом розвитку методу ехоКГ з'явилося створення приладів для двовимірного зображення серця. При цьому сканування структур проводиться у двох напрямках — як за глибиною, так і по горизонталі в режимі реального часу. При проведенні двовимірної ехоКГ перетин досліджуваних структур відображається у межах сектора 60–90° і побудований безліччю точок, що змінюють положення на екрані залежно від зміни глибини розміщення досліджуваних структур за часом щодо УЗ-датчика. Відомо, що частота кадрів зображення при двовимірній ехоКГ на екрані ехоКГ-прилада, як правило, від 25 до 60 за секунду, що залежить від глибини сканування.

ОДНОВИМІРНА ехоКГ

Одновимірна ехоКГ — найперший в історичному плані метод УЗД серця. Головною відмінною ознакою сканування в М-режимі є високе часове розрізнення і можливість візуалізації дрібних особливостей структур серця в русі. На даний час дослідження в М-режимі залишилося вагомим доповненням до основної двовимірної ехоКГ.

Суть методу полягає в тому, що сканувальний промінь, орієнтований на серце, відбиваючись від його структур, приймається датчиком і після відповідної обробки та аналізу весь блок одержаних даних відтворюється на екрані приладу у вигляді УЗ-зображення. Таким чином, на ехограмі в М-режимі вертикальна вісь на екрані ехокардіографа відображає відстань від структур серця до датчика, а на горизонтальній осі відображається час.

Для одержання основних ехоКГ-перерізів при одновимірній ехоКГ УЗД проводять у парастернальній позиції датчика з одержанням зображення вздовж довгої осі ЛШ. Датчик розміщують у третьому або четвертому міжребір'ї на 1–3 см лівіше від парастернальної лінії (рис. 7.1).

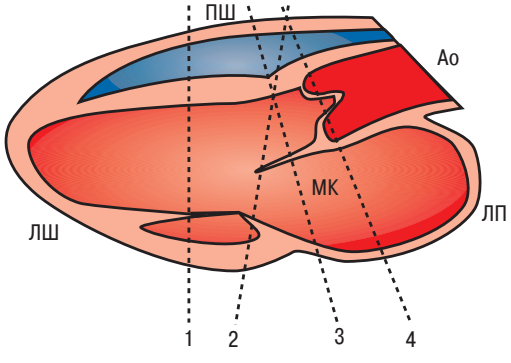


Рис. 7.1. *Напрямок УЗ-променя при основних зрізах одновимірної ехоКГ. Тут і далі: Ао — аорта, ЛП — ліве передсердя, МК — мітральний клапан*

При напрямку УЗ-променя вздовж лінії 1 (див. рис. 7.1) одержують можливість оцінити розміри камер, товщину стінок шлуночків, а також розрахувати показники, що характеризують ско-

ротну здатність серця (рис. 7.2) за візуалізованою на екрані ехоКГ (рис. 7.3). Сканувальний промінь має перпендикулярно перетинати міжшлуночкову перегородку і далі проходити нижче країв мітральних стулок на рівні папілярних м'язів.

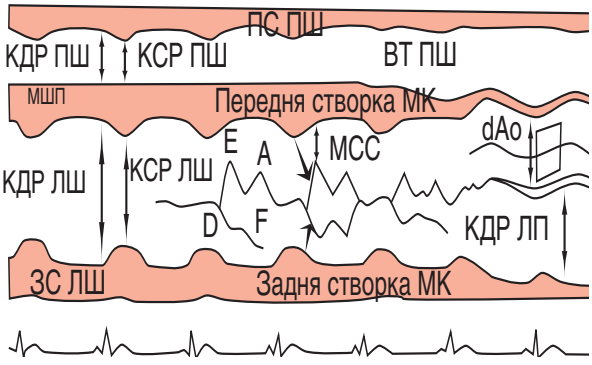


Рис. 7.2. *Схема визначення розмірів камер і товщини стінок серця в М-режимі. Тут і далі: RV — ПШ; LV — ЛШ; ПП (RA) — праве передсердя; ЛП (LA) — ліве передсердя; МШП — міжшлуночкова перегородка; АК — аортальний клапан; ВТ ПШ — виносний тракт ПШ; ВТ ЛШ — виносний тракт ЛШ; dAo — діаметр аорти; КС — коронарний синус; ЗС — задня стінка (шлуночка); ПС — передня стінка; КДР— кінцево-діастолічний розмір ЛШ; КСР — кінцево-систолічний розмір ЛШ; Е — максимальне ранньодіастолічне відкриття; А — максимальне відкриття при систолі передсердь; МСС — мітрально-септальна сепарація*

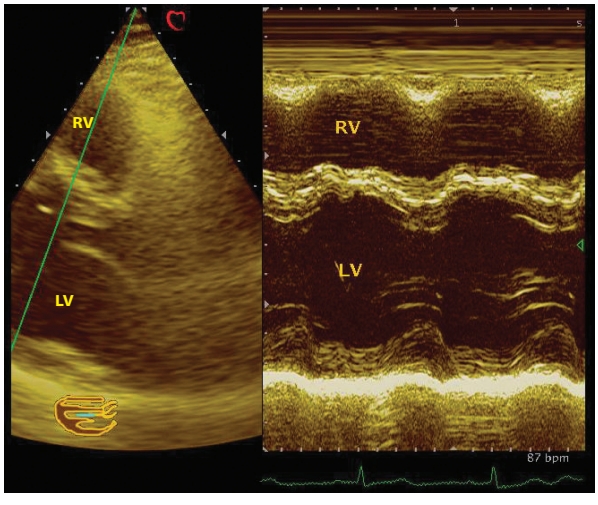


Рис. 7.3. *ЕхоКГ-зображення на рівні папілярних м'язів*

Орієнтуючись на отримане зображення за КДР і КСР ЛШ, розраховують його КДО і КСО, використовуючи формулу Teicholtz:

$$V = \frac{7 \cdot D^3}{2,4 + D},$$

де V — об'єм ЛШ, D — передньозадній размір ЛШ.

Сучасні ехокардіографи мають можливість автоматичного розрахунку показників скоротної здатності міокарда ЛШ, серед яких слід виділити *ФВ*, фракційне укорочення (*ФУ*), швидкість циркулярного укорочення волокон міокарда (*Vcf*). Розрахунок вищезазначених показників проводять за формулами:

$$ФВ = \frac{КДО - КСО}{КДО} \cdot 100\%;$$

$$ФУ = \frac{КДР - КСР}{КДР} \cdot 100\%;$$

$$Vcf = \frac{КДР - КСР}{КДР \cdot dt},$$

де *dt* — час скорочення задньої стінки ЛШ від початку систолічного підйому до вершини.

Використання М-режиму як методу визначення розмірів порожнин і товщини стінок серця обмежене через утруднення перпендикулярного сканування щодо стінок серця.

Для визначення розмірів серця найточнішим методом є секторальне сканування (рис. 7.4), методика якого описана далі.

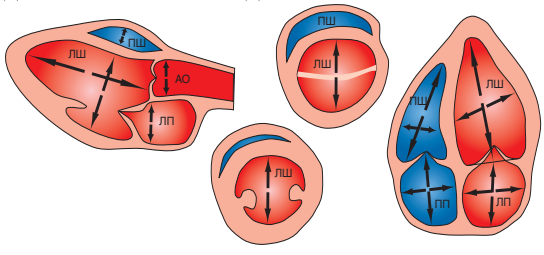


Рис. 7.4. *Схема вимірювання камер серця при двовимірній ехоКГ*

Нормальні значення вимірів в М-режимі у дорослих наведені у додатку 7.2.

Слід враховувати і перекручування деяких показників проведених вимірів при скануванні у М-режимі у хворих із порушенням сегментарної скоротності міокарда ЛШ.

У цієї категорії пацієнтів при розрахунку ФВ буде враховуватися переважно скоротна здатність задньої стінки ЛШ і базальних сегментів міжшлуночкової перегородки, у зв'язку з чим розрахунок глобальної скоротної функції у цих хворих проводиться іншими методами.

З аналогічною ситуацією дослідники стикаються і при розрахунку ФУ та Vcf . Виходячи з цього, показники ФВ, ФУ і Vcf у хворих із сег-

ментарними порушеннями при проведенні одновимірної ехоКГ не використовуються

Водночас при проведенні одновимірної ехоКГ можна виокремити ознаки, за якими можна судити про зниження скоротної здатності міокарда ЛШ. До таких ознак відносять передчасне відкриття аортального клапана, коли останній відкривається до реєстрації комплексу *QRS* на ЕКГ, збільшення більше ніж на 20 мм відстані від точки Е (див. рис. 7.2) до міжшлуночкової перегородки, а також передчасне закриття мітрального клапана.

Використовуючи результати вимірів у цій позиції сканувального променя при одновимірній ехоКГ, застосовуючи формулу Penn Convention, можна розрахувати масу міокарда ЛШ:

$$Маса\ міокарда\ ЛШ\ (г) = 1{,}04 \cdot [(КДР + МШП + ТЗС)^3 - КДР^3] - 13{,}6,$$

де *КДР* — кінцево-діастолічний розмір *ЛШ*, *МШП* — товщина міжшлуночкової перегородки, *ТЗС* — товщина задньої стінки ЛШ.

При зміні кута нахилу датчика і скануванні серця вздовж лінії 2 (див. рис. 7.1) на екрані чітко візуалізуються стінки ПШ, МШП, передня та задня стулки мітрального клапана, а також задня стінка ЛШ (рис. 7.5).

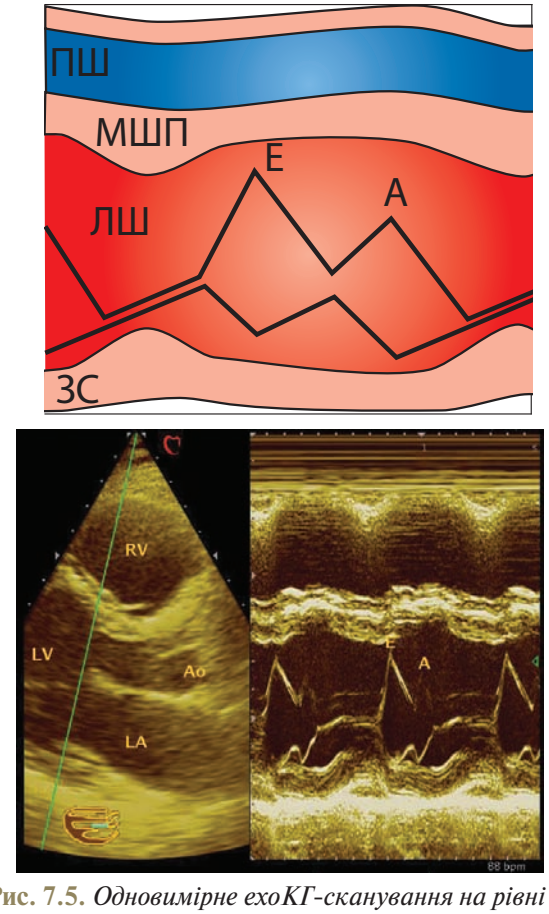


Рис. 7.5. *Одновимірне ехоКГ-сканування на рівні стулок мітрального клапана*

Стулки мітрального клапана в діастолу роблять характерні рухи: передня — М-подібні, а задня — W-подібні. В систолу обидві стулки мітрального клапана дають графіку косовисхідної лінії. Слід зазначити, що в нормі амплітуда руху задньої стулки мітрального клапана завжди менша, ніж передньої його стулки.

Продовжуючи змінювати кут нахилу та направивши датчик вздовж лінії 3 (див. рис. 7.1), одержуємо зображення стінки ПШ, міжшлуночкової перегородки і, на відміну від попередньої позиції, лише передню стулку мітрального клапана, що робить М-подібний рух, а також стінку лівого передсердя.

Нова зміна кута нахилу датчика вздовж лінії 4 (див. рис. 7.1) приводить до візуалізації виносного тракту, ПШ, кореня аорти і лівого передсердя (рис. 7.6).

На отриманому зображенні передня і задня стінки аорти становлять паралельні хвилясті лінії. У просвіті аорти перебувають стулки аортального клапана. В нормі стулки аортального клапана в систолу ЛШ розходяться, а в діастолу замикаються, утворюючи під час руху замкнуту криву у вигляді коробочки. Використовуючи це одновимірне зображення, визначають діаметр лівого передсердя, розмір задньої стінки лівого передсердя, а також діаметр висхідного відділу аорти.

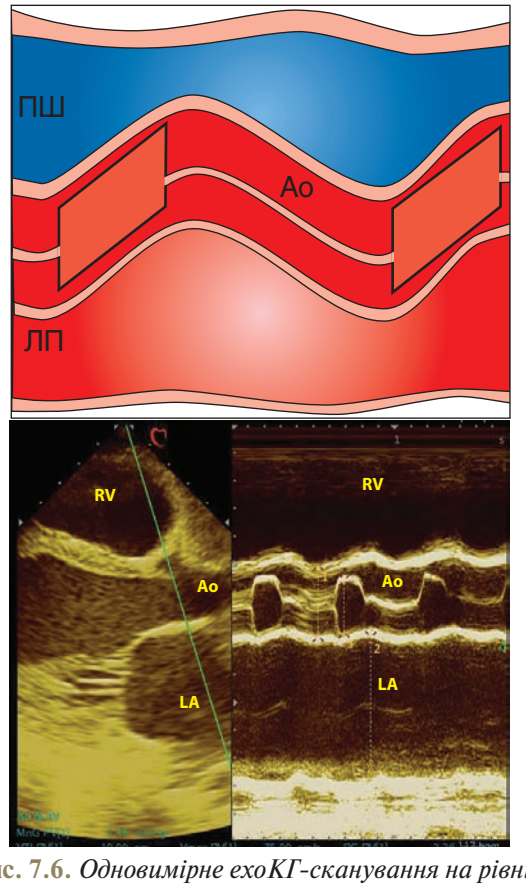


Рис. 7.6. *Одновимірне ехоКГ-сканування на рівні стулок аортального клапана*

ДВОВИМІРНА ехоКГ

Двовимірна ехоКГ — основний метод УЗ-діагностики в кардіології. Датчик розміщують на передній грудній стінці в міжреберних проміжках біля лівого краю грудини або під реберною дугою, або в яремній ямці, а також у зоні верхівкового поштовху.

ОСНОВНІ ехоКГ-ДОСТУПИ

Визначено чотири основні УЗ-доступи для візуалізації серця:

1) парастернальний (навкологрудинний);
2) апікальний (верхівковий);
3) субкостальний (підреберний);
4) супрастернальний (надгрудинний).

Парастернальний доступ по довгій осі

УЗ-зріз із парастернального доступу по довгій осі ЛШ є основним, з нього починають ехоКГ-дослідження, по ньому орієнтують вісь одновимірного сканування.

Парастернальний доступ по довгій осі ЛШ дозволяє виявити патологію кореня аорти та аортального клапана, підклапанну обструкцію виходу з ЛШ, оцінити функцію ЛШ, визначити рух, амплітуду руху і товщину міжшлуночкової перегородки та задньої стінки, визначити структурні зміни або порушення функції мітрального клапана, або його підтримувальних структур, виявити розширення коронарного синуса, оцінити ліве передсердя та виявити об'ємне утворення в ньому, а також провести кількісну допплєрівську оцінку мітральної чи аортальної недостатності й визначити м'язові дефекти міжшлуночкової перегородки колірним (або пульсовим) допплєрівським методом, а також виміряти величину систолічного градієнта тиску між камерами серця.

Для коректної візуалізації датчик розміщують перпендикулярно до передньої грудної стінки у третьому або четвертому міжребір'ї біля лівого краю грудини. Сканувальний промінь направляють по гіпотетичній лінії, що з'єднує ліву здухвинну ділянку і середину правої ключиці. Структури серця, що перебувають ближче до датчика, завжди будуть візуалізовані у верхній частині екрана. Таким чином, зверху на ехоКГ перебувають передня стінка ПШ, далі — міжшлуночкова перегородка, порожнина ЛШ з папілярними м'язами, сухожильними хордами і стулками мітрального клапана, а задня стінка ЛШ візуалізується в нижній частині ехоКГ. При цьому міжшлуночкова перегородка переходить у передню стінку аорти, а передня мітральная стулка — в задню стінку аорти. Біля кореня аорти видно рух двох стулок аортального клапана. Права коронарна стулка аортального клапана завжди верхня, а нижня стулка може бути як лівою коронарною, так і некоронарною, що залежить від площини сканування (рис. 7.7).

У нормі рух стулок аортального клапана видно нечітко, оскільки вони досить тонкі. В систолу стулки аортального клапана видо як дві паралельні прилягаючі до стінок аорти смужки, які в діастолу вдається побачити лише по центру кореня аорти в місці змикання. Нормальна візуалізація стулок аортального клапана буває при їх потовщенні або у осіб з хорошим еховікном.

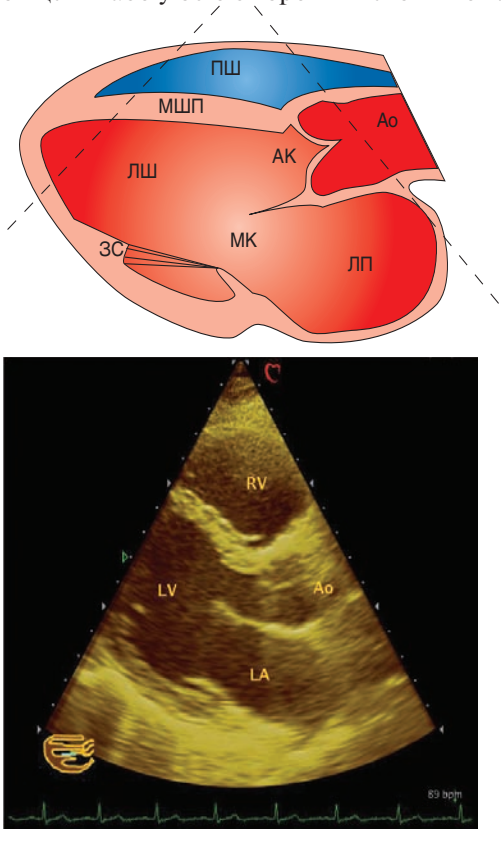


Рис. 7.7. *Довга вісь ЛШ, парастернальний доступ*

Стулки мітрального клапана зазвичай добре візуалізуються і у діастолу роблять характерні рухи, а мітральний клапан відкривається двічі. При активному надходженні крові з передсердя ЛШ у діастолу мітральні стулки розходяться та звисають у порожнину ЛШ. Потім мітральні стулки, наближаючись до передсердя, частково закриваються після закінчення ранньодіастолічного наповнення шлуночка кров'ю, що й називають ранньодіастолічним прикриттям мітрального клапана.

У систолу лівого передсердя потік крові вдруге призводить до діастолічного відкриття мітраль-

ного клапана, амплітуда якого менша за ранньодіастолічне. В систолу шлуночків стулки мітрального клапана закриваються, і після фази ізометричного скорочення відкривається аортальний клапан.

В нормі при візуалізації ЛШ по короткій осі його стінки утворюють м'язове кільце, всі сегменти якого рівномірно потовщуються і наближаються до центру кільця в систолу шлуночка.

При парастернальному доступі по довгій осі ЛШ виглядає як рівносторонній трикутник, у якому вершина — верхівка серця, а основа — умовна лінія, що з'єднує базальні частини протилежних стінок. Скорочуючись, стінки рівномірно потовщуються і наближаються до центру.

Таким чином, парастернальне зображення ЛШ по його довгій осі дає можливість дослідникові оцінити рівномірність скорочення його стінок, міжшлуночкової перегородки і задньої стінки. Водночас при цьому УЗ-зрізі у більшості пацієнтів не вдається візуалізувати верхівку ЛШ і оцінити її скорочення.

При цьому УЗ-зрізі у передсердно-шлуночковій борозні візуалізується коронарний синус — утворення меншого, ніж низхідна аорта, діаметра. Коронарний синус збирає венозну кров від міокарда і несе її в праве передсердя, а в деяких пацієнтів коронарний синус буває значно ширшим, ніж в нормі, і його можна сплутати з низхідною аортою. Розширення коронарного синуса в більшості випадків відбувається внаслідок того, що в нього впадає додаткова ліва верхня порожниста вена, що є аномалією розвитку венозної системи.

Далі, при повороті площини сканування за годинниковою стрілкою і орієнтуванні її паралельно до лівого краю грудини низхідну аорту можна вивести позаду структур серця по довгій осі.

Щоб оцінити виносний тракт ПШ і визначити рух і стан стулок клапана ЛА, а також побачити проксимальний відділ ЛА і виміряти допплєрівські показники потоку крові через клапан ЛА, необхідно вивести клапан ЛА разом із виносним трактом ПШ і стовбуром ЛА. З цією метою з парастернального доступу, одержавши зображення ЛШ по довгій осі, датчик необхідно незначно повернути за годинниковою стрілкою і нахилити під гострим кутом до грудної клітки, направивши лінію сканування під лівий плечовий суглоб (рис. 7.8). Для кращої візуалізації часто допомагає положення пацієнта на лівому боці із затримкою дихання на видиху.

Це зображення дає можливість оцінити рух стулок клапана ЛА, які рухаються так само, як стулки аортального клапана, а в систолу повністю прилягають до стінок артерії і перестають візуалізуватися. В діастолу вони замикаються, перешкоджаючи зворотному потоку крові в ПШ. При допплєрівському дослідженні в нормі часто виявляють слабкий зворотний потік через клапан ЛА, що не характерно для нормального аортального клапана.

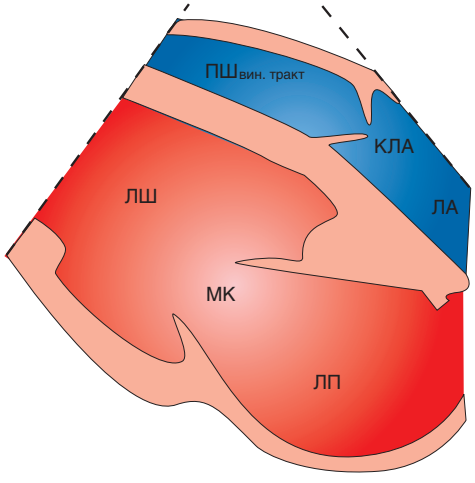


Рис. 7.8. *Схема виносного тракту ПШ, парастернальний доступ по довгій осі. ПШ вин. тракт — виносний тракт ПШ; КЛА— клапан ЛА*

Для візуалізації приносного тракту ПШ необхідно з точки візуалізації по довгій осі направити УЗ-промінь у загрудинну ділянку і трохи повернути датчик за годинниковою стрілкою (рис. 7.9).

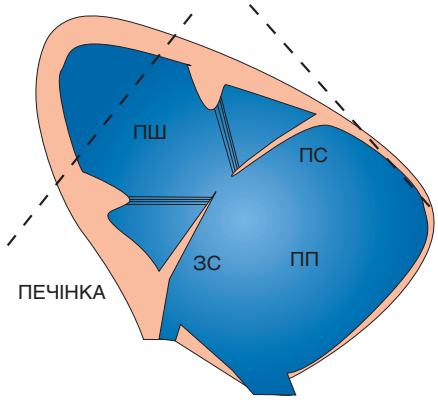


Рис. 7.9. *Приносний тракт ПШ (парастернальна позиція, довга вісь). ЗС— задня стулка трикуспідального клапана; ПС — передня стулка трикуспідального клапана*

При даній площині сканування досить добре визначається положення та рух стулок трикуспідального клапана, де передня стулка відносно більша і довша, ніж задня чи септальна. В нормі трикуспідальний клапан практично повторює рух мітрального клапана в діастолу.

Не змінюючи орієнтації датчика, часто вдається вивести і місце впадіння коронарного синуса в праве передсердя.

Парастернальний доступ по короткій осі

У режимі реального часу це зображення дає можливість оцінити рух стулок мітрального і трикуспідального клапанів. У нормі в діастолу вони розходяться в протилежні сторони, а в систолу рухаються в напрямку один до одного. При цьому слід звернути увагу на рівномірність циркулярної скоротності ЛШ (всі його стінки мають скорочуватися, наближаючись до центру на однакову відстань, одночасно потовщуючись), рух міжшлуночкової перегородки; ПШ, який на цьому зрізі має серповидну чи наближену до трикутної форму, а його стінка скорочується в тому ж напрямку, що й міжшлуночкова перегородка.

Для одержання зображення серця з парастернального доступу по короткій осі необхідно розміщувати датчик у третьому-четвертому міжребір'ї зліва від краю грудини під прямим кутом до передньої грудної стінки, потім повернути датчик за годинниковою стрілкою доти, поки площина сканування не розміститься перпендикулярно до довгої осі серця. Далі, нахиляючи датчик до верхівки серця, одержуємо різні зрізи по короткій осі. На першому зрізі одержуємо парастернальне зображення ЛШ по короткій осі на рівні папілярних м'язів, які виглядають, як два круглих ехогенних утворення, розміщені ближче до стінки ЛШ (рис. 7.10).

З отриманого зображення поперечного зрізу серця на рівні папілярних м'язів площину сканування слід нахилити до основи серця, щоб одержати зріз ЛШ по короткій осі на рівні мітрального клапана (рис. 7.11). Потім, нахиляючи площину сканування до основи серця, візуалізуємо УЗ-площину на рівні аортального клапана (рис. 7.12*а*).

У цій площині сканування корінь аорти і стулки аортального клапана перебувають в центрі зображення і в нормі при закритому положенні стулки утворюють характерну фігуру, що нагадує букву Y. Права коронарна стулка розміщена зверху. Некоронарна стулка прилягає до правого передсердя, а ліва коронарна стулка — до лівого передсердя. У систолу стулки аортального клапана відкриваються, утворюючи фігуру у вигляді трикутника (рис. 7.12*б*). На цьому зрізі можна оцінити рух стулок клапана ЛА та їх стан. При цьому виносний тракт ПШ розміщений попереду від кільця аорти, а початковий відділ стовбура ЛА видно на короткому протязі.

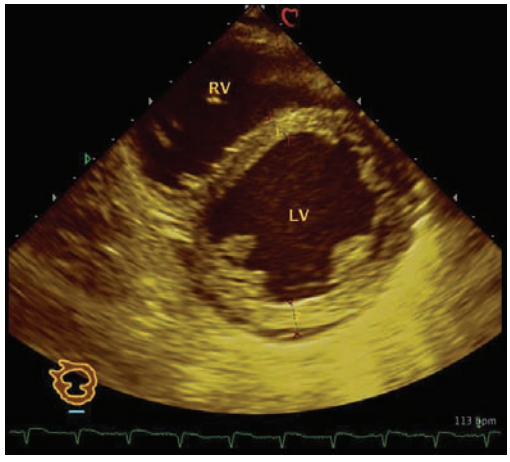


Рис. 7.10. *Парастернальний доступ, зріз по короткій осі на рівні папілярних м'язів*

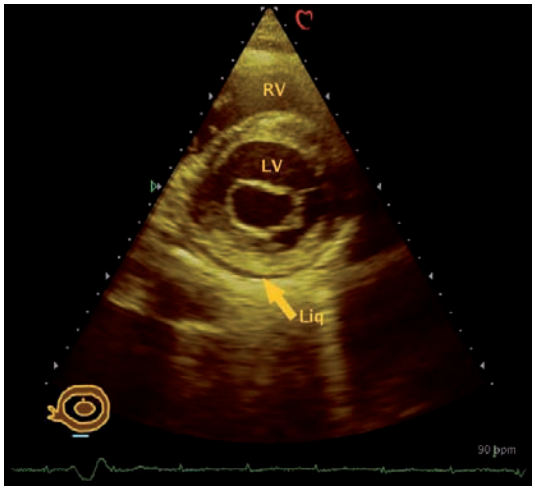
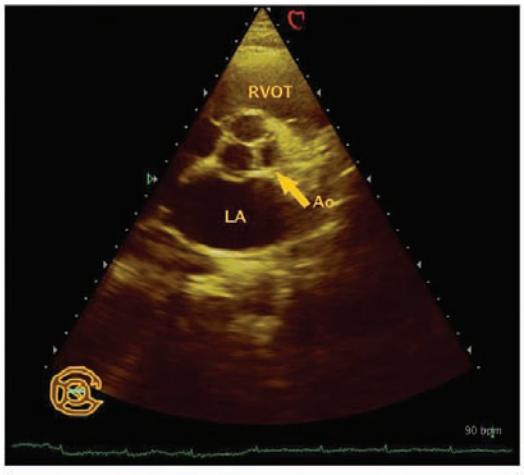


Рис. 7.11. *Парастернальний доступ, коротка вісь на рівні мітрального клапана*

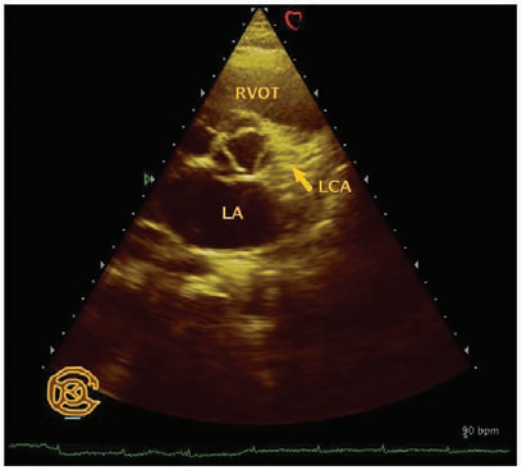
Для виявлення вроджених аномалій аортального клапана, наприклад бікуспідального аортального клапана, що є найчастішою вродженою вадою серця, цей переріз оптимальний.

Часто при цій самій позиції датчика вдається визначити устя та основний стовбур лівої коронарної артерії, які видно на невеликому протязі сканування.

При більшому нахилі площини сканування до основи серця одержуємо зріз на рівні біфуркації ЛА, що дає можливість оцінити анатомічні особливості судини, діаметр її гілок, а також застосовується для допплєрівського вимірювання швидкості потоку крові та визначення його характеру. Використовуючи колірну допплєрографію при цій позиції сканувального променя, можна виявити в місці біфуркації ЛА турбулентний потік крові з низхідної аорти в ЛА, що є одним із діагностичних критеріїв відкритої артеріальної протоки.



а



б

Рис. 7.12. *Аортальний клапан (а — закриття; б — відкриття), парастернальний доступ, коротка вісь*

Якщо максимально нахилити датчик до верхівки серця, можна одержати його зріз по короткій осі, що дає можливість оцінити синхронність скорочення всіх сегментів ЛШ, порожнина якого на даному зрізі в нормі має округлу форму.

Верхівковий доступ

Верхівковий доступ використовується насамперед для визначення рівномірності скорочення всіх стінок серця, а також руху мітрального і трикуспідального клапанів.

Крім структурної оцінки клапанів і вивчення сегментарної скоротності міокарда, при верхівкових зображеннях створюються більш сприятливі умови для допплєрівської оцінки кровотоку. Саме при такому положенні датчика потоки крові ідуть паралельно чи майже паралельно до напрямку ходу УЗ-променів, що забезпечує високу точність вимірів. Тому з використанням верхівкового доступу проводяться такі допплєрівські виміри, як визначення швидкостей кровотоку і градієнтів тиску на клапанах.

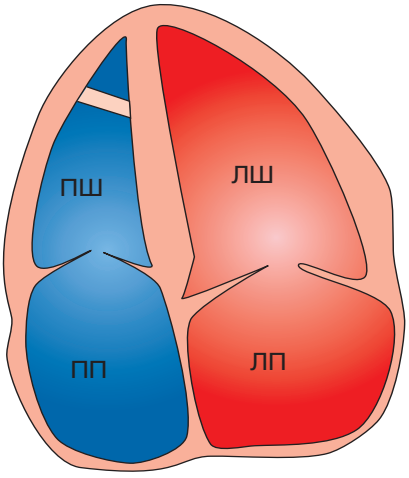
При апікальному доступі візуалізація всіх чотирьох камер серця досягається розміщенням датчика на верхівці серця і нахилом лінії сканування до одержання необхідного зображення на екрані (рис. 7.13).

Для досягнення найкращої візуалізації необхідно вкласти пацієнта на лівий бік, а датчик встановити в ділянці верхівкового поштовху паралельно до ребер і направити його на праву лопатку.

На сьогодні найчастіше використовується орієнтація ехоКГ-зображення таким чином, щоб верхівка серця перебувала у верхній частині екрана.

Для кращої орієнтації у візуалізованій ехоКГ необхідно враховувати, що перегородкова стулка трикуспідального клапана прикріплюється до стінки серця дещо ближче до верхівки, ніж передня стулка мітрального клапана. У порожнині ПШ при коректній візуалізації визначається модераторний тяж. На відміну від ЛШ, у ПШ більше виражена трабекулярна структура. Продовжуючи дослідження, досвідчений оператор може вивести зображення низхідного відділу аорти по короткій осі нижче лівого передсердя.

Необхідно пам'ятати, що оптимальна візуалізація будь-якої структури при УЗД досягається лише в тому випадку, коли ця структура розміщена перпендикулярно до ходу УЗ-променів, якщо ж структура розміщена паралельно, то зображення буде менш чітким, а при незначній товщині може навіть бути відсутнім. Саме тому досить часто з верхівкового доступу при чотирикамерному зображенні центральна частина міжпередсердної перегородки часто здається відсутньою. Таким чином, для виявлення дефекту міжпередсердної перегородки необхідно використати й інші доступи, і враховувати, що при верхівковому чотирикамерному зображенні найчіткіше візуалізується міжшлуночкова перегородка в її нижній частині. Зміна функціонального стану сегмента міжшлуночкової перегородки залежить від стану коронарної артерії, що її кровопостачає. Так, погіршення функції базальних сегментів міжшлуночкової перегородки залежить від стану правої чи огинаючої гілки лівої коронарної артерії, а верхівковий і середній сегменти перегородки — від передньої низхідної гілки лівої коронарної артерії. Відповідно функціональний стан бічної стінки ЛШ залежить від звуження чи оклюзії огинаючої гілки.



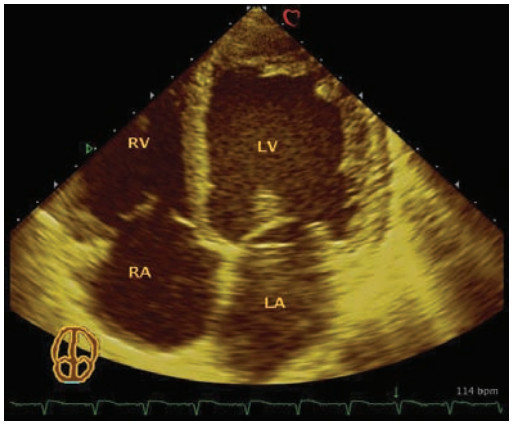


Рис. 7.13. *Верхівкове чотирикамерне зображення*

Для того щоб одержати верхівкове п'ятикамерне зображення, необхідно після одержання апікального чотирикамерного зображення, нахиливши датчик до передньої черевної стінки, зорієнтувати площину ехоКГ-зрізу під праву ключицю (рис. 7.14).

При допплєр-ехоКГ верхівкове п'ятикамерне зображення використовується для розрахунку основних показників кровотоку у виносному тракті ЛШ.

Визначивши як вихідну позицію датчика чотирикамерне апікальне зображення, легко візуалізувати верхівкове двокамерне зображення. З цією метою проводять ротацію датчика проти годинникової стрілки на 90° і нахиляють латерально (рис. 7.15).

ЛШ, що перебуває вгорі, відокремлюють від передсердя обидві мітральні стулки. Стінка шлуночка, що перебуває на екрані справа, передня, а зліва — задньодіафрагмальна.Оскільки в цій позиції досить чітко візуалізуються стінки ЛШ, ліве двокамерне зображення з апікального доступу використовується для оцінки рівномірності скорочення стінок ЛШ.

Далі, при повороті датчика проти годинникової стрілки на 30°, виводимо верхівкове зображення ЛШ по довгій осі.

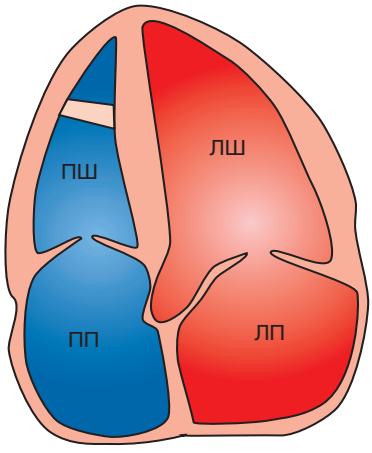


Рис. 7.14. *П'ятикамерне верхівкове зображення*

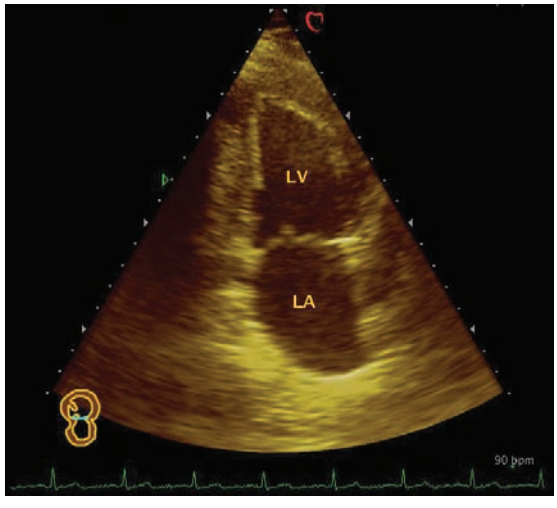


Рис. 7.15. *Апікальна позиція, ліве двокамерне зображення*

При такому зображенні в динаміці можна коректно оцінити роботу мітрального і аортального клапанів.

Використовуючи «кінопетлю» у цій ехоКГ-позиції, також можна визначити сегментарну скоротність міжшлуночкової перегородки і задньобокової стінки ЛШ і виходячи з цього одночасно оцінити кровотік у огинаючій гілці лівої коронарної артерії, а також частково

і правої коронарної артерії, які беруть участь у кровопостачанні задньобокової стінки ЛШ.

Субкостальний доступ

Найчастіше причиною шунтувальних потоків та їх акустичних еквівалентів є дефекти міжпередсердної перегородки. Згідно з різними статистичними даними ці вади становлять 3–21% випадків всіх вроджених вад серця. Відомо, що ця вада найчастіше розвивається в дорослій популяції.

При субкостальному чотирикамерному зображенні (рис. 7.16) положення міжпередсердної перегородки щодо ходу променів стає наближеним до перпендикулярного. Тому саме з цього доступу досягається краща візуалізація міжпередсердної перегородки та проводиться діагностика її дефектів.

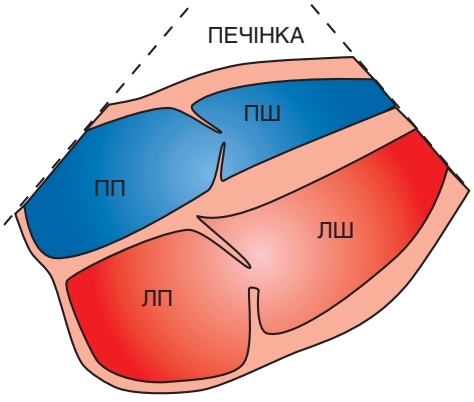
Для візуалізації всіх чотирьох камер серця із субкостального доступу датчик розміщують біля мечоподібного відростка, а площину сканування орієнтують вертикально і нахиляють вгору, щоб кут між датчиком і черевною стінкою становив 30–40° (див. рис. 7.16). При цьому зрізі над серцем визначається і паренхіма печінки. Особливістю цього УЗ-зображення є те, що побачити верхівку серця неможливо.

Прямою ехоКГ-ознакою дефекту є випадіння ділянки перегородки, яка на зображенні у форматі сірої шкали представляється чорним відносно білого.

У практиці ехоКГ-дослідження найбільші труднощі виникають при діагностиці дефекту венозного синуса (sinus venosus), особливо високих дефектів, що локалізуються біля верхньої порожнистої вени.

Як відомо, існують особливості УЗ-діагностики дефекту венозного синуса, пов'язані з візуалізацією міжпередсердної перегородки. Для того щоб побачити цей сектор міжпередсердної перегородки з вихідного положення датчика (при якому отримано субкостальну візуалізацію чотирьох камер серця), необхідно повернути його за годинниковою стрілкою з орієнтацією площини сканувального променя під праве грудинно-ключичне з'єднання. На отриманій ехоКГ добре видно перехід міжпередсердної перегородки в стінку верхньої порожнистої вени (рис. 7.17). Наступний етап обстеження пацієнта — одержання зображення як чотирьох камер серця, так і висхідної аорти при субкостальному доступі (рис. 7.18). Для цього лінію сканування датчика з вихідної точки нахиляють ще вище.

Слід зазначити, що цей ехоКГ-зріз є найбільш коректним, що часто використовується при обстеженні хворих з емфіземою легень, а також у пацієнтів з ожирінням і вузькими міжреберними проміжками для дослідження аортального клапана.



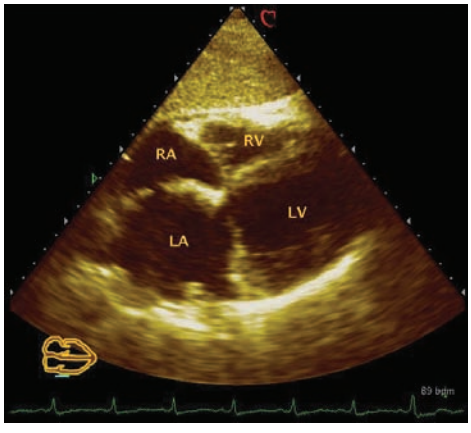


Рис. 7.16. *Субкостальна позиція по довгій осі з візуалізацією чотирьох камер серця*

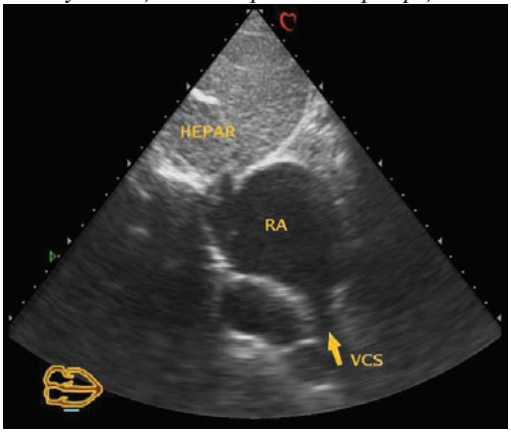


Рис. 7.17. *Місце впадіння верхньої порожнистої вени у праве передсердя (субкостальна позиція)*

Далі для візуалізації зображення нижньої порожнистої вени по її довгій осі з субкостального доступу датчик необхідно поставити в епігастральну ямку, а площину сканування орієнтувати сагітально по серединній лінії, трохи нахиливши вправо. При цьому нижня порожниста вена візуалізується ззаду від печінки. На вдиху нижня порожниста вена частково спадається, а на видиху, коли зростає внутрішньогрудний тиск, стає ширшою.

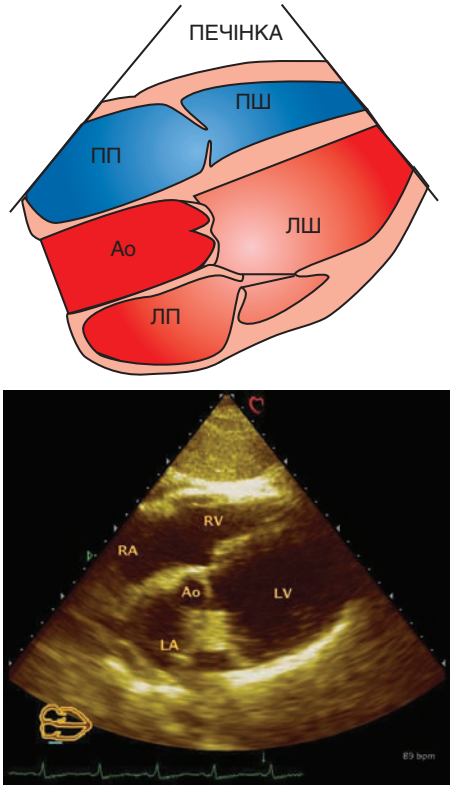


Рис. 7.18. *Субкостальна позиція по довгій осі з візуалізацією чотирьох камер серця і висхідної аорти*

Візуалізація черевного відділу аорти по її довгій осі потребує орієнтації площини сканування сагітально, при цьому датчик розміщують в епігастральній ямці і злегка нахиляють вліво. В цій позиції видно характерну пульсацію аорти, а попереду від неї добре візуалізується верхня брижова артерія, що, відокремившись від аорти, відразу повертає вниз і йде паралельно до неї.

Якщо повернути площину сканування на 90°, то можна побачити перетин обох судин по короткій осі. На ехоКГ нижня порожниста вена перебуває справа від хребта і має форму наближену до трикутника, при цьому аорта розміщується зліва від хребта.

Супрастернальний доступ

Супрастернальний доступ використовують в основному для обстеження висхідного відділу грудної аорти і початкової частини її низхідного відділу.

Розміщуючи датчик у яремній ямці, площину сканування направляють вниз і орієнтують по ходу дуги аорти (рис. 7.20).

Під горизонтальною частиною грудної аорти візуалізується переріз правої гілки ЛА по короткій осі. При цьому можна добре вивести відходження артеріальних гілок від дуги аорти: плечеголовного стовбура, лівих сонної та підключичної артерій.

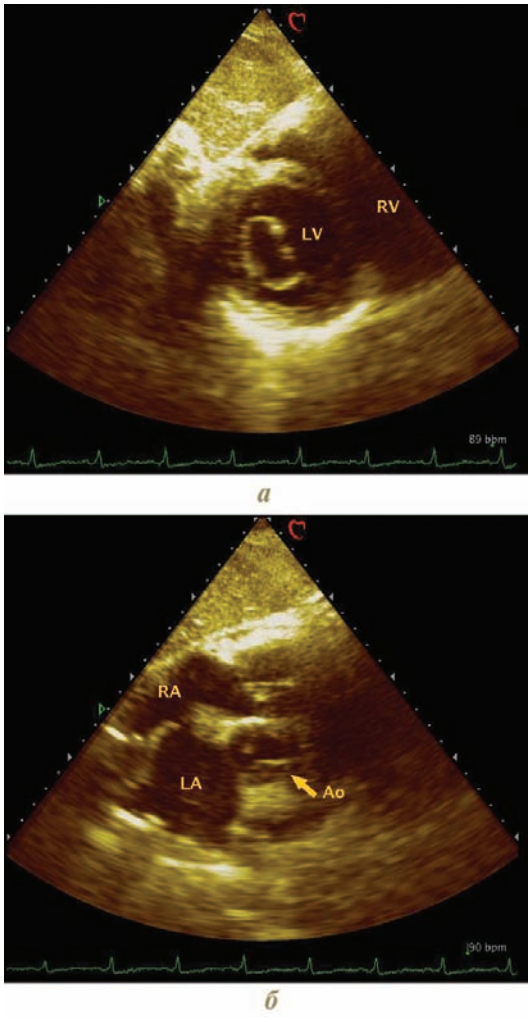


Рис. 7.19. *Субкостальна позиція, коротка вісь, зріз на рівні: а) мітрального клапана; б) основи серця*

Рис. 7.20. *Двовимірне зображення дуги аорти по довгій осі (супрастернальний переріз)*

У цій позиції найбільш коректно візуалізується весь висхідний відділ грудної аорти, з аортальним клапаном включно і частково ЛШ, при нахилі площини сканування дещо вперед і праворуч. З цієї вихідної точки площину сканування повертають за годинниковою стрілкою, що дає можливість одержати зображення поперечного (по короткій осі) зрізу дуги аорти.

На цій ехоКГ горизонтальний відділ дуги аорти має вигляд кільця, а справа від нього перебуває верхня порожниста вена. Далі під аортою видно праву гілку ЛА по довгій осі і ще глибше — ліве передсердя. У деяких випадках вдається побачити місце впадіння всіх чотирьох легеневих вен у ліве передсердя. Встановивши датчик у праву надключичну ямку і направивши сканувальну площину вниз, можна візуалізувати верхню порожнисту вену на всьому її протязі.

Рекомендації з проведення ехоКГ у пацієнтів із серцевою патологією відповідно до настанови з клінічного застосування ехоКГ ACC, AHA та Американського ехокардіологічного товариства (ASE) (Cheitlin M.D., 2003) наведені в табл. 7.1, 7.3–7.20.

Таблиця 7.1

Рекомендації щодо проведення ехоКГ при підозрі на захворювання грудного відділу аорти

Клас I
1. Розшарування аорти, діагностика, локалізація і поширеність 2. Аневризма аорти* 3. Інтрамуральна гематома аорти 4. Розрив аорти 5. Дилатація стовбура аорти при синдромі Марфана чи інших сполучнотканних синдромах* 6. Дегенеративна чи травматична патологія аорти з клінічною жировою емболією 7. Моніторинг розшарування аорти, особливо при підозрі на можливість ускладнень або прогресування 8. Найближчі родичі пацієнтів із синдромом Марфана чи іншими захворюваннями сполучної тканини, яким рекомендоване проведення ТТ-ехоКГ*
Клас IIa
Моніторинг пацієнтів із хірургічно усуненим розшаруванням аорти*

*ТТ-ехоКГ має бути методом первинного вибору в таких ситуаціях, а черезстравохідну ехоКГ слід використовувати лише у тому разі, коли дослідження неповне чи необхідна додаткова інформація. Черезстравохідна ехоКГ-методика показана при дослідженні аорти, особливо у невідкладних ситуаціях.

Таким чином, використовуючи різні доступи до серця, можна одержати численні зрізи, які дають можливість оцінити анатомічну будову серця, розміри його камер і стінок, взаємне розміщення судин.

Класифікація ефективності та доцільності застосування певної процедури

• Клас I — наявність консенсусу експертів і/чи доказу ефективності, доцільності застосування та сприятливої дії процедури.

• Клас II — спірні докази та відсутність консенсусу експертів щодо ефективності й доцільності процедури:

- IIa — «шалька терез» доказів/консенсусу експертів переважує в бік ефективності й доцільності процедури;

- IIb — «шалька терез» доказів/консенсусу експертів переважує в бік неефективності й недоцільності застосування процедури.

• Клас III — наявність консенсусу експертів і/чи доказів щодо неефективності та недоцільності застосування процедури, а в окремих випадках навіть її шкоди.

На жаль, не завжди вдається одержати якісне зображення з різних доступів, описаних в цьому розділі, особливо якщо серце прикрите легенями, міжреберні проміжки вузькі, живіт із товстим шаром підшкірної жирової клітковини, а шия коротка й товста, саме в цих випадках проведення ехоКГ-дослідження стає складним. Проте з набуттям досвіду мультипланової черезстравохідної ехо-КГ і ці складності можуть бути подолані.

ДОППЛЄР-ехоКГ

Суть методу заснована на ефекті Допплєра і щодо ехоКГ полягає в тому, що відбитий від об'єкта, що рухається, УЗ-промінь змінює свою частоту залежно від швидкості руху об'єкта. Особливість зміщення частоти УЗ-сигналу залежить від напрямку руху об'єкта: якщо об'єкт рухається від датчика, то частота відбитого від об'єкта ультразвуку буде нижчою, ніж частота ультразвуку, надісланого датчиком. І відповідно якщо об'єкт рухається в напрямку до датчика, то частота УЗ-сигналу у відбитому промені буде вищою, ніж вихідна.

При цьому, аналізуючи зміни частоти ультразвуку, відбитого від об'єкта, що рухається, визначають:

• швидкість об'єкта, яка тим більша, чим значніше частотне зміщення надісланого та відбитого УЗ-сигналу;

• напрямок руху об'єкта.

Зміна частоти відбитого ультразвуку залежить і від кута між напрямком руху об'єкта і напрям-

ком сканувального УЗ-променя. Водночас частотне зміщення буде найбільшим, коли обидва напрямки збігаються. Якщо надісланий УЗ-промінь орієнтований перпендикулярно до напрямку руху об'єкта, зміни частоти відбитого ультразвуку не відбудеться. Таким чином, для більшої точності виконуваних вимірів необхідно прагнути направляти УЗ-промінь паралельно до лінії руху об'єкта. Природно, що виконати цю умову буває складно, а іноді просто неможливо. З цієї причини сучасні ехокардіографи оснащені програмою кутової корекції, що автоматично враховує поправку на кут при розрахунку градієнта тиску, а також швидкості кровотоку.

З цією метою і використовується рівняння Допплєра, що дозволяє коректно визначати швидкість потоку крові з урахуванням поправки на кут між напрямком кровотоку і лінією випромінюваного ультразвуку:

$$V = \frac{2f_0 \cos \Theta}{c \cdot \Delta f},$$

де V — швидкість кровотоку, c — швидкість поширення ультразвуку в середовищі (постійна величина, дорівнює 1560 м/с), Δf — зміщення частоти УЗ-сигналу, f_0 — вихідна частота випромінюваного ультразвуку, Θ — кут між направленням кровотоку і направленням випромінюваного ультразвуку.

При визначенні швидкості кровотоку в серці й судинах у ролі рушійного об'єкта виступають еритроцити, які рухаються як відносно УЗ-променя датчика, так і щодо відбитого сигналу. Саме тому, як видно з рівняння, коефіцієнт у чисельнику дорівнює 2, оскільки зміщення частоти УЗ-сигналу відбувається двічі.

Таким чином, частотне зміщення залежить і від частоти сигналу, що посилається: чим вона нижча, тим більші швидкості можуть бути виміряні; залежить воно і від датчика, частота якого має бути найменшою.

На сьогодні існує кілька видів допплєрівського дослідження, а саме: імпульсно-хвильова допплєр-ехоКГ (Pulsed wave Doppler), постійна-хвильова допплєр-ехоКГ (Continuous wave Doppler), тканинне допплєрівське дослідження (Doppler Tissue Imaging), енергетичне допплєрівське дослідження (Colour Doppler Energy), колірна допплєр-ехоКГ (Colour Doppler).

Імпульсно-хвильова допплєр-ехоКГ

Суть методу імпульсно-хвильової допплєр-ехоКГ полягає в тому, що в датчику використовується тільки один п'єзокристал, що служить одночасно і для генерації УЗ-хвилі, і для прийому відбитих сигналів. При цьому випромінювання йде у вигляді серії імпульсів; черговий імпульс випромінюється після реєстрації відбитих попередніх УЗ-коливань. Надіслані УЗ-імпульси, частково відбиваючись від об'єкта, швидкість руху якого вимірюється, змінюють частоту коливань і реєструються датчиком. З урахуванням відомої швидкості поширення звукової хвилі в середовищі (1540 м/с) апарат має запрограмовану можливість виборчого аналізу лише хвиль, відбитих від об'єктів, що перебувають на певній відстані від датчика у так званому контрольному чи пробному об'ємі. Застосовуючи імпульсно-хвильову допплєр-ехоКГ на великій глибині, коректно можна визначити лише кровотік, швидкість якого не перевищує 2 м/с. Водночас на менших глибинах вдається проводити досить точні виміри більш швидкісних потоків крові.

Таким чином, перевага методу імпульсно-хвильової допплєр-ехоКГ полягає в тому, що він надає можливість визначати швидкість, напрямок і характер потоку крові в конкретній зоні встановленого об'єму.

Існує пряма залежність між частотою повторення УЗ-сигналів і максимальною швидкістю потоку крові. Максимальна швидкість кровотоку, вимірювана цим методом, обмежена межею Найквіста. Це пов'язане з виникненням перекручування допплєрівського спектра при обчисленні швидкості, що перевершує межу Найквіста. У цьому разі візуалізується лише частина кривої допплєрівського спектра зі зворотного боку від лінії нульової швидкості, а інша частина спектра нівелюється на рівні швидкості, що відповідає межі Найквіста.

У зв'язку з цим для коректності проведених вимірів знижують частоту повторення випромінюваних імпульсів при дослідженні потоків крові в обстежуваній зоні, що перебуває далеко від датчика. Для виключення спотворення вимірів на спектральній допплєрівській кривій при виконанні допплєрівского дослідження імпульсною хвилею знижується значення максимальної швидкості кровотоку, яку можна визначити. На екрані ехоКГ-графік допплєрівского спектра представлений як розгорнення швидкості в часі. При цьому на графіку вище ізолінії відображений кровотік, спрямований до датчика, а нижче ізолінії — від датчика. Таким чином, сам графік складається із сукупності точок, яскравість яких прямо пропорційна кількості еритроцитів, що рухаються з певною швидкістю у цей момент часу. Зображення графіка допплєрівського спектра швидкостей при ламінарному кровотоці характеризується малою шириною, зумовленою невели-

ким розмахом швидкостей, і становить відносно вузьку лінію, що складається з точок, які мають приблизно однакову яскравість.

На відміну від ламінарного типу кровотоку, для турбулентного характерний більший розмах швидкостей і збільшення ширини видимого спектра, оскільки виникає в місцях прискорення потоку крові при звуженні просвіту судин. При цьому графік допплєрівського спектра складається з безлічі точок різної яскравості, що перебувають на різній відстані від базової лінії швидкості, і візуалізується на екрані у вигляді широкої лінії з розмитими контурами.

Відзначимо, що для коректної орієнтації УЗ-променя при виконанні допплєрівського дослідження в ехоКГ-апаратах передбачено звуковий режим, який забезпечується методом трансформації допплєрівських частот у звичайні звукові сигнали. Для оцінки швидкості та характеру кровотоку через мітральний і трикуспідальний клапани методом імпульсно-хвильового допплєр-ехоКГ датчик орієнтують так, щоб одержати верхівкове зображення з розміщенням контрольного об'єму на рівні стулок клапанів із невеликим зміщенням до верхівки від фіброзного кільця (рис. 7.21).

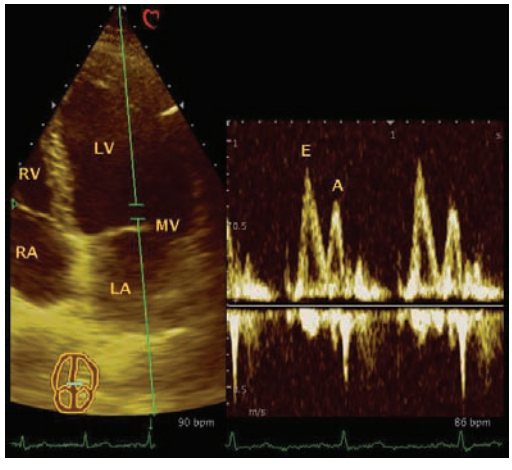


Рис. 7.21. *Імпульсно-хвильова допплєр-ехоКГ (мітральний кровотік)*

Дослідження кровотоку через мітральний клапан при імпульсно-хвильовій допплєр-ехоКГ проводять, використовуючи не лише чотири-, але й двокамерні апікальні зображення. Розмістивши контрольний об'єм на рівні стулок мітрального клапана, визначають максимальну швидкість трансмітрального кровотоку. В нормі діастолічний мітральний кровотік є ламінарним, а спектр кривої мітрального кровотоку розміщений вище базової лінії й має дві швидкісні вершини. Перший пік в нормі вищий і відповідає фазі швидкого наповнення ЛШ, а другий пік швидкості менший першого і є відображенням кровотоку при скороченні лівого передсердя. Максимальна швидкість трансмітрального кровотоку в нормі перебуває в межах 0,9–1,0 м/с. При дослідженні кровотоку в аорті при верхівковій позиції датчика, на нормальному графіку швидкості потоку крові спектр кривої аортального кровотоку перебуває нижче ізолінії, оскільки кровотік спрямований від датчика. Максимальна швидкість відзначається на рівні аортального клапана, оскільки це найвужче місце.

Якщо під час допплєрівського дослідження пульсовою хвилею виявлено високошвидкісний кровотік при мітральній регургітації, то коректне визначення швидкості кровотоку стає неможливим через межу Найквіста. У цьому разі для точного визначення потоків із високою швидкістю використовують постійно-хвильову допплєр-ехоКГ.

Постійно-хвильова допплєр-ехоКГ

При допплєрівському дослідженні постійною хвилею один або кілька п'єзоелектричних елементів безперервно випромінюють УЗ-хвилі, а інші п'єзоелементи безперервно приймають відбиті УЗ-сигнали. Основна перевага методу — можливість дослідження високошвидкісного кровотоку по всій глибині дослідження на шляху сканувального променя без спотворення допплєрівського спектра. Проте недоліком цього допплєрівського дослідження є неможливість просторової локалізації за глибиною місця кровотоку.

При постійно-хвильовій допплєр-ехоКГ використовують два типи датчиків. Застосування одного з них дає можливість одночасно візуалізувати двовимірне зображення в режимі реального часу і досліджувати кровотік, направивши УЗ-промінь у місце діагностичного інтересу. На жаль, ці датчики у зв'язку з їх досить великими розмірами незручно використовувати у пацієнтів з вузькими міжреберними проміжками і складно орієнтувати УЗ-промінь максимально паралельно до кровотоку. При використанні датчика з маленькою поверхнею з'являється можливість досягти хорошої якості допплєрівського обстеження постійною хвилею, але без одержання двовимірного зображення, що може створити труднощі для дослідника при орієнтації сканувального променя.

Для забезпечення точної спрямованості УЗ-променя необхідно запам'ятати місце розташування двовимірного датчика перед перемиканням на датчик пальчикового типу. Також важливо знати відмінні риси графіки потоку при різній патології. Зокрема, потік трикуспідальної регургітації, на відміну від мітральної, прискорюється

при вдиху і має більш тривалий час напівзниження тиску. При цьому слід не забувати використовувати різні доступи. Дослідження кровотоку при аортальному стенозі проводять як при апікальному, так і при супрастернальному доступі.

Отримана інформація надається в акустичному та графічному вигляді, при якому відображається розгорнення швидкості потоку в часі.

На рис. 7.22 наведене апікальне зображення ЛШ по довгій осі, де спрямованість УЗ-хвилі у просвіт аортального клапана відображена у вигляді суцільної лінії. Графік швидкостей кровотоку становить криву з повністю заповненим просвітом під рамкою і відображає всі швидкості, що визначаються за ходом УЗ-променя. Максимальна швидкість реєструється за чітким краєм параболи й відображає швидкість кровотоку в отворі аортального клапана. При нормальному кровотоці спектр кривої перебуває під базовою лінією, оскільки потік крові через аортальний клапан спрямований від датчика.

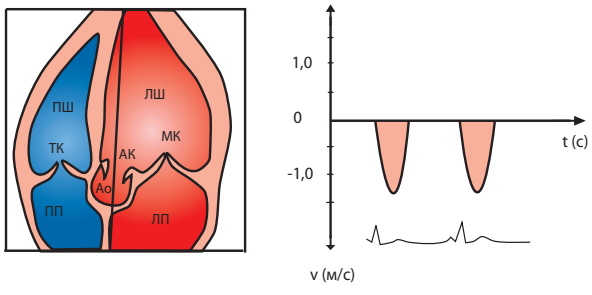


Рис. 7.22. *Вимірювання аортального потоку при постійно-хвильовій допплєр-ехоКГ*

Відомо, що чим більша різниця тиску вище й нижче місця звуження, тим більша швидкість в ділянці стенозу і навпаки; виходячи з цього, можна визначити градієнт тиску. Ця закономірність використовується для розрахунку градієнта тиску за швидкістю кровотоку в місці стенозування. Дані розрахунки проводять за формулою Бернуллі:

$$\Delta P = 4 \cdot V^2,$$

де ΔP — градієнт тиску, V — максимальна швидкість потоку (м/с).

Таким чином, визначивши максимальну швидкість і розрахувавши максимальний систолічний градієнт тиску між шлуночком і відповідною судиною, можна оцінити тяжкість аортального стенозу і стенозу клапана ЛА.

У разі визначення тяжкості мітрального стенозу користуються середнім діастолічним градієнтом тиску на мітральному клапані.

Цей градієнт розраховують за середньою швидкістю діастолічного кровотоку через мітральний отвір. Сучасні ехокардіографи устатковані програмами автоматичного розрахунку середньої швидкості діастолічного кровотоку та градієнта тиску. Для цього просто необхідно обвести спектр кривої трансмітрального кровотоку.

Для хворих із дефектом міжшлуночкової перегородки величина градієнта систолічного тиску між ЛШ і ПШ має велике прогностичне значення. При розрахунку цього градієнта систолічного тиску визначають швидкість кровотоку через дефект з однієї камери серця в іншу. З цією метою допплєрівське дослідження постійною хвилею проводять при орієнтації датчика таким чином, щоб УЗ- промінь проходив через дефект за можливістю максимально паралельно кровотоку.

Таким чином, постійно-хвильову допплєр-ехоКГ ефективно застосовують для визначення високих миттєвих швидкостей кровотоку. Крім того, метод широко використовується для визначення значень інтеграла швидкість/час, а також максимальної швидкості кровотоку, обчислення градієнта тиску і часу зниження градієнта тиску вдвічі. За допомогою допплєрівського дослідження постійною хвилею проводять виміри градієнта тиску в ЛА, обчислення параметра dp/dt обох шлуночків серця і виміри динамічного градієнта тиску при обструкції виносного тракту ЛШ.

Колірна допплєр-ехоКГ

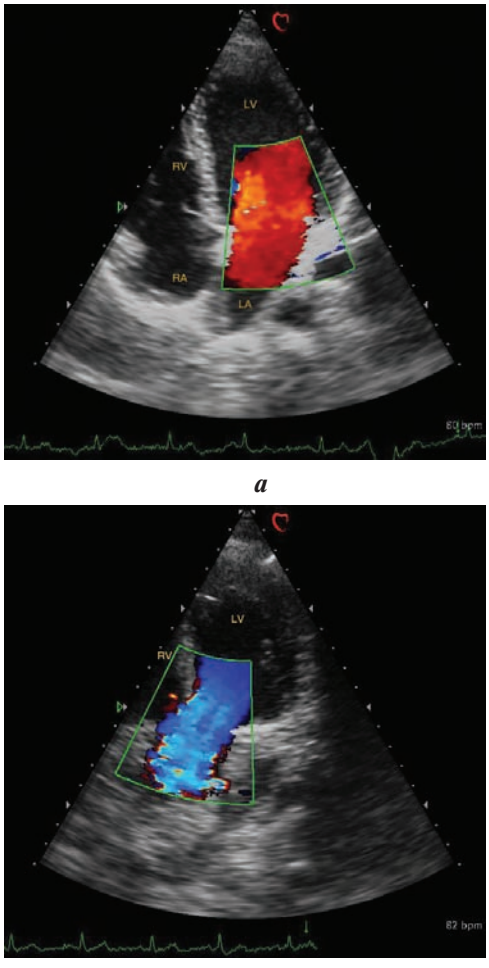
Метод колірної допплєр-ехоКГ дає можливість автоматично визначати характер і швидкість кровотоку одночасно у великій кількості точок у межах заданого сектора, а інформація подається у вигляді кольору, який накладається на основне двовимірне зображення. Кожна точка кодується певними кольорами залежно від того, в якому напрямку і з якою швидкістю в ній відбувається рух еритроцитів. При розміщенні точок досить щільно і проведені оцінки в режимі реального часу можна одержати зображення, яке сприймається як рух кольорових потоків через серце і судини.

Принцип колірного допплєрівського картування по суті не відрізняється від імпульсно-хвильового допплєр-ехоКГ. Відмінність полягає лише в режимі подання отриманої інформації. При допплєрівському дослідженні імпульсною хвилею проводиться переміщення контрольного об'єму по двовимірному зображенню в ділянках, що становлять інтерес для визначення кровотоку, а отримана інформація відображається у вигляді графіка швидкостей кровотоку. Різними відтінками червоного і синього кольорів зазвичай відображають спрямованість кровотоку, а також середню швидкість і наявність перекручування допплєрівського спектра.

Напрямок потоку в одному напрямі може подаватися в червоно-жовтому, а в іншому — синьо-

блакитному колірному спектрі. Враховуються лише два основні напрямки: до датчика й від датчика. Зазвичай потоки крові, спрямовані до датчика, на ехоКГ зображуються червоним кольором, а спрямовані від датчика — синім (рис. 7.23).

Швидкість кровотоку диференцюється за яскравістю колірної гами на одержаному зображенні. Чим яскравіші кольори, тим вища швидкість потоку. Якщо швидкість дорівнює нулю і кровотік відсутній, на екрані візуалізуються чорні кольори.



а

б

Рис. 7.23. *Колірна допплєр-ехоКГ, верхівковий доступ: а) діастола; б) систола*

У всіх сучасних ехокардіографах на екрані приводиться колірна шкала, що відображає відповідність напрямку й швидкості кровотоку тому або іншому колірному спектру.

При турбулентних потоках до основних кольорів — червоного і синього — зазвичай додаються відтінки зеленого, що при колірному картуванні проявляється мозаїчністю фарбування. Такі відтінки з'являються при реєстрації регургітації чи потоків стенозованих просвітів. Як і будь-який метод, колірна допплєр-ехоКГ має свої недоліки, основними з яких є відносно низька часова розрізнювальна здатність, а також неможливість відображення високошвидкісних потоків крові без спотворень. Останній недолік пов'язаний з явищем перекиду, що проявляється в тому разі, коли швидкість кровотоку, що визначається, перевищує обмеження Найквіста і візуалізується на екрані через білий колір. Необхідно відзначити, що при використанні режиму колірного картування якість двовимірного зображення нерідко погіршується.

При дослідженні різних відділів аорти можна візуалізувати зміну напрямку потоків відносно сканувального променя датчика. По відношенню до УЗ-променя у висхідному відділі аорти потік крові йде в зустрічному напрямку і відображається відтінками червоного кольору. У низхідному відділі аорти відзначається протилежна спрямованість кровотоку (від сканувального променя), що відповідно візуалізується відтінками синього кольору. Якщо кровотік буде мати напрямок, перпендикулярний до УЗ-променя, то вектор швидкості при проектуванні на напрямок сканування дає нульове значення. Ця ділянка відображається у вигляді смужки чорного кольору, яка розділяє червоний і синій кольори, і вказує на швидкість, що дорівнює нулю. Таким чином, для коректного сприйняття колірної гами, що відображається, необхідно чітко уявляти спрямованість потоків відносно сканувального УЗ-променя.

Тканинний допплєр

Суть методу полягає в дослідженні руху міокарда за допомогою модифікованої обробки допплєрівського сигналу. Об'єкт дослідження — стінки міокарда, що рухаються і дають кодоване кольором зображення залежно від спрямованості їх руху, аналогічно допплєрівському дослідженню потоків. Рух досліджуваних структур серця від датчика відображається відтінками блакитного кольору, а до датчика — відтінками червоного. Зображення міокарда методом допплєр-ехоКГ у клінічній практиці можна використати для оцінки функції міокарда, аналізу порушення регіонарної скоротності міокарда (завдяки можливості одночасної реєстрації середньої швидкості руху всіх стінок ЛШ), кількісної оцінки систолічного і діастолічного руху міокарда, візуалізації інших рухомих тканинних структур серця.

Енергетичне допплєрівське дослідження

Використовуючи оригінальну методику при енергетичному допплєрівському дослідженні, вдається оцінити інтенсивність потоку завдяки аналізу відбитого УЗ-сигналу від еритроцитів, які рухаються. Інформація відображається в кольорі, ніби на-

кладаючись на чорно-біле двовимірне зображення обстежуваного органа, визначаючи судинне русло. Цей спосіб допплєрівського обстеження активно вийшов у клінічну медицину і досить широко застосовується для оцінки кровонаповнення органів і ступеня їх перфузії. Діагностичні можливості цього методу проявилися в дослідженні судинного русла при тромбозі глибоких вен гомілки і нижньої порожнистої вени, диференціації оклюзії внутрішньої сонної артерії від стенозу зі слабким кровотоком, виявленні ходу хребетних артерій, зображенні судин з вираженою звивистістю, контуруванні бляшок, що звужують просвіт судин, а також транскраніальному зображенні судин головного мозку.

Колірний М-режим

При методиці колірного М-режиму на екрані ехокардіографа візуалізується зображення, що відповідає стандартному М-режиму з відображенням швидкості і напрямку кровотоку, як при колірній допплєр-ехоКГ. Колірне подання потоків крові знайшло застосування при оцінці діастолічного розслаблення міокарда, а також для визначення локалізації та тривалості турбулентних потоків.

ЧЕРЕЗСТРАВОХІДНА ехоКГ

Черезстравохідна ехоКГ — ехоКГ- і допплєр-ехоКГ-дослідження серця за допомогою ендоскопічного зонда із вбудованим УЗ-датчиком.

Стравохід безпосередньо прилягає до лівого передсердя, розміщеного спереду від нього, а низхідна аорта — ззаду. В результаті відстань від апертури черезстравохідного датчика до структур серця становить кілька сантиметрів і навіть менше, в той час як у ТТ-датчика може досягати багатьох сантиметрів. Це один із визначальних факторів одержання високоякісного зображення. За даними спеціальної групи ACC/AHA більше ніж у половині випадків черезстравохідна ехоКГ дає нову чи додаткову інформацію про структуру й функцію серця, уточнює прогноз і тактику лікування. Також надає негайні результати в масштабі реального часу щодо ефективності реконструктивних операцій, протезування клапанів відразу після припинення штучного кровообігу. Зображення, отримане через стравохід, дозволяє перебороти обмеження, типові для стандартної ТТ-ехоКГ, пов'язані з екстракардіальними факторами: 1) респіраторні артефакти — ХОХЛ (в тому числі емфізема), гіпервентиляція; 2) ожиріння, наявність вираженого шару підшкірно-жирової клітковини; 3) виражений реберний каркас грудної клітки; 4) розвинені молочні залози; а також з кардіальними факторами: 1) акустична тінь протеза серцевого клапана; 2) кальциноз клапана; 3) малі розміри об'ємних утворень. Метод забезпечує практично абсолютне, рівномірне акустичне вікно хорошої якості. Використання високочастотних датчиків (5–7 МГц) дозволяє на порядок поліпшити просторову розрізнювальну здатність в аксіальному та латеральному напрямках. Це ще один визначальний фактор одержання високоякісного зображення, недоступного при проведенні стандартної ехоКГ. За допомогою цього методу можуть бути досліджені структури, недоступні при стандартній ехоКГ: верхня порожниста вена, вушка передсердь, легеневі вени, проксимальні частини коронарних артерій, синуси Вальсальви, грудна аорта. Відкрито нові можливості в дослідженні правого серця. Виявлено унікальні можливості черезстравохідної ехоКГ у пацієнтів, які перебувають у критичному стані, при внутрішньопераційному моніторингу функції шлуночка, якщо потрібна діагностика гіповолемії, систолічної дисфункції шлуночка, транзиторної ішемії, ІМ. Метод високоефективний для диференційної діагностики об'ємних і умовно прийнятих за об'ємні утворень серця: пухлин, тромбів, провісників системної тромбоемболії: спонтанного ехоКГ-контрастування порожнини, ниток фібрину; вегетацій малих розмірів, ниток шва протеза клапана, несправжніх хорд шлуночка, міксоматозної дегенерації мітрального клапана. Метод черезстравохідної ехоКГ порівнювали з іншими методами, в тому числі з тими, що розглядаються як стандартні, включаючи стандартну двовимірну ехоКГ (Коваленко В.Н. и соавт., 2003).

Протокол дослідження визначається конкретною клінічною ситуацією, черезгрудинна ехоКГ завжди передує черестравохідному ехоКГ-дослідженню.

ПОКАЗАННЯ ДО ПРОВЕДЕННЯ ЧЕРЕЗСТРАВОХІДНОЇ ехоКГ

1. Субоптимальна стандартна ТТ-ехоКГ.
2. Виявлення коронарної артерії, що обумовила інфаркт.
3. Оцінка ефективності реконструктивних операцій, протезування клапанів, трансплантованого серця, спроможність аорто-коронарних мамарно-коронарних шунтів відразу після виходу зі штучного кровообігу. Оцінка стентування коронарної артерії.
4. Внутрішньопераційний моніторинг загальної та локальної функції шлуночка; діагностика ішемії, ІМ; диференціація стану гіповолемія/систолічна дисфункція шлуночка.
5. Точна діагностика значимості стенотичних і регургітуючих потоків при вадах серця.

6. Патологічні стани аорти, включаючи розшаровувальну аневризму, коарктацію аорти.

7. Необхідність проведення диференційного діагнозу об'ємних та умовно прийнятих за об'ємні утворень серця:

7.1. Пухлина.

7.2. Тромб.

7.3. Вегетація (інфекційний ендокардит).

7.4. Абсцес кільця клапана.

7.5. Аневризматичне розширення коронарної артерії.

7.6. Аневризма перегородки передсердь, її ліпоматоз.

7.7. Міксоматозна дегенерація парусів мітрального клапана.

7.8. Псевдохорда шлуночка.

7.9. Сітка Хіарі.

7.10. Нитки шва протеза клапана.

7.11. Спонтанне ехоКГ-контрастування порожнини передсердя (провісник тромбоемболії).

7.12. Нитки фібрину (провісник тромбоемболії).

7.13. Мікропухирці.

8. Оцінка інфекційних ускладнень, пов'язаних із встановленими катетерами та електродами, включаючи електрод пейсмекера.

9. Діагностика септальних дефектів, включаючи малі комунікації.

10. Наявність рецидивних ПШ-ритмів (підозра на аритмогенну дисплазію ПШ серця).

11. Прогнозоване джерело системної тромбоемболії в передсердях або вушку передсердя, нижній порожнистій вені.

12. Виявлення парадоксальної повітряної емболії у пацієнтів при нейрохірургічних процедурах, лапараскопії, цервікальній ламінектомії.

13. ТЕЛА.

14. Контроль ефективності перикардіоцентезу, ендоміокардіальної біопсії.

15. Відбір донорів для трансплантації серця.

УСКЛАДНЕННЯ ПРОЦЕДУРИ ЧЕРЕЗСТРАВОХІДНОЇ ехоКГ

Тяжкі

1. Перфорація стравоходу.
2. Минущий параліч голосових зв'язок.
3. Травма ротової порожнини.
4. Кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу чи внаслідок фрагментації пухлини, розміщеної внутрішньостравохідно.
5. Фібриляція шлуночків, інші шлуночкові ритми.
6. Ларингоспазм.
7. Бронхоспазм.
8. Тонічні, клонічні судоми.
9. Ішемія міокарда.

Легкі

1. Транзиторна гіпо- та гіпертензія.
2. Блювання.
3. Суправентрикулярні порушення ритму.
4. Стенокардія.
5. Гіпоксемія.

ОСНОВНІ ПЛОЩИНИ СКАНУВАННЯ

Методика черезстравохідної ехоКГ становить собою план дослідження, розділений на три етапи. Базальне, чотирикамерне і трансгастральне сканування можливе на різних пунктах локалізації кінця ендоскопа щодо відстані від передніх зубів пацієнта (рис. 7.24).

Потім переходять від загального плану дослідження до окремого, з одержанням стандартних результуючих площин сканування. Скануванням по базальній короткій осі одержують, принаймні, чотири стандартні види: з 1 по 4 (див. рис. 7.24). У чотирикамерному перерізі — три види: з 5 по 7, що приблизно відповідає стандартним ТТ-двовимірним ехоКГ-видам по довгій осі. При переміщенні кінця ендоскопа у фундальну частину шлунка (трансгастральне сканування по короткій осі) одержують переріз шлуночків на рівні середніх відділів сосочкових м'язів ЛШ (див. рис. 7.24, вид 8), де проводиться аналіз локальної функції сегментів стінок шлуночка, моніторинг його загальної функції.

Рівень посилення сигналу первинно встановлюють до одержання артефактів — тобто високо з метою визначення справжніх контурів ендокарда.

Нахиляючи кінець ендоскопа вгору чи дещо його витягаючи, одержують послідовне сканування структур по базальній короткій осі (див. рис. 7.24, вид 1).

В результаті кінець ендоскопа розміщується відразу позаду лівого передсердя.

МОЖЛИВОСТІ РІЗНИХ МЕТОДИК ехоКГ

Порівняльні можливості різний методик ехоКГ наведені в табл. 7.2.

ОЦІНКА ФУНКЦІЇ ШЛУНОЧКІВ СЕРЦЯ

СИСТОЛІЧНА ФУНКЦІЯ

Основним і найчастіше використовуваним показником сумарної скоротності ЛШ є ФВ.

Найбільше поширення одержав метод визначення ФВ за одновимірною ехоКГ, що складається з вимірювання КДР і КСР з таким обчисленням об'ємів ЛШ:

$$ФВ = \frac{КДО - КСО}{КДО} \cdot 100\%.$$

Проте цей метод має серйозні недоліки, оскільки, по-перше, у дуже багатьох хворих не вдається досягти проходження лінії сканування суворо перпендикулярно до міжшлуночкової перегородки, що необхідно для точності розрахунків, по-друге, формула Тейхольца для розрахунку об'єму ЛШ коректна лише тоді, коли його геометрія правильна.

У пацієнтів з ІХС і при деяких інших захворюваннях переважно в систолу геометрія ЛШ порушується. Також не можна забувати й про те, що при цьому методі враховується скоротність тільки базальних відділів ЛШ. У зв'язку з цими причинами фракція укорочення і швидкість циркулярного укорочення не можуть використовуватися як показники систолічної функції ЛШ (вони також визначаються за базальними сегментами ЛШ).

Тому були запропоновані інші, планіметричні методи визначення об'ємів ЛШ у систолу та діастолу з подальшим розрахунком ФВ. У цих методах використовується верхівковий доступ або комбінація верхівкового доступу з парастернальным доступом по короткій осі (методи Bullet, Simpson та ін.). Проведення дослідження цими методами потребує дуже багато часу при їх досить низькій точності. Тому вони не знайшли широкого використання при рутинному обстеженні хворих.

Часто досвідчені лікарі оцінюють ФВ візуально. Результати досліджень свідчать, що при відповідній кваліфікації візуальна оцінка ФВ дуже точна.

На сьогодні однією з найточніших і водночас простих методик визначення ФВ є обчислення співвідношення ударного об'єму ЛШ, отриманого при імпульсній допплєрографії у виносному тракті на рівні аортальних стулок, до КДО, що розраховано за формулою Тейхольца. Цей метод дозволяє оцінювати систолічну функцію ЛШ у хворих із сегментарними порушеннями скоротності, а також при вираженій мітральній недостатності, коли значна частина крові в систолу викидається не в аорту, а повертається в ліве передсердя. Цей метод точно реєструє мінімальні зміни ФВ у динаміці, що особливо цінне для оцінки перебігу захворювання та ефективності лікування пацієнтів із систолічною дисфункцією ЛШ. У нормі сумарна скоротність ЛШ має становити >55%. Зручно ділити порушення сумарної скоротності ЛШ на такі ступені: помірне зниження (ФВ ЛШ — 40–55%), зниження середньої тяжкості (ФВ ЛШ — 30–40%), виражене зниження (ФВ ЛШ <30%).

Ця класифікація досить зручна і дозволяє стежити за перебігом хвороби та ефективністю терапії, а також точно оцінювати прогноз у пацієнтів.

У хворих із СН велике прогностичне значення мають розмір порожнини ЛШ у базальному відділі та ФУ. Якщо базальні відділи ЛШ скорочуються задовільно, то функціонує «лівошлуночкова манжетка», що забезпечує достатній викид крові в аорту. У хворих із задовільною скоротністю базальних відділів відзначають значно кращий прогноз, ніж у тих, у кого один або кілька базальних сегментів скорочуються патологічно. Інформативність дослідження підвищується, якщо поряд з величиною ФВ одночасно оцінювати індекс скоротності ЛШ, що характеризує вираженість сегментарних порушень.

Для характеристики сумарної скоротності ЛШ має значення і оцінка руху мітральних стулок. При значно зниженій сумарній скоротності ЛШ у ранню діастолу відбувається патологічне прикриття мітральних стулок внаслідок високого кінцево-діастолічного тиску в ЛШ.

Для визначення систолічної функції ЛШ можна використати допплєр-ехоКГ. Для цього рекомендується визначати час прискорення потоку і часовий інтеграл швидкості потоку виносного тракту ЛШ. Якщо скоротність ЛШ знижена, то зменшується площа часового інтеграла швидкості і час прискорення, що визначається від початку прискорення потоку до досягнення максимальної швидкості.

ДІАСТОЛІЧНА ФУНКЦІЯ

У клінічній практиці досить часто відзначають випадки, коли у хворих розвивається ХСН, а шлуночки при цьому не збільшені і ФВ нормальна, оскільки продуктивність роботи серця залежить не лише від його здатності викидати кров в аорту в систолу, але й від його можливості заповнюватися кров'ю в діастолу. У цих хворих спостерігається характерна рентгенологічна картина: застій у малому колі кровообігу при відсутності кардіомегалії. В такій ситуації причиною застійної СН може бути порушення діастолічного розслаблення міокарда та/або його підвищена жорсткість. Процес розслаблення після скорочення не пасивний, 15% всіх енергетичних витрат міокарда йдуть на покриття потреб діастоли. Порушення процесу діастолічного розслаблення і зниження піддатливості міокарда ЛШ виникають при таких захворюваннях, як ІХС, АГ, аортальний стеноз, ГКМП. Крім того, міокард стає жорстким і непіддатливим при розвитку фіброзу.

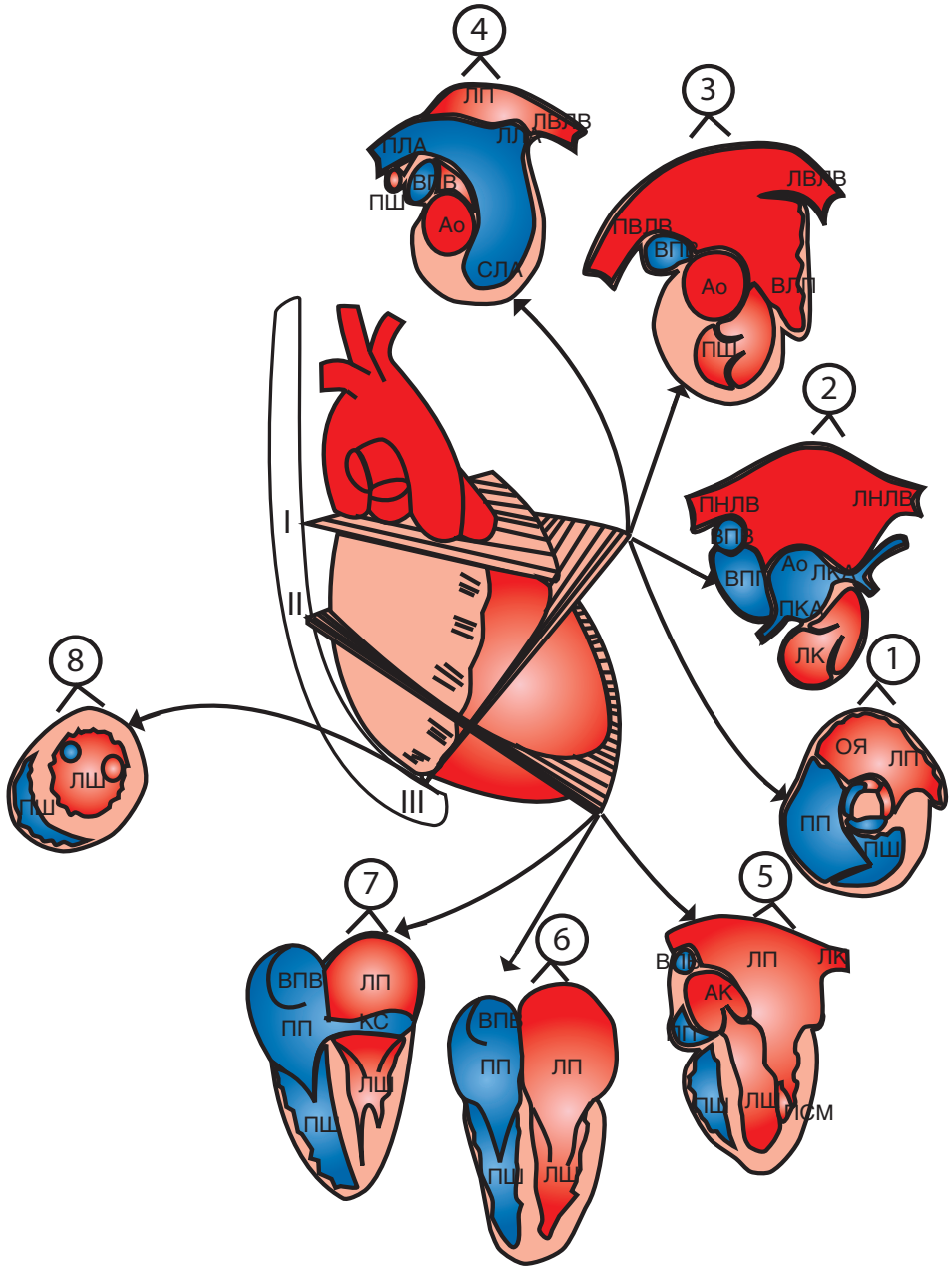


Рис. 7.24. *Діаграма переходу від первинних площин сканування до результуючих: з 1 по 8. Базальні перетини по короткій осі: 1 — корінь аорти; 2 — коронарні артерії; 3 — вушко лівого передсердя; 4 — біфуркація стовбура ЛА. Чотирикамерні перетини: 5 — тракт відтоку ЛШ; 6 — чотирикамерний вигляд; 7 — коронарний синус. Черезгастральні перетини по короткій осі: 8 — вигляд шлуночків у перетині сосочкових м'язів. ПСМ — передньолатеральний сосочковий м'яз; ЗСМ — задньомедіальний сосочковий м'яз; Ao — аорта; АК — клапан аорти; КС — коронарний синус; ОЯ — овальна ямка; НПВ — нижня порожниста вена; ВПВ — верхня порожниста вена; L — ліва коронарна заслонка; R — права коронарна заслонка; N — некоронарна заслонка; ЛКА — ліва коронарна (вінцева) артерія; ПКА — права коронарна (вінцева) артерія; ЛП — ліве передсердя; ВЛП — вушко лівого передсердя; ПП — праве передсердя; ВПП — вушко правого предсердя; СЛА — стовбур ЛА; ЛЛА — ліва ЛА; ПЛА — права ЛА; ЛВЛВ — ліва верхня легенева вена; ЛНЛВ — ліва нижня легенева вена; ЛК — легеневий клапан; ПВЛВ — права верхня легенева вена; ПНЛВ — права нижня легенева вена. I — базальні короткоосьові площини сканування BASAL SHORT AXIS; II — чотирикамерні площини сканування; III — черезшлуночкові площини по короткій осі*

Катетеризація серця та визначення першої похідної тиску за часом (dP/dT) — еталонний метод дослідження діастолічної функції серця. Проте імпульсна допплєр-ехоКГ є досить простим, неінвазивним і досить надійним методом оцінки діастолічної функції міокарда. Для оцінки діастолічної функції ЛШ при проведенні ехоКГ одержують верхівкове чотирикамерне зображення і розміщують пробний об'єм у вхідному тракті ЛШ. Слід одержати графік потоку через мітральний отвір з найбільшою швидкістю. Зазвичай це вдається на рівні країв мітральних стулок у діастолу, тобто дещо далі від фіброзного кільця клапана в напрямку до верхівки шлуночка. При хорошій якості запису чітко видно момент початку і момент припинення потоку через мітральний клапан, а також максимальну швидкість раннього діастолічного наповнення (точка Е) і максимальну швидкість у передсердну систолу (точка А).

Якщо скористатися постійно-хвильовим допплєрівським методом і направити сканувальний промінь так, щоб він на шляху до мітрального отвору перетнув виносний відділ ЛШ, то можна зареєструвати, крім діастолічного мітрального потоку, ще й систолічний потік крові, що викидається в аорту. Такий запис дає можливість виміряти тривалість періоду ізоволюмічної релакса-

Таблиця 7.2

***Порівняльні можливості різних методик ехоКГ*‡**

Показник	ТТ-ехоКГ		Спектральний допплєр	Колірна допплєр-ехоКГ	Черезстравохідна ехоКГ
	М-режим	2D-режим			
Анатомія — патологія					
Розмір порожнин	++++	++++	–	–	++
Товщина стінок	++++	+++	–	–	+++
Співвідношення порожнин	+	++++	–	–	+++
Раннє закриття мітрального клапана	++++	+	–	–	+
Маса ЛШ	++++	++++	–	–	–
Систолічний рух мітрального клапана вперед	++++	+++	–	–	+++
Утворення ЛШ (пухлини, тромби, вегетації)	+	+++	–	–	++++
Утворення в передсердях і ПШ	+	++	–	–	++++
Анатомічна клапанна патологія	++	++++	–	–	++++
Дефекти перегородок	+	++++*	++	++++	++++
Випіт у перикарді	++	++++	–	–	++
Функція					
Загальна систолічна функція ЛШ (ФВ)	++	++++	++	–	+++
Регіональна рухливість стінок	+	+++	–	–	++++
Тяжкість клапанних стенозів	+	++	++++	+++	++
Тяжкість клапанної регургітації	+	+	+++	+++	+++
Місце шунтів зліва-направо та справа-наліво	–	+++* (сумарно)	+++	++++ (сумарно)	+++
Систолічний тиск в ЛШ і ЛА	–	–	++++	–	–
Тиск наповнення ЛШ	–	–	++	–	–
УОК та серцевий викид	+	++ (сумарно)	+++	–	–
Діастолічна функція ЛШ	+	+	+++	–	–
Виявлення ішемії та життєздатного міокарда за допомогою фізичного навантаження чи фармакологічних проб	–	+++	–	–	–
Захворювання аорти	–	++	–	++	++++
Оцінка протезованих клапанів	+	++	++++	+++	++++

+Найменша цінність (можливість застосування); ++++найбільша цінність; «–» не можна застосовувати; ‡якщо сигнал допплєрівського потоку крові субоптимальний, введення ехоконтрастного агента може поліпшити якість сигналу; *з контрастом (внутрішньовенне введення сольової суміші); 2D — двовимірний режим.

ції (IVRT): від моменту припинення викиду крові в аорту до початку мітрального потоку (рис. 7.25).

Нормальна тривалість періоду ізоволюмічної релаксації (isovolumic relaxation time — IVRT) становить 70–90 мс, при погіршенні розслаблення ЛШ ця величина зростає. З метою оцінки діастолічної функції міокарда знайшли широке застосування діастолічні часові інтервали. Серед них і час прискорення ранньодіастолічного потоку (acceleration time — AT), що визначають від початку трансмітрального потоку до досягнення максимальної швидкості (E) і яке в нормі становить 100±10 мс. Показник тривалості ранньодіастолічного наповнення — dE, нормальне значення якого 214±26 мс і який значно збільшується при обструкції виносного тракту ЛШ. Також для характеристики діастолічної функції міокарда використовується час уповільнення (deceleration time — DT) — від точки, коли досягнуто максимальної швидкості ранньодіастолічного наповнення, до моменту його припинення; нормальна величина — 190±20 мс.

Відношення максимальної швидкості ранньодіастолічного потоку (E) до потоку, зумовленого систолою передсердь (A), — важливий показник діастолічної функції (E/A). В нормі коливається від 1,07 до 2,35.

При порушенні діастолічної функції ЛШ виділяють різні типи графіків потоку. Перший з них пов'язаний з порушенням релаксації ЛШ і характеризується такими змінами: збільшується період ізоволюмічної релаксації; знижується швидкість ранньодіастолічного наповнення, а швидкість потоку внаслідок систоли передсердь не змінюється або зростає; відповідно зменшується відношення E/A; збільшується час уповільнення ранньодіастолічного потоку. Такий характер потоку частіше відзначають у осіб із ГЛШ та/чи ІХС при нормальному або помірно підвищеному тиску в лівому передсерді, коли систолічна функція ЛШ не порушена, а виявляється лише порушення діастолічного розслаблення. Як наслідок, зменшується ранньодіастолічне наповнення шлуночка кров'ю, а на частку передсердя доводиться відповідно більша робота, що викликає його дилатацію. Аналогічна графіка потоку виявляється у хворих з гострим підвищенням постнавантаження.

У деяких пацієнтів із вираженою ГЛШ і невеликою порожниною ЛШ спостерігається потік у виносному тракті в пізню діастолу і період ізоволюмічного скорочення. Швидкість цього потоку прямо пропорційна швидкості піка A трансмітрального потоку та обернено пропорційна об'єму ЛШ у діастолу. Цей феномен, імовірно, пов'язаний із поганою піддатливістю ЛШ і незначною

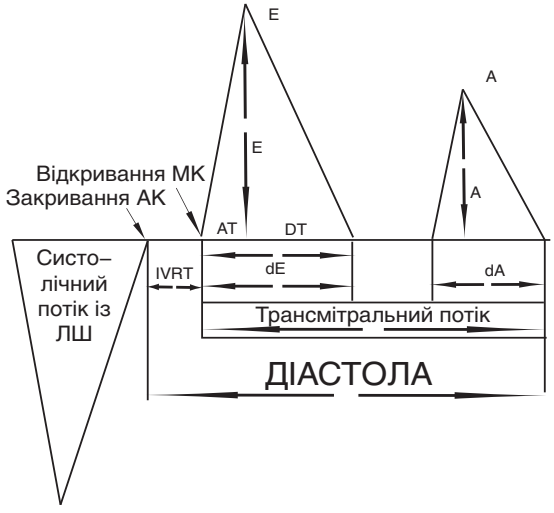


Рис. 7.25. *Показники діастолічної функції ЛШ за трансмітральним потоком. IVRT — час ізоволюмічного розслаблення від моменту закриття аортального клапана до моменту відкриття мітрального клапана; AT — час прискорення ранньодіастолічного кровотоку; DT — час уповільнення ранньодіастолічного наповнення; dE — тривалість ранньодіастолічного наповнення; dA — тривалість пізньодіастолічного наповнення*

здатністю його швидко збільшитися в розмірах, при цьому кров у систолу передсердь швидко спрямовується у виносний тракт.

Інший тип графіки потоку, рестриктивний, буває у хворих, у яких значно виражені симптоми застійної СН або знижена піддатливість ЛШ. Для нього характерні такі показники: короткий період IVRT; нормальна чи підвищена швидкість ранньодіастолічного наповнення — висока хвиля E; знижена чи нормальна швидкість наповнення внаслідок систоли передсердя — знижена хвиля A; укорочене DT ранньодіастолічного потоку. Така графіка трансмітрального потоку пояснюється тим, що в цих випадках тиск у лівому передсерді значно підвищений, а його скоротна здатність суттєво послаблена. У ранню діастолу створюється високий тиск наповнення ЛШ, що сприяє швидкому надходженню крові з передсердя, а в систолу передсердь залишається відносно невеликий об'єм крові для проштовхування в непіддатливий шлуночок. Подібну картину виявляють також у хворих із підвищеним переднавантаженням, рестриктивною кардіоміопатією, перикардіальною констрикцією.

Крім зазначених показників, діастолічну функцію можна характеризувати за допомогою часових інтегралів швидкості ранньодіастолічного та передсердного наповнення (*E′* і *A′*), а також

їх частки в загальному діастолічному наповненні (E'/T' і A'/T'). Часовий інтеграл швидкості визначається як площа під кривою швидкості потоку, тому E' — площа під тією частиною кривої, що відображає зміну швидкості у фазу ранньодіастолічного наповнення, A' — наповнення внаслідок передсердної систоли. T' — площа під всією кривою зміни швидкості діастолічного потоку. Нормальні значення цих показників:

$$\frac{E'}{T'} = 0,62 \pm 0,07,$$

$$\frac{A'}{T'} = 0,26 \pm 0,07.$$

У пацієнтів з ІХС і збереженою ФВ ЛШ знижується перший з цих двох показників і підвищується другий порівняно із здоровими особами тих же вікових груп.

Виявлено, що після успішної черезшкірної балонної коронарної ангіопластики настає швидка нормалізація цих показників. Також відзначено, що лікування пацієнтів з АГ супроводжується поліпшенням діастолічної функції ЛШ, що підтверджується нормалізацією значень індексів E'/T' і A'/T'.

Таким чином, можна виявити три типи трансмітрального потоку при заповненні ЛШ. Нормальний тип характеризується тим, що хвиля Е трохи вища хвилі А. При порушенні релаксації ЛШ хвиля Е низька, а хвиля А стає високою. При рестриктивному характері діастолічного заповнення ЛШ хвиля Е стає високою, а хвиля А — більш низькою. При ІХС або АГ порушення діастолічної функції спочатку проявляється в тому, що хвиля Е стає низькою, а хвиля А — високою. Якщо ж розвивається СН або виникає мітральна недостатність — стани, при яких підвищується тиск у лівому передсерді (тиск наповнення ЛШ), то відбуваються протилежні зміни: хвиля Е стає високою, а хвиля А — більш низькою. У процесі трансформації одного патологічного типу трансмітрального потоку в інший може спостерігатися «псевдонормалізація» графіки трансмітрального потоку. Необхідно пам'ятати, що на графіку трансмітрального потоку також впливають інші фактори. З віком перша хвиля (Е) знижується, а друга (А) — підвищується, також підвищується хвиля А при тахікардії.

На сьогодні апробовані підходи визначення стану діастолічної функції ЛШ за допомогою оцінки трансмітрального потоку з використанням колірного М-режиму з визначенням кута поширення ранньодіастолічного потоку в ЛШ, що залежить від здатності ЛШ до активної релаксації.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПРОВЕДЕННЯ ехоКГ ПРИ ОКРЕМИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

ЕхоКГ В ОЦІНЦІ ПАТОЛОГІЇ КЛАПАНІВ СЕРЦЯ

ЕхоКГособливо показана при оцінці серцевих шумів, стенозів і регургітацій всіх чотирьох клапанів серця, оцінці функціонування протезованих клапанів та у хворих з інфекційним ендокардитом (Erbel R. и соавт., 2001; Клив Розендорф, 2007) (див. табл. 7.3–7.20).

Таблиця 7.3

Рекомендації щодо проведення ехоКГ у пацієнтів із серцевими шумами (згідно з ACC/AHA/ASE, 2003)

Клас I
1. Пацієнт із шумом і кардіореспіраторною симптоматикою 2. Пацієнт із шумом без клінічної симптоматики, клінічні дані якого вказують, як мінімум, на помірну можливість того, що шум відображає наявність органічного захворювання серця
Клас IIа
Пацієнт без клінічної симптоматики, з низькою вірогідністю серцевого захворювання, але у якого діагноз захворювання серця не може бути обґрунтований виключно за допомогою стандартного клінічного обстеження серцево-судинної системи
Клас III
Дорослий пацієнт без клінічної симптоматики, серцевий шум якого розцінюється досвідченим спеціалістом як функціональний або незначний

Таблиця 7.4

Рекомендації щодо проведення ехоКГ при стенозі клапанів

Клас I
1. Діагноз; оцінка гемодинамічної тяжкості 2. Оцінка розмірів, функції та/чи гемодинаміки ЛШ і ПШ 3. Повторна оцінка у пацієнтів із встановленим клапанним стенозом при зміні симптоматики або показників 4. Оцінка змін гемодинамічної тяжкості й шлуночкової компенсації у хворих із встановленим клапанним стенозом у період вагітності 5. Повторна оцінка пацієнтів без клінічної симптоматики з тяжким стенозом

Клас IIa
1. Оцінка гемодинамічної значимості клапанного стенозу легкого та середнього ступеня методом стрес-ехоКГ 2. Повторне обстеження хворих із стенозом устя аорти легкого та середнього ступеня із дисфункцією чи ГЛШ навіть за відсутності клінічної симптоматики
Клас IIb
1. Повторна оцінка стану хворих з аортальним стенозом легкого та середнього ступеня із стабільними ознаками і симптомами 2. ЕхоКГ із введенням добутаміну для оцінки стану хворих із низькоградієнтним стенозом устя аорти і шлуночковою дисфункцією
Клас III
1. Рутинна повторна оцінка стану дорослих пацієнтів без клінічної симптоматики із стенозом устя аорти легкого ступеня, стабільними фізикальними даними, нормальними розмірами та функцією ЛШ 2. Рутинна повторна оцінка стану пацієнтів без клінічної симптоматики з мітральним стенозом легкого та середнього ступеня і стабільними фізикальними даними

Таблиця 7.5

Рекомендації щодо проведення ехоКГ при нативній клапанній регургітації

Клас I
1. Діагноз; оцінка ступеня тяжкості гемодинамічних порушень 2. Первинна і повторна оцінка розмірів, функції та/чи гемодинаміки ЛШ і ПШ 3. Повторна оцінка стану пацієнтів із клапанною регургітацією легкого і середнього ступеня при зміні симптоматики 4. Повторна оцінка стану пацієнтів без клінічної симптоматики з тяжкою регургітацією 5. Оцінка зміни тяжкості гемодинамічних порушень і компенсації функції шлуночків у хворих із встановленою клапанною регургітацією в період вагітності 6. Повторне обстеження пацієнтів із клапанною регургітацією легкого та середнього ступеня з дилатацією шлуночків без клінічної симптоматики 7. Оцінка впливу лікувальних заходів на тяжкість регургітації та ступінь компенсації функції шлуночків, якщо це може змінити тактику лікування 8. Оцінка морфології клапанів та регургітації у пацієнтів із указанням в анамнезі на прийом будь-яких засобів або інших препаратів, застосування яких може бути пов'язане з клапанною патологією серця, з наявністю клінічної симптоматики, серцевих шумів, або які попередньо були обстежені аускультативно з використанням неадекватних методик (технічно недосконалих)
Клас IIb
1. Повторна оцінка стану хворих із мітральною регургітацією легкого та середнього ступеня без розширення камер серця і клінічної симптоматики 2. Повторне обстеження хворих із помірною аортальною регургітацією без розширення камер серця та клінічної симптоматики
Клас III
1. Рутинна повторна оцінка стану пацієнтів без клінічної симптоматики з клапанною регургітацією легкого ступеня, стабільними фізичними параметрами, нормальними розмірами та функцією ЛШ 2. Рутинні повторні ехоКГ-обстеження осіб з нормальними показниками або з незначними клапанними відхиленнями

Таблиця 7.6

Рекомендації щодо ехоКГ при пролапсі мітрального клапана

Клас I
Діагноз; оцінка гемодинамічної тяжкості, морфології стулок і/або компенсації функції шлуночків у хворих із клінічними ознаками пролапса мітрального клапана
Клас IIa
1. Для виключення пролапса мітрального клапана у хворих із цим встановленим діагнозом, але без клінічних підтверджень цього діагноза 2. Для виключення пролапса мітрального клапана у найближчих родичів пацієнтів із встановленою міксоматозною клапанною хворобою 3. Стратифікація ризику у хворих із фізікальними ознаками пролапса мітрального клапана або встановленим пролапсом мітрального клапана
Клас III
1. Виключення пролапса мітрального клапана у пацієнтів з ознаками захворювання за відсутності комплексу клінічних симптомів або фізикальних даних на користь пролапса мітрального клапана чи за наявності позитивного сімейного анамнезу 2. Рутинне повторення ехоКГ у хворих із пролапсом мітрального клапана без регургітації чи з регургітацією легкого ступеня і без змін клінічної симптоматики

Таблиця 7.7

Рекомендації щодо проведення ехоКГ при інфекційному ендокардиті: протезовані клапани

Клас I
1. Виявлення і визначення характеру клапанних уражень, тяжкості гемодинамічних порушень та/чи компенсації функції шлуночків* 2. Виявлення супутніх аномалій (наприклад абсцесів, шунтів)* 3. Повторні комплексні обстеження при ендокардиті (наприклад тяжке порушення гемодинаміки, ураження аортального клапана, персистувальна лихоманка чи бактеріємія, клінічні зміни або погіршення клінічної картини)* 4. Оцінка стану пацієнтів із високим ступенем клінічної підозри на інфекційний ендокардит при негативних результатах посіву* 5. Оцінка бактеріємії невизначеної етіології*

Клас IIa
Оцінка персистувальної гарячки без даних про бактеріємію чи при новому шумі*
Клас IIb
Рутинне повторне обстеження при неускладненому ендокардиті під впливом антибіотикотерапії*
Клас III
Оцінка транзиторної лихоманки за відсутності даних про бактеріємію чи новий шум

*Черезстравохідна ехоКГ может забезпечити лікаря новою інформацією на доповнення до одержаної при проведенні ТТ-ехоКГ.

Таблиця 7.8

Рекомендації щодо ехоКГ при інфекційному ендокардиті: нативні клапани

Клас I
1. Виявлення та визначення характеру клапанних уражень, їх гемодинамічної тяжкості та/чи компенсації функції шлуночків* 2. Виявлення вегетацій і характеристика уражень у пацієнтів із вродженими захворюваннями серця з підозрою на інфекційний ендокардит 3. Виявлення супутніх аномалій (наприклад абсцес, шунти)* 4. Повторні комплексні обстеження при ендокардиті (наприклад при тяжких порушеннях гемодинаміки, ураженні аортального клапана, персистувальній лихоманці або бактеріємії, клінічних змінах або погіршенні клінічної картини) 5. Оцінка пацієнтів із високим ступенем клінічної підозри на інфекційний ендокардит за наявності ендокардиту і негативних результатів бактеріального посіву* 6. Якщо дані ТТ-ехоКГ неясні, показане проведення черезстравохідної ехоКГ для встановлення причини бактеріємії, особливо стафілококової бактеріємії, а також фунгемії (гематогенна грибкова інфекція) за відсутності визначеного джерела інфікування
Клас IIa
1. Оцінка персистувальної нестафілококової бактеріємії за відсутності визначеного джерела інфікування* 2. Стратифікація ризику при маніфестуючому ендокардиті*
Клас IIb
Рутинне повторне обстеження при неускладненому ендокардиті під впливом антибіотикотерапії
Клас III
Виявлення причини транзиторної гарячки за відсутності даних про бактеріємію чи новий шум

*Черезстравохідна ехоКГ часто может надати лікарю додаткову інформацію до одержаної при ТТ-ехоКГ. Роль черезстравохідної ехоКГ як дослідження «першого ряду» потребує подальшого обґрунтування.

Таблиця 7.9

Рекомендації щодо ехоКГ при інтервенційних втручаннях при клапанних захворюваннях серця та протезуванні клапанів

Клас I
1. Оцінка часових інтервалів втручань на клапанах, що ґрунтується на шлуночковій компенсації та функції і/чи тяжкості первинних і вторинних уражень 2. Вибір альтернативних методів лікування при захворюваннях мітрального клапана (наприклад балонна пластика клапана, оперативне відновлення клапана і протезування клапана)* 3. Використання ехоКГ (особливо черезстравохідної ехоКГ) для корекції техніки інвазивного чи хірургічного втручання (наприклад балонна вальвулотомія і відновлення клапана) при клапанній патології 4. Базисні дослідження клапанної функції (ранні) та ремоделювання шлуночків (пізні) після інвазивного втручання 5. Повторна оцінка пацієнтів із протезованими клапанами за умови зміни клінічної симптоматики, при підозрі на дисфункцію протеза (стеноз, регургітація) чи тромбоз*
Клас IIa
Рутинна повторна ехоКГ-оцінка після базисних досліджень пацієнтів із заміщенням клапанів, легкого та середнього ступеня дисфункції шлуночків, без зміни клінічної симптоматики
Клас IIb
Рутинна повторна оцінка під час підвищення ступеня недостатності біопротеза без клінічних даних про дисфункцію протеза
Клас III
1. Рутинна повторна оцінка пацієнтів із протезованими клапанами без підозри на дисфункцію клапана та з незмінною клінічною симптоматикою 2. Пацієнти, клінічний статус яких перешкоджає лікувальним втручанням

*Черезстравохідна ехоКГ може забезпечити лікаря новою інформацією на додаток до отриманої при проведенні ТТ-ехоКГ.

ЕхоКГ ПРИ ІХС

У пацієнтів із хронічною ІХС ехоКГ застосовується у багатьох випадках, включаючи діагностику, стратифікацію ризику та рішення про лікувальну стратегію. Кількісні показники глобальної та регіонарної систолічної функції (включаючи фрагментарне укорочення, фрагментарні зміни площі й індексу руху стінок) застосовуються для характеристики функції ЛШ, визначення прогнозу та оцінки результатів лікування.

Таблиця 7.10

Рекомендації щодо використання ехоКГ в діагностиці синдромів гострої ішемії міокарда

Клас I
1. Діагностика підозрюваної гострої ішемії чи ІМ, недіагностованих стандартними методами 2. Оцінка вихідної функції ЛШ 3. Оцінка стану пацієнтів з ІМ нижніх відділів серця та клінічних даних, що дозволяють припустити ІМ ПШ 4. Оцінка механічних ускладнень і пристінкових тромбів*
Клас IIa
Ідентифікація локалізації/тяжкості захворювання у пацієнтів з ішемією, що розвивається (в наявності)
Клас III
Підтвердження діагнозу «гострий ІМ», вже встановленого стандартними методами

*Проведення черезстравохідної ехоКГ показане, коли ТТ-ехоКГ діагностично неінформативна.

Таблиця 7.11

Рекомендації щодо використання ехоКГ в діагностиці та оцінці прогнозу при хронічній ІХС

Клас I
1. Діагностика ішемії міокарда у осіб із клінічною симптоматикою*
2. Навантажувальна ехоКГ з метою діагностики ішемії міокарда у окремих пацієнтів (у яких ЕКГ-оцінка менш діагностично значима у зв'язку із застосуванням дигоксину, або тих, у яких відзначено ГЛШ, депресію сегмента *ST* >1 мм у стані спокою на вихідній ЕКГ, синдром передчасного збудження (WPW-синдром) або повну блокаду лівої ніжки пучка Гіса) з проміжними даними, що дозволяють припустити наявність захворювання коронарних артерій 3. Оцінка глобальної функції шлуночків серця у стані спокою 4. Оцінка життєздатності міокарда (гібернований міокард) для планової реваскуляризації** 5. Оцінка функціональної значимості коронарних порушень (якщо це ще не встановлено), при плануванні проведення ПКВ*
Клас IIa
1. Прогнозування розвитку ішемії міокарда у окремих хворих (у яких ЕКГ менш презентабельна) з наступними аномаліями на ЕКГ: синдром передчасного збудження шлуночків (WPW-синдром), штучно нав'язаний шлуночковий ритм, депресія сегмента *ST* у спокої >1 мм, повна блокада лівої ніжки пучка Гіса* 2. Виявлення артеріопатії коронарних артерій у хворих після трансплантації серця** 3. Виявлення ішемії міокарда у жінок з даними проміжних досліджень, у яких припускається захворювання коронарних артерій*
Клас IIb
1. Оцінка пацієнта без клінічної симптоматики, але з позитивними результатами скринінгу за допомогою проби з навантаженням на тредмілі* 2. Оцінка глобальної шлуночкової функції за допомогою навантажувальних тестів*
Клас III
1. Скринінг пацієнтів без клінічної симптоматики з низькою вірогідністю виникнення захворювання коронарних артерій 2. Рутинні періодичні повторні обстеження клінічно стабільних пацієнтів, для яких не розглядаються можливі зміни в лікуванні 3. Рутинне заміщення обстежень із навантаженням на тредмілі у хворих, для яких ЕКГ-контроль визнаний достатнім*

У табл. 7.11 і 7.13: *фізичне навантаження чи фармакологічна стрес-ехоКГ; **стрес-ехоКГ з добутаміном.

Таблиця 7.12

Рекомендації щодо ехоКГ при оцінці інтервенційних втручань при хронічній ІХС

Клас I
1. Оцінка функції ЛШ за необхідності призначення і модифікації фармакотерапії у хворих із встановленою дисфункцією ЛШ або підозрою на неї 2. Оцінка рестенозу після реваскуляризації у хворих із атиповою рецидивуючою симптоматикою*
Клас II
1. Оцінка рестенозу після реваскуляризації у хворих із типовими рецидивними симптомами* 2. Оцінка функції ЛШ у хворих з ІМ в анамнезі, за необхідності імплантації кардіостимулятора-дефібрилятора у пацієнтів із встановленою дисфункцією ЛШ або підозрі на неї
Клас III
Рутинна оцінка у пацієнтів без клінічної симптоматики після реваскуляризації

*Фізичне навантаження чи фармакологічна стрес-ехоКГ.

Таблиця 7.13

Рекомендації щодо застосування ехоКГ при оцінці ризику, прогнозування та ефективності лікування при синдромах гострої ішемії міокарда

Клас I
1. Оцінка розмірів ІМ та/чи зон ризику в міокарді 2. Внутрішньолікарняна оцінка функції шлуночків, результати якої відобразяться на виборі терапії 3. Внутрішньолікарняна чи рання оцінка наявності/поширеності індуцибельної ішемії навіть за відсутності вихідних аномалій, що можуть впливати на інтерпретацію ЕКГ* 4. Оцінка життєздатності міокарда з метою визначення потенціальної ефективності реваскуляризації**

Клас IIa
1. Внутрішньолікарняна чи рання оцінка наявності/поширеності індуцибельної ішемії за відсутності вихідних аномалій, які можуть вплинути на інтерпретацію ЕКГ*
2. Повторна оцінка функції шлуночків у період реконвалесценції (реабілітаційний період), при цьому одержані результати впливають на лікувальний режим
3. Оцінка функції шлуночків після реваскуляризації
Клас IIb
Оцінка пізнього прогнозу (⩾2 років після перенесеного ІМ)
Клас III
Рутинні повторні оцінки за відсутності будь-яких змін клінічного статусу

Оцінка сегментарної скоротності ЛШ

ЕхоКГ та її черезстравохідний варіант відкривають для клініки цінну можливість діагностики коронарної артерії, що обумовила інфаркт, за вторинними (механічними) ознаками порушення коронарної перфузії — локальної дисфункції сегмента стінки шлуночка.

Відповідно до уявлень про так званий ішемічний каскад, механічні аномалії (локальна дисфункція сегмента стінки шлуночка) настають вже на етапі неоднорідності кровотоку, а депресія сегмента *ST* на ЕКГ реєструє один із кінцевих етапів ішемії. Зменшення коронарного кровотоку на ⩾50% у басейні артерії, що обумовила інфаркт, супроводжується появою механічних аномалій руху стінки шлуночка, які можна реєструвати при ехоКГ-обстеженні. Ця обставина дозволяє реєструвати ішемію на ранніх етапах ішемічного каскаду, задовго до появи зміщень сегмента *ST* на ЕКГ, ангінозного болю. Хоча ехоКГ у стані спокою не належить до методів діагностики ІХС, проте посегментний аналіз руху стінок камер серця ефективний та інформативний у ряді клінічних ситуацій. Аналіз надає об'єктивні дані для оцінки ефективності лікування гострих форм ІХС за рахунок можливості спостереження локальної функції стінок шлуночка в динаміку. Метод дозволяє оцінювати ефективність хірургічної реваскуляризації, коронарної ангіопластики. Успішно конкурує з ангіографією в оцінці прогнозу ускладнень, летального результату гострого ІМ. Метод дозволяє оцінити обсяг некротизованного і життєздатного міокарда, особливо ефективно при використанні стрес-ехоКГ. Сегментний аналіз дозволяє проводити диференційну діагностику у разі болю у грудній клітці: відсутність механічних аномальних рухів стінки шлуночка практично виключає ішемію міокарда і/або ІМ як причину больового синдрому. Сегментний аналіз особливо інформативний в тому разі, якщо трактування та інтерпретація стандартної ЕКГ утруднена щодо визначення топіки ураження при блокадах, гіпертрофії, повторних ІМ, на фоні застосування лікарських засобів. Не викликає сумніву обґрунтованість проведення сегментного аналізу при ІМ ПШ або при залученні у процес нижньодіафрагмальної стінки ЛШ.

Для сегментного аналізу при проведенні черезстравохідної ехоКГ використовують стандартизовані підходи, детально розроблені для стандартної двовимірної ехоКГ, стресової ехоКГ. Підходи ґрунтуються на тому, що ехоКГ-сегменти стінки шлуночка, передсердя васкуляризуються відповідною гілкою коронарної епікардіальної сітки серця. Згідно з анатомічними даними, прямим зіставленням результатів коронароангіографії, аутопсії та стандартної ехоКГ встановлені ділянки міокарда, васкуляризація яких здійснюється епікардіальними коронарними артеріями серця. Ці дані підтверджені й задокументовані при проведенні ехоКГ-обстеження на експериментальній моделі із застосуванням спеціального дрібнодисперсного середовища при його селективному введенні в головні коронарні стовбури. Для аналізу локальної функції сегмента стінки шлуночка застосовуються стандартні двовимірні ехоКГ-підходи: короткоосьові парастернальні з площиною сканування на трьох рівнях — мітральний клапан, середні відділи сосочкових м'язів ЛШ, верхівка серця; парастернальний довгоосьовий вид з оптимальним зображенням мітрального клапана; апікальні чотири- і двокамерні зображення по довгій осі. Стандартизованим і уніфікованим вважається підхід, що припускає поділ стінок ЛШ на 16 сегментів (Segar D.S. et al., 1992), запропонований Американським товариством ехокардіографії (рис. 7.26).

Кожен сегмент відповідає 6,25% поверхні шлуночка, а верхівка — 25%. На практиці досліджень застосовують номенклатуру і томографічний аналіз, де використовується і 14-сегментна модель ЛШ: по 6 сегментів на верхній і середній третині, 2 — на верхівці. Аналіз припускає додаткові довгоосьові проекції, оскільки короткоосьові в ряді випадків мають низьку відтворюваність, а механічні аномалії руху стінки шлуночка мають бути підтверджені кількома ортогональними позиціями.

Встановлено, що передні та передньоперегородкові сегменти верхньої та середньої третини ЛШ, а також верхівковий сегмент васкуляризуються лівою передньою низхідною артерією. Перегородкові нижні й задні сегменти на базальному та середньому рівні — правою коронарною артерією. Бічні, базальний та середній — лівою коронарною огинаючою артерією. У дорослій популяції у 85%

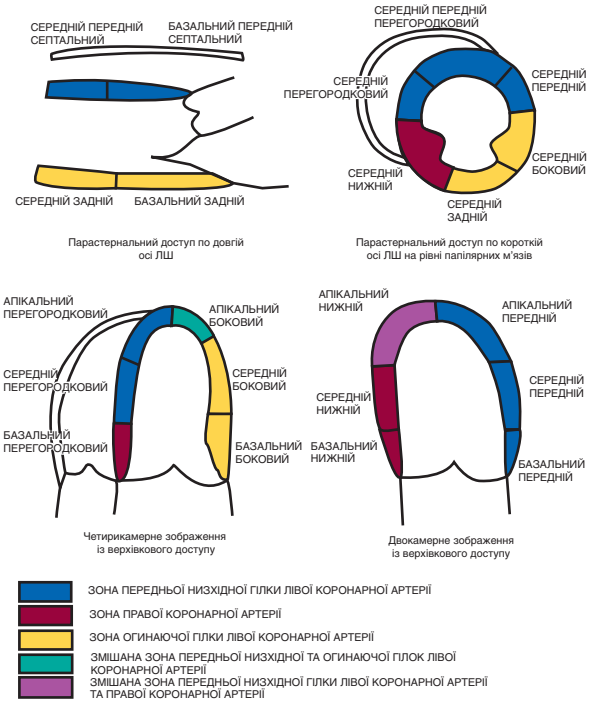


Рис. 7.26. *Схема розподілу ЛШ на сегменти*

спостережень або у 90% випадків сегменти задньої стінки ЛШ васкуляризуються задньою низхідною артерією, що відходить від правої коронарної артерії — правокоронарна форма кровопостачання. У невеликій кількості спостережень задня низхідна артерія відходить від лівої коронарної огинаючої артерії. Проте з клінічної точки зору сітка стовбура лівої коронарної артерії завжди більш значима, оскільки васкуляризує більшість сегментів стінок ЛШ. Разом з тим є дані, що свідчать, що ліво- і правокоронарні форми відзначаються лише у 10 і 5% спостережень відповідно, а найчастіше виявляється рівномірна форма, при якій обидва великих коронарних стовбури мають приблизно рівні ділянки кровопостачання. Вважається, що короткоосьовий вид у площині сканування сосочкових м'язів — це, як правило, вид вибору для діагностики механічних аномальних рухів стінки шлуночка, а також для моніторування функції шлуночка з високою імовірністю внутрішньопераційної ішемії.

Дисфункція передньоперегородкового сегмента на середньому рівні та відсутність змін цього сегмента на базальному вказують на високу імовірність оклюзії лівої передньої низхідної артерії нижче відходження передньої септальної гілки. Апікальні сегменти нижньої третини ЛШ забезпечуються лівою передньою низхідною артерією. Задні апікальні сегменти нижньої третини завжди живляться задньою низхідною артерією, що може відходити як від лівої огинаючої артерії, так і від правої коронарної артерії. Якщо артерією, що обумовила інфаркт, виявиться ліва передня низхідна артерія, механічна сегментарна дисфункція може виявлятися у всіх апікальних сегментах, тоді як у разі тромбозу в системі правої коронарної артерії — задньої низхідної артерії — лише в задніх сегментах.

Особливу увагу рекомендується приділяти сегментам базального рівня — задньобазальному, базальному бічному, базальному нижньоперегородковому. Механічну дисфункцію задньобазального сегмента задньої стінки ЛШ може імітувати систолічний латеральний рух епі- та ендокардіальних контурів без потовщення з невеликим стоншенням у фазі ізоволюмічного скорочення. Феномен латерального руху не слід розцінювати як артефакт або локальну дисфункцію внаслідок ІМ. Аналогічним підходом слід керуватися щодо базальних бічних і базального перегородкового сегментів, систолічний рух яких в нормі в умовах спокою обмежений. Стресова ехоКГ може виявити ізольовану гіпокінезію зазначених сегментів, що слід розцінювати як псевдопозитивний результат. Ізольована, що спостерігається лише в зазначених базальних сегментах, гіпокінезія є варіантом нормальної реакції як у інтактних осіб, так і в популяції з ураженням коронарних артерій (Varga A. et al., 1992). Низька чутливість у виявленні локальної дисфункції стінок ЛШ встановлена для нижніх сегментів у стані спокою при комп'ютерному аналізі.

Оцінюючи локалізацію і поширення механічних сегментних аномалій одночасно проводять їх кількісний аналіз, що вказує на ступінь вираженості дисфункції. Існують два способи аналізу: візуальний і комп'ютерний (цифровий). Комп'ютерний аналіз зручний у тому разі, коли потрібна кількісна оцінка дисфункції сегментів у процесі лікування. Проте візуальний аналіз визнаний більш точним, особливо при гіпокінезії. Він використовується як контрольна процедура при аналізі локальної функції сегмента стінки шлуночка. Наявність подібного візуального контрольного тесту, що застосовується в більшості медичних центрів, набуває особливого значення: сегменти міокарда, що зберегли здатність до систолічного потовщення у спокої та перебувають у стані гіпокінезії (порівняно з акінетичними), частіше виявляються життєздатними.

Розроблено численні протоколи дослідження. Часто використовується протокол, що вже став класичним і включає такі характеристики:

- нормокінезія (систолічна екскурсія ендокарда) >5 мм;
- гіпокінезія 2–5 мм;
- акінезія <2 мм;
- дискінезія.

У клінічній практиці користується популярністю стандартна номенклатура аналізу аномальних рухів сегмента стінки, де маркером дискінезії вважається відсутність систолічного потовщення та/чи наявність систолічного стоншення сегмента стінки. Ця модель зручна в практичному аспекті, оскільки є можливість аналізувати ту чи іншу ділянку міокарда з різних проекцій. Це набуває особливого значення при дослідженні дорослої популяції, коли для конкретної ехоКГ-проекції є обмеження. До переваг моделі слід віднести стандартну номенклатуру, що забезпечує уніфікацію процедури та ретельний аналіз двовимірної томограми.

Американським товариством ехокардіографії запропонована 16-сегментна модель ЛШ, проте короткоосьові томограми часто опасифіковані та/чи погано відтворені. Тому зростає роль апікальних зображень.

Індекс асинергії (відношення суми значень екскурсій сегментів із дисфункцією до кількості досліджених сегментів) сегментного аналізу використовується як прогностичний показник виживаності на коротко-довгостроковий період, розподіляє пацієнтів із гострим ІМ на підгрупи високого й низького ризику. Встановлено, що індекс асинергії має значно більшу прогностичну чутливість, ніж загальна ФВ камери шлуночка. Його значення >1,9 розцінюється як прогностично несприятливе.

При значенні >2,0 частота ускладнень гострого періоду ІМ досягала 89% проти 16% — при значенні <2,0. Тому індекс асинергії зручно використовувати як маркер прогнозу ускладнень і летального кінця в гострий період ІМ. Також встановлено зв'язок ступеня загального серцево-судинного ризику з маркерами функції ендотелію і запалення, що корелюють з масою міокарда ЛШ у хворих з ІХС та АГ.

Відомо, що черезстравохідна ехоКГ у варіанті добутамінового тесту з метою виявлення життєздатного міокарда підвищувала чутливість і специфічність діагностики стандартної ехоКГ з 84 і 81% до 91 і 100% відповідно. Проводячи черезстравохідну ехоКГ-внутрішньоопераційну діагностику механічних сегментних аномалій, завжди необхідно враховувати тиск наповнення шлуночка, його піддатливість, інші параметри кровопостачання, які є величинами змінними, їх значення можуть широко варіювати, впливаючи на систолічну екскурсію сегмента стінки шлуночка.

З метою одержання більш об'єктивної картини механічних сегментних аномалій у 1989 р. розроблено концепцію використання тканинного допплєрівського методу. Метод допплєрівського зображення тканини (DTI) дозволяє одержувати цифровий аналіз пікових швидкостей розслаблення/скорочення сегментів стінок, піковий міокардіальний градієнт швидкості, що припускає співвідношення зазначених параметрів до систолічного потовщення стінки. Метод практично не залежить від ручної планіметрії та суб'єктивного фактора, добре відтворюється. Результати дослідження зручно архівуються з можливістю повторного аналізу й порівнянь у процесі лікування.

Нові можливості сегментного аналізу відкриває цифрова віднімальна ехоКГ з високою швидкістю кадрів.

Артеріальна гіпертензія

ЕхоКГ — неінвазивна діагностична процедура вибору при оцінці впливу системної АГ на серце як найчастішої причини розвитку ГЛШ і застійної СН у дорослих. Пацієнтам із пограничною АГ без ознак ГЛШ на ЕКГ ехоКГ може бути показана безпосередньо для оцінки ГЛШ. Значення повторних досліджень у пацієнтів з АГ без клінічної симптоматики і нормальною функцією ЛШ не встановлено.

Таблиця 7.14

Рекомендації щодо ехоКГ при АГ

Клас I
1. При оцінці функції розслаблення ЛШ, ГЛШ або концентричного ремоделювання (ехоКГ важлива для прийняття клінічного рішення) 2. Виявлення і оцінка функціональної значимості супутнього захворювання коронарних артерій за допомогою стресової ехоКГ 3. Динамічна оцінка розмірів та функції ЛШ у хворих із його дисфункцією, у яких документовано зміну клінічного стану, або для підбору медикаментозної терапії
Клас IIa
1. Ідентифікація аномалій діастолічного наповнення ЛШ із наявністю систолічних аномалій або без таких 2. Оцінка ГЛШ у пацієнтів із пограничною АГ без ознак ГЛШ на ЕКГ з метою прийняття рішення про доцільність початку лікування
Клас IIb
Стратифікація ризику для прогнозування продуктивності роботи ЛШ
Клас III
1. Повторна оцінка для вибору антигіпертензивної терапії, що ґрунтується на зменшенні маси ЛШ 2. Повторне обстеження пацієнтів без клінічної симптоматики для оцінки функції ЛШ

Кардіоемболічні захворювання та судинні оклюзивні події

Двовимірна ехоКГ — єдина методика, що легко здійснюється і широко застосовується для виявлення потенційного джерела емболії.

Дослідження можуть проводитися з використанням ТТ- або черезстравохідного доступу. У табл. 7.15

зіставлено дані черезстравохідної та ТТ-ехоКГ щодо виявлення потенційних джерел емболії.

Інформативна ТТ-ехоКГ дозволяє з впевненістю діагностувати захворювання, а черезстравохідна ехоКГ в цьому разі не забезпечує одержання додаткової інформації. При виявленні захворювання методом ТТ-ехоКГ проведення черезстравохідної ехоКГ у всіх пацієнтів не обов'язкове. Діагностична цінність встановленого діагнозу зростає при проведенні черезстравохідної ехоКГ після негативних результатів ТТ-ехоКГ або у тому разі, якщо виявлені ознаки унікальні і можуть бути визначені лише на черезстравохідній ехоКГ, навіть у разі результативної ТТ-ехоКГ.

Таблиця 7.15

ТТ-ехоКГ порівняно із черезстравохідною ехоКГ для виявлення потенційних джерел кардіоемболії

Діагностика за допомогою ТТ-ехоКГ*	Діагностика за допомогою черезстравохідної ехоКГ
• Мітральний стеноз • ДКМП • Аневризма ЛШ • Тромби ЛШ • Пролапс мітрального клапана • Вегетації • Дефекти перегородок передсердь	• Тромби лівого передсердя • Спонтанне контрастування лівого передсердя • Аневризма передсердної перегородки • Відкрите овальне вікно • Атероматоз аорти

*Досить проведення ТТ-ехоКГ; черезстравохідну ехоКГ можна проводити додатково, проте це дослідження не обов'язкове.

Ці категорії припускають, що високоякісна ТТ-ехоКГ — діагностичний метод оцінки потенційних кардіальних джерел емболії. У разі сумнівних результатів ТТ-ехоКГ необхідно додатково проводити черезстравохідну ехоКГ.

Таблиця 7.16

Рекомендації щодо виконання ехоКГ у пацієнтів із цереброваскулярними чи іншими судинними оклюзивними подіями

Клас I
1. Пацієнти будь-якого віку з гострою оклюзією основних периферичних або вісцеральних артерій 2. Пацієнти молодшого віку (зазвичай <45 років) з цереброваскулярними подіями 3. Пацієнти старшого віку (зазвичай >45 років) з неврологічними подіями без даних про наявність цереброваскулярного захворювання або іншої очевидної причини 4. Пацієнти, у яких рішення про застосування тієї чи іншої тактики лікування (наприклад призначення антикоагулянтної терапії) буде залежати від результатів ехоКГ
Клас IIa
Пацієнти з підозрою на емболію чи цереброваскулярне захворювання невизначеної етіології та клінічної значимості
Клас IIb
Пацієни з неврологічною подією і вираженим цереброваскулярним захворюванням, достатнім для того, щоб розвинулась клінічна подія
Клас III
Пацієнти, у яких результати ехоКГ не впливають на рішення про застосування антикоагулянтної терапії чи інших підходах до діагностики і лікування

АРИТМІЇ

За наявності аритмії роль ехоКГ складається перш за все у виявленні супутньої серцевої патології, знання про яку може впливати на лікування аритмії чи забезпечить прогностичну інформацію. У цьому плані ехоКГ-обстеження часто проводять у хворих із фібриляцією чи тріпотінням передсердь, передсердними тахікардіями, шлуночковою тахікардією чи фібриляцією шлуночків. Хоча ехоКГ забезпечує повноцінну інформацію про вплив аритмії на серцеву функцію, не існує рекомендацій щодо повторних клінічних досліджень. Повторні дослідження проводяться у разі змін клінічного статусу або якщо результат может може вплинути на ухвалення рішення про лікувальну тактику.

Таблиця 7.17

Рекомендації щодо ехоКГ у пацієнтів із порушеннями ритму серця і серцебиттям

Клас I
1. Аритмія з клінічною підозрою на органічне захворювання серця 2. Аритмія у пацієнта з наявністю в сімейному анамнезі генетично зумовленого ураження серця, що асоціюється з аритмією, такого як туберозний склероз, рабдоміома чи ГКМП 3. Оцінка у пацієнтів як компонент програми перед проведенням електрофізіологічних процедур абляції
Клас IIa
1. Аритмія, що потребує лікування 2. Черезстравохідна ехоКГ або внутрішньосерцеве УЗД як контроль проведения процедур радіочастотної абляції
Клас IIb
1. Аритмії, що зазвичай асоційовані з серцевим захворюванням, але без клінічних даних на користь останнього 2. Оцінка стану пацієнтів, які перенесли радіочастотну абляцію за відсутності ускладнень (у центрах із чітко розробленими абляційними програмами проведення ехоКГ після процедури абляції може не бути необхідним) 3. Післяопераційна оцінка хворих, які перенесли процедуру MAZE, для моніторингу функції передсердь

Клас III
1. Серцебиття без супутньої аритмії чи іншої кардіальної симптоматики 2. Ізольовані передчасні скорочення шлуночків, при яких немає клінічної підозри на захворювання серця

Таблиця 7.18

Рекомендації щодо ехоКГ перед кардіоверсією

Клас I
1. Пацієнти, яким необідна швидка (проте не невідкладна) кардіоверсія, для яких небажане проведення масивної антикоагулянтної терапії перед кардіоверсією* 2. Хворі без передуючих кардіоемболічних подій, що пов'язані, вірогідно, із внутрішньопередсердними тромбами* 3. Пацієнти з протипоказаннями до антикоагулянтної терапії, для яких рішення про кардіоверсію приймається з урахуванням даних черезстравохідної ехоКГ* 4. Пацієнти, у яких наявність тромба у передсердях продемонстрована раніше за допомогою черезстравохідної ехоКГ* 5. Оцінка пацієнтів, для яких на рішення щодо кардіоверсії впливають знання про прогностичні фактори (такі як функція ЛШ або супутнє захворювання мітрального клапана)
Клас IIa
Пацієнти з фібриляцією передсердь тривалістю <48 год та іншими захворюваннями серця*
Клас IIb
1. Пацієнти з фібриляцією передсердь тривалістю <48 год і за відсутності іншої серцевої патології* 2. Пацієнти із захворюваннями мітрального клапана чи ГКМП, які тривалий період перед кардіоверсією одержували антикоагулянти у терапевтичних дозах, виключаючи інші причини для застосування антикоагулянтів (наприклад ембол, що існував раніше, або діагностований тромб при попередній черезстравохідній ехоКГ)* 3. Пацієнти, у яких проводили кардіоверсію з приводу тріпотіння передсердь*
Клас III
1. Пацієнти, яким необхідна невідкладна кардіоверсія 2. Пацієнти, які одержували лікування антикоагулянтами тривалий час перед кардіоверсією у терапевтичних дозах і які не мали захворювань мітрального клапана чи ГКМП до проведення кардіоверсії, крім інших причин для призначення антикоагулянтів (наприклад ембол, що існував раніше або діагностований тромб при попередній черезстравохідній ехоКГ)* 3. Оцінка стану пацієнтів до проведення кардіоверсії, які були обстежені раніше за допомогою черезстравохідної ехоКГ і без клінічної підозри на суттєві зміни серцевого ритму

*Лише черезстравохідна ехоКГ.

НЕПРИТОМНОСТІ

Таблиця 7.19

Рекомендації щодо ехоКГ у пацієнтів з непритомностями

Клас I
1. Непритомність у пацієнта з клінічною підозрою на захворювання серця 2. Непритомності при фізичному напруженні
Клас IIa
Непритомності у пацієнтів окремих професійних груп (наприклад льотчиків)
Клас IIb
Непритомності неясної етіології без виявлених серцевих захворювань за даними анамнезу чи фізикального обстеження
Клас III
1. Рецидивні непритомності у пацієнта з раніше діагностованою причиною непритомності (на ехоКГ чи при іншому обстеженні) 2. Непритомності у пацієнта без клінічної підозри на захворювання серця 3. Класична неврогенна непритомність

ЕхоКГ ЯК МЕТОД СКРИНІНГУ

Багатогранність методу ехоКГ робить можливим його застосування як метод скринінгу. Проте серед багатьох станів, які можуть бути виявлені за допомогою ехоКГ, лише незначна частина відповідає критеріям для скринінгу осіб без клінічної симптоматики. До відповідних критеріїв захворювань належать спадкові хвороби серця та великих судин, коли у ролі досліджуваної групи для скринінгу виступають члени родини пацієнта з наявністю патології. Одні з найпоширеніших захворювань, які потрапляють до цієї категорії, — кардіоміопатія та синдром Марфана.

Останні досягнення в галузі молекулярної генетики виявили сімейну основу багатьох форм кардіоміопатій (Charron P. et al., 1997). Хоча у майбутньому як метод скринінгу все ширше буде використовуватися генетичне тестування, на сьогодні одним з основних методів скринінгу продовжує залишатися ехоКГ. Генетичне тестування, доповнене ехоКГ, забезпечує документування генетичного субстрату захворювання з подальшим визначенням його проявів і прогресування. Однозначно визначена роль ехоКГ як методу скринінгу для трьох форм міопатії ГКМП і ДКМП, а також аритмогенної дисплазії ПШ.

Таблиця 7.20

Рекомендації щодо проведення ехоКГ для скринінгу наявності серцево-судинного захворювання

Клас I
1. Пацієнти з сімейним анамнезом серцево-судинного захворювання, що передається генетично 2. Потенційні донори для трансплантації серця 3. Пацієнти з фенотиповими ознаками синдрому Марфана чи подібними захворюваннями сполучної тканини 4. Вихідна і повторні оцінки пацієнтів, які приймають хіміотерапію кардіотоксичними агентами 5. Найближчі родичі (батьки, рідні брати і сестри або діти) пацієнтів із ДКМП невстановленої етіології
Клас IIb
Пацієнти із системними захворюваннями, які можуть вражати серце
Клас III
1. Загальна популяція 2. Рутинний ехоКГ-скринінг для участі у спортивних змаганнях у пацієнтів з нормальним кардіологічним анамнезом, ЕКГ і даними обстеження

НОРМАЛЬНІ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ВИМІРІВ У М- І В-РЕЖИМАХ У ДОРОСЛИХ ОСІБ

Додаток 7.1

Нормальні значення вимірів у В-режимі у дорослих осіб: апікальна чотирикамерна позиція (з урахуванням площі поверхні тіла)

ЛШ (КД) довга вісь, см/м²	4,1–4,9
ЛШ (КС) довга вісь, см/м²	2,7–3,5
ЛШ (КД) коротка вісь, см/м²	2,3–2,9
ЛШ (КС) коротка вісь, см/м²	1,4–2,0
ПШ (КД) довга вісь, см/м²	3,6–4,6
ПШ (КС) довга вісь, см/м²	2,5–3,5
ПШ (КД) коротка вісь, см/м²	1,3–2,1
ПШ (КС) коротка вісь, см/м²	0,9–1,7
ЛП (КД) довга вісь, см/м²	1,1–1,9
ЛП (КС) довга вісь, см/м²	1,7–2,5
ЛП (КД) коротка вісь, см/м²	0,9–1,5
ЛП (КС) коротка вісь, см/м²	1,5–2,1
ПП (КД) довга вісь, см/м²	1,1–1,7
ПП (КС) довга вісь, см/м²	1,9–2,7
ПП (КД) коротка вісь, см/м²	1,1–1,9
ПП (КС) коротка вісь, см/м²	1,4–2,2
Корінь Ао, см	1,8–3,0
Висхідна Ао, см	1,7–4,1
ЛА на рівні стулок, см	1,5–2,5
НПВ, см	1,5–2,0

Параметри наведені за: Вилкенсхоф У., Крук И. (2007) Справочник по эхокардиографии. Медицинская литература, Москва.
Тут і далі в додатках: КС — кінець систоли, КД — кінець діастоли, ЛП — ліве передсердя, ПП — праве передсердя, НПВ — нижня порожниста вена.

Додаток 7.2

Нормальні значення вимірів у М-режимі у дорослих осіб

Ао (КД), мм	27	21–44
ЛП (КС), мм	29	18–39
ПШ (КД), мм	19	9–26
ПШ (КС), мм	18	15–22
МШП (КД), мм	9	6–12
ЗСЛШ (КД), мм	9	6–12
МШП/ЗСЛШ	<1,3:1	
ЛШ (КД), мм	47	37–56
ЛШ (КС), мм	35	27–37
ФУ, %	25–45	
LVET, мс	280	230–334
МСС-відстань, мм	>6	5–10
АоК-розкриття стулок, мм	>16	15–22
ФВ, %	62	45–90

Параметри наведені за: Вилкенсхоф У., Крук И. (2007) Справочник по эхокардиографии. Медицинская литература, Москва.
МШП — міжшлуночкова перегородка, ЗСЛШ — задня стінка ЛШ, LVET — час викиду ЛШ, МСС — мітрально-септальна сепарація.

Додаток 7.3

Нормальні значення вимірів у В-режимі у дорослих осіб

Позиція обстеження	Норма (середнє значення ±2 σ), см	Середнє значення, см	Індекс, см/м²
Апікальна чотирикамерна			
ЛШ (КД) довжина	6,9–10,3	8,6	4,1–5,7
ЛШ (КД) поперечник	3,3–6,4	4,7	2,2–3,1
ЛШ (КС) поперечник	1,9–3,7	2,8	1,3–2,0
ПШ довжина	6,5–9,5	8,0	3,8–5,3
ПШ поперечник	2,2–4,4	3,3	1,0–2,8
Парастернальна довга вісь			
ЛШ (КД)	3,5–6,0	4,8	2,3–3,1
ЛШ (КС)	2,1–4,0	3,4	1,4–2,1
ПШ	1,9–3,8	2,8	1,2–2,0
Парастернальна коротка вісь на рівні стулок МК			
ЛШ (КД)	3,5–6,2	4,8	2,3–3,2
ЛШ (КС)	2,3–4,0	3,2	1,5–2,2
На рівні папілярних м'язів			
ЛШ (КД)	3,5–5,8	4,7	2,2–3,1
ЛШ (КС)	2,2–4,0	3,1	1,4–2,2

Параметри наведені за: Вилкенсхоф У., Крук И. (2007) Справочник по эхокардиографии. Медицинская литература, Москва.

Додаток 7.4

Нормальні показники максимальних швидкостей потоків у дорослих осіб

Показник	Hatle, м/с	Kisslo, м/с	Labovitz, м/с
МК	0,9 (0,6–1,3)	0,9 (0,6–1,4)	0,4–1,3
ТК	0,5 (0,3–1,3)	0,6 (0,4–0,8)	0,3–1,0
ЛК	0,7 (0,6–1,3)	0,7 (0,5–0,9)	0,5–1,5
АоК	1,3 (1,0–1,7)	1,4 (0,9–1,8)	0,5–1,8
ВисхАо			0,5–1,5
НисхАо			0,5–1,5

МК — мітральний клапан, ТК — трикуспідальний клапан, АоК — аортальний клапан, ЛК — клапан ЛА, ВисхАо/НизхАо — висхідна/низхідна частина аорти.

Параметри наведені за такими джерелами:

Hatle L. (1985) Doppler Ultrasound in Cardiology. Lea&Febiger. Philadelphia.

Kisslo J. et al. (1986) Basic Doppler Echocardiography. Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Melbourne.

Labovitz A. (1988) Doppler Echocardiography. Lea&Febiger, Philadelphia.

Додаток 7.5

Нормальні значення показників потоків в аорті та ЛА у дорослих осіб

Показник	Аорта	ЛА
$V_{макс}$, м/с	0,92 (0,72–1,20)	0,63 (0,44–0,78)
ЕТ, мс	294 (265–325)	331 (280–380)
АТ, мс	98 (83–118)	159 (160–185)
Середнє прискорення, м/с²	9,40 (7,35–13,18)	3,96 (2,70–5,15)
Середнє уповільнення, м/с²	4,73 (3,90–6,30)	3,56 (2,57–4,60)

АТ — час прискорення потоку, ЕТ — час викиду, $V_{макс}$ — максимальна швидкість.

Параметри наведені за: Gardin J. et al. (1984) Evaluation of blood flow velocity in the ascending aorta and main pulmonary artery of normal subjects by Doppler echocardiography. Am. Heart J., 107: 310.

Додаток 7.6

Показники динаміки наповнення ЛШ у дорослих осіб

Вік, років	<50	>50
Мітральний клапан		
пік Е, м/с	0,72±0,14	0,62±0,14
пік А, м/с	0,40±0,10	0,59±0,14
Е/А-співвідношення	1,9±0,6	1,1±0,3
DT, мс	179±20	210±36
IVRT, мс	76±11	90±17
Легеневі вени		
пік S, м/с	0,48±0,09	0,71±0,09
пік D, м/с	0,5±0,1	0,38±0,09
пік А, м/с	0,19±0,04	0,23±0,14

DT — час сповільнення потоку, IVRT — час ізоволюмічного розслаблення.

Параметри наведені за: Klein A., Cohen G. (1992) Doppler echocardiographic assessment of constrictive pericarditis, cardiac amyloidosis, and cardiac tamponade. Cleve Clin. J. Med., 59: 281.

Додаток 7.7

Показники динаміки наповнення ПШ у дорослих осіб

Вік, років	<50	>50
Тристулковий клапан		
Е, м/с	0,51±0,07	0,41±0,08
А, м/с	0,27±0,08	0,33±0,08
Е/А-співвідношення	2,0±0,5	1,34+0,40
DT, мс	188±22	198±23
IVRT, мс	76±11	90±17
Верхня порожниста вена		
пік S, м/с	0,41±0,09	0,42±0,12
пік D, м/с	0,22±0,05	0,22±0,05
пік А, м/с	0,13±0,03	0,16±0,03

Параметри наведені за: Klein A., Cohen G. (1992) Doppler echocardiographic assessment of constrictive pericarditis, cardiac amyloidosis, and cardiac tamponade. Cleve Clin. J. Med., 59: 281.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абдулаев Р.Я., Соболь Ю.С., Шиллер Н.Б. и др. (1998) Современная эхокардиография. Фортуна-Пресс, Харьков, 248 с.
2. Бобров В.А., Чубучный В.Н., Иванив Ю.А., Павлюк В.И. (1998) Трансторакальная эхокардиография: методика исследования и клиническая интерпретация. Дельфин, Киев, 84 с.
3. Вилкенсхоф У., Крук И. (2007) Справочник по эхокардиографии. Медицинская литература, Москва, 223 с.
4. Клінічна допплерівська ультрасонографія (2001) За ред. Пола Л. Аллана, Пола А. Доббіса, Мирона А. Посняка та ін. Пер. з англ. Медицина світу, Львів. 293 с.
5. Коваленко В.Н., Деяк С.И. (ред.) (2004) Клиническое применение эхокардиографии: Практ. пособие для врача. Киев, 32 с.
6. Коваленко В.Н., Коношевич С.Н. (2003) Клиническая чреспищеводная эхокардиография. Мотор Сич, Запорожье, 178 с.
7. Митьков В.В. (рук.) (1996) Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. 2-е изд. Т. 1. Видар, Москва, 336 с.
8. Основы кардиологии: принципы и практика (2007) Под ред. Клива Розендорфа. 2-е изд. Медицина світу, Львов. 1064 с.
9. Стаднюк Л.А., Лапшин О.В., Динник О.Б., Долженко М.М. и др. (2004) Стрес-ехокардіографія: Навч. посіб., Київ, 164 с.
10. Фейгенбаум Х. (1999) Эхокардиография. Пер. с англ. под ред. В.В. Митькова. Видар, Москва, 512 с.
11. Шиллер Н., Осипов М.А. (2005) Клиническая эхокардиография. Москва, 347 с.
12. Attenhofer J.C.G., Tutina J., Mayer K. et al. (2000) Echocardiography in the evaluation of systolic murmurs of unknown cause. Am. J. Med., 108: 614–620.
13. Aurigemma G.P., Gaash W.H., Villegas B. et al. (1995) Noninvasive assessment of left ventricular mass, chamber volume, and contractile function. Curr. Probl. Cardiol., 20: 361–440.
14. Charron P., Dubourg O., Desnos M. et al. (1997) Diagnostic value of electrocardiography and echocardiography for familial hypertrophyc cardiomyopathy in a genotyped adult population. Circulation, 96: 214–229.
15. Cheitlin M.D., Armstrong W.F., Aurigemma G.P. et al. (2003) ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article – a report of the American college of cardiology. American heart association task force on practice guidelines (ACC/AHA/ASE committee to update the 1997 guidelines for the clinical application of echocardiography). J. Am. Coll. Cardiol., 42(5): 954–970.
16. Erbel R., Alfonso F., Boileau C. et al. (2001) Diagnosis and management of aortic dissection. Europ. Heart. J., 22: 1642–1681.
17. Gibler W.B., Runyon J.P., Levy R.C. et al. (1995) A rapid diagnostic and treatment center for patients with chest pain in the emergency department. Ann. Emerg. Med., 25: 1–8.
18. Mulvagh S.L., De Maria A.N., Feintein S.B. et al. (2000) Contrast echocardiography: Current and future applications. American Society of echocardiography task force on standards and guidelines for the use of ultrasonic contrast in echocardiography. J. Am. Soc. Echocardiogr., 13(4): 331–342.
19. Segar D.S., Brown S.C., Sawada S.C. et al. (1992) Dobutamine stress echocardiography: corellation with coconary lesion severity as determined by quantitative angiography. J. Am. Coll. Cardiol. 19: 1197–1202.
20. Varga A., Picano E., Dodi C. et al. (1992) Madness and method in stress echo reading. Eur. Heart. J. 20(17): 1271–1275.

СЕКЦІЯ 6

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

О.П. Вікторов

Глава 1. ОСНОВНІ ПОНЯТТЯ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ 350
Глава 2. ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ В КАРДІОЛОГІЇ..... 372
Глава 3. ВПЛИВ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЛІКАРЬКИХ ЗАСОБІВ НА СИСТЕМУ МАТИ — ПЛАЦЕНТА — ПЛІД, ОРГАНІЗМ НОВОНАРОДЖЕНОГО ТА ПРИ ГОДІВАННІ ГРУДЬМИ..... 378
Глава 4. ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ПОХИЛОМУ І СТАРЕЧОМУ ВІЦІ 408
Глава 5. ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ 415
Глава 6. КОНТРОЛЬ БЕЗПЕКИ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПРИ ЇХ ЗАСТОСУВАННІ 429

ГЛАВА 1 ■ ОСНОВНІ ПОНЯТТЯ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ

О.П. Вікторов

ВВЕДЕННЯ 350
Лікарська речовина
Лікарський засіб
Основні види лікарських форм
Дозування лікарських засобів. Фармакокінетика і фармакодинаміка лікарських засобів
Кліренс
Розподіл
Період напіввиведення
Біодоступність і швидкість всмоктування
Підбір і корекція дози
Механізми дії лікарських засобів
Фармакодинаміка
Рецептори
Рецептори ендогенних регуляторних факторів
Регуляція рецепторів
Захворювання, зумовлені порушеннями функції рецепторів
Класифікація рецепторів
Дія лікарських засобів, неопосередкована рецепторами
Кількісні аспекти взаємодії лікарських засобів з рецепторами
Кількісна оцінка взаємодії рецепторів з агоністами
Кількісна оцінка взаємодії рецепторів з антагоністами
ЛІТЕРАТУРА.....371

ВВЕДЕННЯ

Сучасний арсенал лікарських засобів для лікування пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями надзвичайно великий, він включає близько 20 основних фармакологічних груп, що нараховують сотні препаратів з різними механізмами дії.

Класифікація серцево-судинних лікарських засобів (Чазов Є.І., Бєленков Ю.М., 2004)

1. Блокатори β-адренорецепторів
2. Антагоністи кальцію (блокатори кальцієвих каналів)
3. Інгібітори АПФ
4. Блокатори рецепторів ангіотензину II
5. Антигіпертензивні засоби центральної дії
   - агоністи центральних α_2-рецепторів
   - агоністи імідазолінових I_1-рецепторів
6. Вазодилататори прямої дії (міотропні)
7. Блокатори α-адренорецепторів
8. Гангліоблокатори
9. Діуретики
   - петльові діуретики
   - тіазидні та тіазидоподібні діуретики
   - інгібітори карбоангідрази
   - калійзберігаючі діуретики
   - антагоністи альдостеронових рецепторів
10. Нітрати
11. Серцеві глікозиди
12. Адреноміметики
13. Антиаритмічні лікарські засоби

Засоби, що впливають на згортання крові та функцію тромбоцитів

14. Антикоагулянти прямої дії
   - нефракціонований (стандартний) гепарин
   - низькомолекулярний (фракціонований) гепарин
   - фондапаринукс натрію
   - інгібітори тромбіну прямої дії
15. Антикоагулянти непрямої дії
16. Антиагреганти
   - кислота ацетилсаліцилова
   - похідні тієнопіридину
   - блокатори глікопротеїнових IIв/IIIа рецепторів тромбоцитів
17. Фібринолітики
18. Гіполіпідемічні лікарські засоби
   - інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статини)
   - похідні фіброєвої кислоти (фібрати)
   - нікотинова кислота та її похідні
19. НПЗП
20. Наркотичні анальгетики
21. Флеботонізуючі лікарські засоби

В Україні з 2000 р. відповідно до міжнародних вимог прийнята класифікація лікарських засобів, реко-

мендована ВООЗ (1999), — анатомо-терапевтична класифікація — Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system, — тому в сучасній практиці використовуються номенклатура і термінологія, прийняті АТС. У зв'язку з цим ми приводимо класифікацію кардіоваскулярних лікарських засобів, що відповідає вимогам ВООЗ (табл. 1.1).

Таблиця 1.1

Класифікація лікарських засобів, що впливають на серцево-судинну систему (ATC, WHO, 2009)

C01	Кардіологічні препарати
C01A	Серцеві глікозиди
C01AA	Глікозиди наперстянки
C01AB	Глікозиди морської цибулі (Scilla maritima)
C01AC	Глікозиди строфанту
C01AX	Інші серцеві глікозиди
C01B	Антиаритмічні препарати I і III класу
C01BA	Антиаритмічні препарати Ia класу
C01BB	Антиаритмічні препарати Ib класу
C01BC	Антиаритмічні препарати Ic класу
C01BD	Антиаритмічні препарати III класу
C01BG	Інші антиаритмічні засоби I класу
C01C	Неглікозидні кардіотонічні засоби
C01CA	Адренергічні і допамінергічні препарати
C01CE	Інгібітори ФДЕ
C01CX	Інші кардіотонічні засоби
C01D	Вазодилататори, що застосовуються в кардіології
C01DA	Органічні нітрати
C01DB	Вазодилататори хінолонової структури
C01DX	Інші вазодилататори, що застосовуються в кардіології
C01E	Інші кардіологічні препарати
C01EA	Простагландини
C01EB	Інші кардіологічні препарати
C01EX	Різні комбіновані кардіологічні препарати
C02	Гіпотензивні лікарські засоби
C02A	Антиадренергічні засоби з центральним механізмом дії
C02AA	Алкалоїди раувольфії
C02AB	Метилдопа
C02AC	Агоністи імідазолінових рецепторів
C02B	Антиадренергічні засоби, гангліоблокатори
C02BA	Похідні сульфонію
C02BB	Вторинні і третинні аміни
C02BC	Сполучення біс-четвертинного амонію
C02C	Антиадренергічні засоби з периферичним механізмом дії
C02CA	Блокатори α-адренорецепторів
C02CC	Похідні гуанідину
C02D	Засоби, що впливають на тонус гладеньких м'язів артеріол
C02DA	Тіазидні похідні
C02DB	Похідні гідразинофталазину
C02DC	Похідні піримідину
C02DD	Похідні нітроферицианіду
C02DG	Похідні гуанідину
C02K	Інші гіпотензивні засоби
C02KA	Алкалоїди, за виключенням алкалоїдів раувольфії
C02KB	Інгібітори тирозингідроксилази
C02KC	Інгібітори МАО
C02KD	Антагоністи серотоніну
C02KX	Інші гіпотензивні засоби
C02L	Комбінації гіпотензивних та діуретичних засобів
C02LA	Комбіновані препарати, що містять алкалоїди раувольфії та діуретики
C02LB	Комбіновані препарати, що містять метилдопу та діуретики
C02LC	Комбіновані препарати, що містять агоністи імідазолінових рецепторів та діуретики
C02LE	Комбіновані препарати, що містять блокатори α-адренорецепторів та діуретики
C02LF	Комбіновані препарати, що містять похідні гуанетидину та діуретики
C02LG	Похідні гіразину в комбінації з діуретиками
C02LK	Алкалоїди (за виключенням алкалоїдів раувольфії) в комбінації з діуретиками
C02LL	Інгібітори МАО в комбінації з діуретиками
C02LN	Антагоністи серотоніну в комбінації з діуретиками
C02LX	Інші гіпотензивні препарати в комбінації з діуретиками
C02N	Комбінації гіпотензивних препаратів в АТС-ГР. C02
C03	Сечогінні препарати
C03A	Сечогінні препарати з помірно вираженою активністю, група тіазидів
C03AA	Прості тіазидні діуретики
C03AB	Комбінації тіазидних діуретиків та препаратів калію
C03AH	Комбінації тіазидних діуретиків з психолептиками та/або анальгетиками
C03AX	Тіазидні діуретики в комбінації з іншими лікарськими засобами
C03B	Нетіазидні діуретики з помірно вираженою активністю
C03BA	Сульфаміди, прості препарати
C03BB	Сульфаміди в комбінації з препаратами калію
C03BD	Похідні ксантину
C03BK	Сульфаміди в комбінації з іншими препаратами
C03BX	Інші нетіазидні діуретики з помірно вираженою активністю
C03C	Високоактивні діуретики
C03CA	Прості препарати сульфамідів
C03CB	Сульфаміди в комбінації з препаратами калію
C03CC	Похідні арилоксиоцтової кислоти
C03CD	Похідні піразолону
C03CX	Інші високоактивні діуретики
C03D	Калійзберігаючі діуретики
C03DA	Антагоністи альдостерону
C03DB	Інші калійзберігаючі діуретики
C03E	Комбінації діуретиків, включаючи калійзберігаючі препарати
C03EA	Діуретики з помірно вираженою активністю в комбінації з калійзберігаючими засобами
C03EB	Високоактивні діуретики в комбінації з калійзберігаючими засобами
C03X	Інші діуретики
C04	Периферичні вазодилататори
C04A	Периферичні вазодилататори
C04AA	Похідні 2-аміно-1-фенілетанолу
C04AB	Похідні імідазоліну
C04AC	Нікотинова кислота та її похідні

C04AD	Похідні пурину
C04AE	Алкалоїди ріжок
C04AF	Ферменти
C04AX	Інші периферичні вазодилататори
C05	Ангіопротектори
C05A	Засоби для лікування геморою і анальних тріщин для місцевого застосування
C05AA	Кортикостероїди
C05AB	Антибіотики
C05AD	Місцевоанестезуючі засоби
C05AE	Міорелаксанти
C05AX	Інші засоби для лікування гемороя і анальних тріщин для місцевого застосування
C05B	Засоби, що застосовуються при варикозному розширенні вен
C05BA	Гепарин або гепариноїди для місцевого застосування
C05BB	Склерозивні препарати для локального введення
C05BX	Інші склерозивні препарати
C05C	Капіляростабілізуючі засоби
C05CA	Біофлавоноїди
C05CX	Інші капіляростабілізуючі засоби
C07	Блокатори β-адренорецепторів
C07A	Блокатори β-адренорецепторів
C07AA	Неселективні блокатори β-адренорецепторів
C07AB	Селективні блокатори β-адренорецепторів
C07AG	Поєднані блокатори α- і β-адренорецепторів
C07B	Блокатори β-адренорецепторів у комбінації з тіазидними діуретиками
C07BA	Неселективні блокатори β-адренорецепторів з тіазидними діуретиками
C07BB	Селективні блокатори β-адренорецепторів з тіазидними діуретиками
C07BG	Поєднані блокатори α- і β-адренорецепторів з тіазидними діуретиками
C07C	Блокатори β-адренорецепторів в комбінації з іншими діуретиками
C07CA	Неселективні блокатори β-адренорецепторів з іншими діуретиками
C07CB	Селективні блокатори β-адренорецепторів в комбінації з іншими діуретиками
C07CG	Поєднані блокатори α- і β-адренорецепторів у комбінації з іншими діуретиками
C07D	Блокатори β-адренорецепторів у комбінації з тіазидними та іншими діуретиками
C07DA	Неселективні блокатори β-адренорецепторів, тіазидні та інші діуретики
C07DB	Селективні блокатори β-адренорецепторів, тіазидні та інші діуретики
C07E	Блокатори β-адренорецепторів у комбінації з вазодилататорами
C07EA	Неселективні блокатори β-адренорецепторів і вазодилататори
C07EB	Селективні блокатори β-адренорецепторів і вазодилататори
C07F	Блокатори β-адренорецепторів у комбінації з іншими гіпотензивними препаратами
C07FA	Неселективні блокатори β-адренорецепторів з іншими гіпотензивними препаратами
C07FB	Селективні блокатори β-адренорецепторів з іншими гіпотензивними препаратами
C08	Антагоністи кальцію
C08C	Селективні антагоністи кальцію з переважаючою дією на судини
C08CA	Похідні дигідропіридину
C08CX	Інші селективні антагоністи кальцію з переважаючою дією на судини
C08D	Селективні антагоністи кальцію з переважаючою дією на серце
C08DA	Похідні фенілалкіламіну
C08DB	Похідні бензотіазепіну
C08E	Неселективні антагоністи кальцію
C08EA	Похідні фенілалкіламіну
C08EX	Інші неселективні блокатори кальцієвих каналів
C08G	Антагоністи кальцію в комбінації з діуретиками
C08GA	Антагоністи кальцію та діуретики
C09	Засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему
C09A	Інгібітори АПФ
C09AA	Інгібітори АПФ монокомпонентні
C09B	Комбіновані препарати інгібіторів АПФ
C09BA	Інгібітори АПФ та діуретики
C09BB	Інгібітори АПФ та антагоністи кальцію
C09C	Монопрепарати антагоністів ангіотензину II
C09CA	Прості препарати антагоністів ангіотензину II
C09D	Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II
C09DA	Антагоністи ангіотензину II і діуретики
C09DB	Антагоністи ангіотензину II і блокатори кальцієвих каналів
C09X	Інші засоби, що діють на РААС
C09XA	Інгібітори реніну
C10	Гіполіпідемічні лікарські засоби
C10A	Гіполіпідемічні препарати, монокомпонентні
C10AA	Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази
C10AB	Фібрати
C10AC	Секвестранти жовчних кислот
C10AD	Нікотинова кислота та її похідні
C10AX	Інші гіполіпідемічні препарати
C10B	Гіполіпідемічні засоби, комбінації
C10BA	Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази в комбінації з іншими гіполіпідемічними
C10BX	Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, інші комбінації
B01	**Антитромботичні засоби**
B01A	Антитромботичні засоби
B01AA	Антагоністи вітаміну К
B01AB	Група гепарину
B01AC	Антиагреганти
B01AD	Ферменти
B01AE	Прямі інгібітори тромбіну
B01AX	Інші антитромботичні засоби

Основними класами лікарських засобів, що найбільш широко застосовуються, які доведено зменшують смертність при серцево-судинних захворюваннях є:

- антитромбоцитарні препарати;
- інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II;
- блокатори β-адренорецепторів;
- статини;
- інші антигіпертензивні препарати.

Внесок кожного із зазначених представників фармакологічних класів зі зниження ризику смерті приблизно однаковий і складає відповідно до аналізу, який був проведений (Безюк Н.Н. (2008)), приблизно 20%. Одночасне використання чотирьох основних класів препаратів, які знижують смертність в популяції, може призвести до зниження ризику смерті від серцево-судинних захворювань більше ніж на 80% (плюс досягнення цільового рівня АТ). Сумарна ефективність такого лікування при цільовому зниженні, наприклад, рівня ХС на 60%, АТ на 50% у хворих при монотерапії та на 75% — при комбінованому лікуванні (з урахуванням протипоказань до призначення цих лікарських засобів — 10–20%) та зниження частоти ускладнень фармакотерапії (10–20% хворих). За даними метааналізу порівняльних досліджень інгібіторів АПФ та антагоністів кальцію у зіставленні з плацебо в плацебо-контрольованих дослідженнях HOP, PART-2, QUIET та ін. (Рудик Ю.С., 2008) було доведено більш виражене зниження ризику інсультів — на 12% при застосуванні антагоністів кальцію та на 33% — при ризику розвитку ХСН при застосуванні інгібіторів АПФ.

В Україні на сьогодні дозволено для медичного застосування понад 700 найменувань з вищевказаних лікарських засобів, їх споживання і арсенал постійно розширюються. Тільки для лікування АГ, відповідно до інформації «Фармстандарт» компанії «Моріон», а також досліджень «PromotestSM» компанії «Medical Data Management Ukraine» і проекту «PrIndex» компанії «КОМКОН-Фарма Україна», в І півріччі 2007 р. в Україні продано через аптечну мережу антигіпертензивних препаратів на суму >0,25 млрд грн., тобто вище на 14,9% порівняно з аналогічним періодом 2006 р. У структурі споживання найбільш об'ємним кластером є інгібітори АПФ (50,9% обсягу продажів) (рис. 1.1).

Все це вимагає від лікаря-кардіолога глибоких і різнобічних знань в області клінічної фармакології* як фундаментальної основи, відповідно до позицій доказової медицини, раціональної фармакотерапії.

Клінічна фармакологія — це наука, яка вивчає взаємодію лікарських засобів з організмом здорової та хворої людини (ВООЗ, 1969) та є підґрунтям раціональної фармакотерапії.

Під раціональною фармакотерапією, згідно з визначенням ВООЗ, розуміють призначення хворим лікарських засобів, відповідно до клінічної ситуації, у дозах, які відповідають індивідуальним потребам, на адекватний період часу та з найменшими витратами для пацієнтів та суспільства.

Принципи здійснення раціональної фармакотерапії:

І. Завдання для здійснення раціональної фармакотерапії.

1. Вибір фармакологічної групи лікарських засобів.

2. Вибір лікарських засобів, конкретного представника фармакологічної групи — оригінального лікарського засобу або його копії (генерика).

3. Призначення адекватного режиму дозування.

ІІ. Визначення фармакологічної мішені.

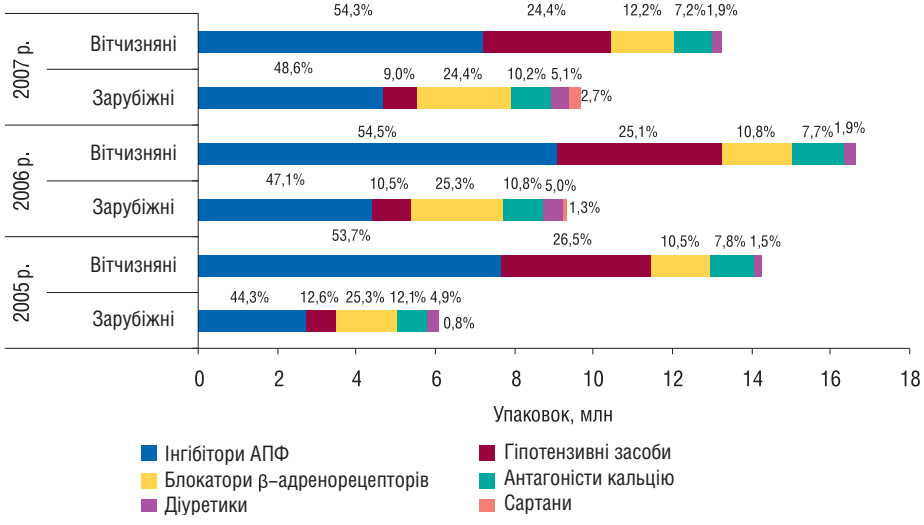


Рис. 1.1. *Розподіл обсягів продажів антигіпертензивних лікарських засобів за класами в загальному обсязі аптечних продажів таких вітчизняного та зарубіжного виробника в натуральному відображенні в І півріччі 2005–2007 рр. із вказівкою їх частки*

*За визначенням ВООЗ клінічна фармакологія — це наука, що вивчає дію лікарських засобів на організм здорової та хворої людини, особливості ефективності та безпеки лікарських засобів при фізіологічних і патологічних станах у пацієнтів із різними захворюваннями і яка дозволяє оптимізувати фармакотерапію, виходячи із принципу користь/ризик (WHO, 1999).

III. Контроль за фармакологічним ефектом лікарських засобів.

IV. Контроль за можливим розвитком та заходи із запобігання резистентності, звикання та синдрому відміни лікарських засобів.

V. Урахування особливостей фармакотерапії залежно від віку хворих, у період вагітності та годування грудьми.

VI. Урахування особливостей фармакотерапії залежно від наявності у хворого різних видів токсикоманій (нікотинізм — тютюнопаління, алкоголізм, наркоманія).

Таким чином, як зазначав видатний вчений та лікар академік Б.Є. Вотчал (1962): «Клінічна фармакологія є фармакологія біля ліжка хворого». Її розвиток в усьому світі пройшов декілька етапів:

- 1960–1970 рр. — початок проведення клінічних випробувань та фармакокінетичних досліджень, введення моніторингу небажаних побічних реакцій;
- 1970–1980 рр. — початок вивчення взаємодії лікарських засобів, фармакогенетичних досліджень, введення терапевтичного моніторингу, удосконалення методів оцінки ефективності та методології дослідження лікарських засобів;
- 1980–1990 рр. — початок розвитку фармакоепідеміології, реєстрації побічних реакцій, індивідуального дозування лікарських засобів, всебічне доведення інформації щодо лікарського засобу, впровадження методів контролю фармакотерапії в клініці;
- 1990–2000 рр. — початок розвитку молекулярної фармакогенетики, методів оцінки дозового режиму та фармакокінетичної оптимізації ефектів лікарських засобів, розвиток доказової фармакотерапії та фармакоекономіки.

Ще на початку 70-х років XX ст. почали проводитися рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) з лікарськими препаратами, головною метою яких була перевірка принципів медикаментозної терапії, що попередньо розроблялися на підставі результатів короткочасних досліджень (обмежених за часом) в умовах тривалої терапії, з вивченням впливу на віддалені результати перебігу захворювання або на так звані кінцеві точки (тобто показники смертності та частоти серцево-судинних ускладнень — ІМ, мозкового інсульту, СН та ін.). Було встановлено, що далеко не завжди закономірності, які виявлені в експерименті на тваринах та при обмежених клініко-фармакологічних дослідженнях і включені до офіційно затверджених інструкцій для медичного застосування, підтверджуються у тривалих РКД.

Класичним прикладом цього є терапія антиаритмічними лікарськими засобами пацієнтів з ІХС та високим ризиком серцево-судинних ускладнень. Раніше вважалося, що антиаритмічні препарати, впливаючи на відповідні порушення ритму (що було доведено), мають позитивно впливати на прогноз життя хворих. Разом з тим у дослідженні Cardiac Arrhythmia suppression Trial (CAST) (Марцевич С.Ю. та ін., 2008) була виявлена зовсім протилежна закономірність: антиаритмічні лікарські засоби дійсно позитивно впливали на порушений ритм, але при цьому суттєво підвищували смертність. Після проведення досліджень CAST та інших, підсумком яких також були аналогічні висновки, рутинне призначення антиаритмічних лікарських засобів таким хворим стали вважати протипоказаним.

На сьогодні результати РКД є найвищим рівнем доказів у клінічній медицині та основою при визначенні стратегії лікування, за підсумками яких формуються сучасні клінічні рекомендації з терапії тих або інших захворювань (табл. 1.2).

Таблиця 1.2

Доведеність дії різних серцево-судинних лікарських засобів при різних захворюваннях

Захворювання	Лікарський засіб
I. Інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту	
АГ (антигіпертензивний ефект)	Усі представники фармакологічної групи
ХСН	Еналаприл, каптоприл, лізиноприл
Гостра стадія ІМ (<2 діб)	Каптоприл, лізиноприл, зофеноприл
Перенесений ІМ	Каптоприл, еналаприл, лізиноприл, зофеноприл, раміприл, трандолаприл
Хронічна ІХС	Раміприл, періндоприл
II. Блокатори β-адренорецепторів	
Перенесений ІМ	Метопролол (у будь-яких фармацевтичних формах), карведилол, пропанолол
Стабільна стенокардія напруження (антиангінальна дія)	Усі представники фармакологічної групи
ХСН	Метопролол, сукцинат пролонгованої дії, бізопролол, карведилол, небіволол*

*Дія невібололу продемонстрована лише в першому РКД (рівень доказовості В).

Виділення в другій половині XX ст. у самостійний напрямок та розвиток клінічної фармакології було зумовлене кількома чинниками, найважливішими з яких стали:

- бурхливий розвиток фарміндустрії, який спричинив появу десятків тисяч нових лікарських засобів;

- усвідомлення медичною громадскістю необхідності створення основних принципів застосування лікарських засобів. Зазначені принципи мають бути суворо регламентовані та повинні будуватися на науково доведених фактах.

Основні завдання клінічної фармакології згідно з вимогами ВООЗ складають:

1. Клінічні випробування нових лікарських засобів.

2. Клінічні дослідження та переоцінка давно вже відомих (старих) препаратів.

3. Розробка методів ефективного та безпечного застосування лікарських засобів.

4. Інформування та консультативна допомога різним спеціалістам.

5. Освіта лікарів та студентів (навчання).

На сьогодні у клінічній фармакології з'явилися підходи, які допомагають поліпшити якість життя хворих з різними, у тому числі й тяжкими кардіоваскулярними захворюваннями.

Фармацевтам разом з виробниками лікарських засобів вдалося досягти високого ступеня безпеки нових препаратів при тривалому застосуванні щодо ризику розвитку онкологічних захворювань, цукрового діабету, судинних уражень головного мозку та ін. Геномні технології дають перспективу створення нових поколінь лікарських засобів для вирішення проблеми невиліковних на сьогодні захворювань, наприклад кардіоміопатії.

Подібні успіхи клінічної фармакології зумовлені розвитком фармакоепідеміології, доказової медицини, фармакогенетики.

За останнє десятиріччя розроблені технології для вирішення сучасних проблем медицини. Так, оцінку ефективності лікування стали перевіряти за так званими кінцевими твердими точкам (для серцево-судинних захворювань це ІМ, ішемічний інсульт, смертність у результаті серцево-судинних захворювань і т.п.). Подібний підхід дозволяє вирішувати фундаментальні проблеми захворюваності і зниження смертності, особливо щодо лікарських засобів, оцінка ефективності й безпеки яких проводиться в багаторічних дослідженнях, по закінченню яких можна буде отримати інструменти для досягнення цільових рівнів АТ, ХС, функції зовнішнього дихання і т.п.

Застосування точних біохімічних лабораторних маркерів безпеки лікарських засобів підвищили вірогідність доклінічних і клінічних досліджень. На сьогодні з'явився цілий ряд нових розробок, що дозволяють вирішити питання безпеки застосування лікарських засобів у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. Крім того, на цей час складовою частиною рандомізованих клінічних досліджень є фармакоекономічна прийнятність нових препаратів і технологій.

В останні роки для лікування цілого ряду кардіоваскулярних захворювань (ХСН, АГ, гострий ІМ, стенокардія, порушення ритму серця) застосовують цілий ряд лікарських засобів, ефективних з позицій доказової медицини (інгібітори АПФ, блокатори β-адренорецепторів, антагоністи кальцію (особливо тривало діючі), гіполіпідемічні препарати — статини, антиагрегантні препарати). Для багатьох груп зазначених лікарських засобів підтверджений високий рівень доказовості, тобто високий рівень вірогідності даних, отриманих в ході великих рандомізованих клінічних досліджень. У зв'язку з цим, у цьому розділі настанови розглядається ряд основних клініко-фармакологічних особливостей кардіоваскулярних лікарських засобів.

ЛІКАРСЬКА РЕЧОВИНА

Лікарська речовина є діючою основою лікарського засобу.

Лікарські речовини отримують шляхом хімічного синтезу з лікарської сировини, проводячи її спеціальну обробку, а також за допомогою біотехнологічних методів, включаючи генну та клітинну інженерію.

ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

Відповідно до закону України «Про лікарські засоби» (1996) під лікарськими засобами розуміють «речовини або їхні суміші природного, синтетичного або біотехнологічного походження, що застосовуються для запобігання вагітності, профілактики, діагностики та лікування пацієнтів або зміни стану і функції організму».

Лікарським засобом у фармакології називають лікарську речовину в певній лікарській формі.

Поряд із лікарськими речовинами, до складу препаратів входять допоміжні речовини, необхідні для приготування лікарських засобів у готовій лікарській формі.

Словосполучення «лікарський засіб» має ряд рівноцінних синонімів: ліки, лікарський препарат, лікувальний засіб, медичний препарат, проте термін *«лікарський препарат»* частіше використовують для позначення лікарського засобу, якщо це стосується індивідуальної хімічної речовини або його лікарської форми.

Якщо лікарський засіб складається з однієї лікарської речовини, ці поняття збігаються.

Для того, щоб лікарська речовина почала діяти на організм, необхідно її надходження (всмок-

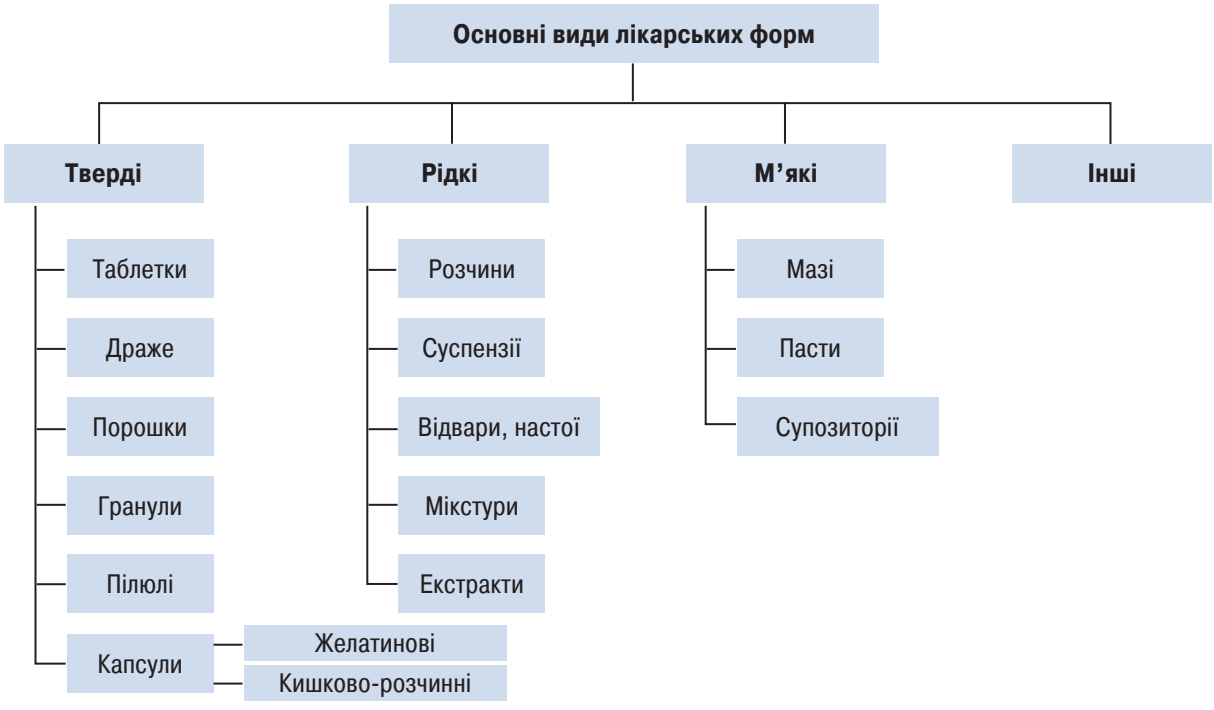


Схема 1.1. *Основні види лікарських форм*

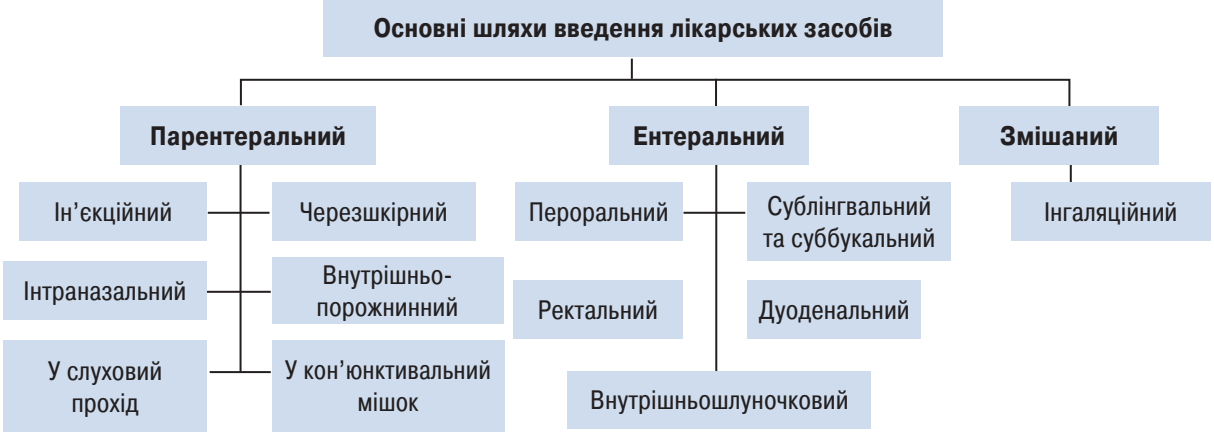


Схема 1.2. *Основні шляхи введення лікарських засобів*

тування), що визначається лікарською формою (схема 1.1) і шляхом введення (схема 1.2).

ОСНОВНІ ВИДИ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

Усі лікарські засоби виробляються і випускаються на фармацевтичний ринок у певній лікарській формі — тобто формі, що надає лікарській речовині(-ам) зручний для практичного застосування стан, при якому досягається необхідний лікувальний або профілактичний ефект.

Лікарська форма — спосіб випуску лікарського засобу. У лікарські засоби входять додаткові речовини (целюлоза, крохмаль, тальк, цукор, борошно та ін.), які змінюють смак, колір або кількість препарату. Добове дозування лікарської речовини зазвичай вимірюється в міліграмах — така кількість лікарської речовини являє собою лише кілька дрібних крупинок, ледве видимих оком. Щоб полегшити прийом заданої кількості лікарської речовини, до неї додають баластові речовини, що збільшують об'єм лікарської форми до розмірів, добре видимих неозброєним оком. Крім того, вони можуть впливати на збереження лікарської речовини, швидкість її вивільнення з лікарської форми, що в більшості випадків дозволяє пацієнтові самостійно приймати лікарські препарати (схема 1.3).

Лікарські форми залежно від консистенції поділяються на рідкі (розчини, настої, відвари, на-

Схема 1.3. *Основні фактори, що впливають на фармакокінетичні параметри та ефективність лікарських препаратів при пероральному застосуванні*

стойки, екстракти, слизи, мікстури, лініменти), м'які (мазі, пасти, пластирі) і тверді (таблетки, драже, порошки). Один і той самий лікарський засіб може бути призначений у різних лікарських формах (у розчині, мазі, таблетках та ін.).

Усі шляхи введення лікарських засобів мають свої переваги і недоліки (табл. 1.3–1.6, див. схема 1.2).

Таблиця 1.3

Переваги і недоліки перорального застосування лікарських препаратів

Переваги	Недоліки
Зручність застосування	Повільний розвиток терапевтичного ефекту
Можливість самостійного застосування препаратів пацієнтами	Індивідуальна варіабельність терапевтичних ефектів
	Можливість подразнення слизової оболонки ШКТ

Таблиця 1.4

Переваги і недоліки ентерального шляху введення лікарських засобів

Переваги	Недоліки
Комфортність для хворого	Варіабельність терапевтичних ефектів
Не потребується участі медичного персоналу	Неможливість введення лікарських речовин, що руйнуються в ШКТ або мають сильну подразнювальну дію
Можливість довготривалої терапії	Обмежена можливість застосування препаратів при блюванні, діареї, стані пацієнта без свідомості

Таблиця 1.5

Переваги і недоліки внутрішньом'язового введення лікарських препаратів

Переваги	Недоліки
Швидке досягнення максимальної концентрації в плазмі крові та швидкий розвиток терапевтичного ефекту	Болючість
Можливість застосування препаратів, що руйнуються при інших шляхах введення	Можливість ушкодження судин або нервів
	Залежність швидкості всмоктування від капілярного кровотоку
	Необхідність участі медичного персоналу

Таблиця 1.6

Переваги і недоліки підшкірного шляху введення лікарських препаратів

Переваги	Недоліки
Повільне всмоктування	Болючість
Досягнення концентрації препарату в плазмі крові, близької до стандартної, що забезпечує стабільний терапевтичний ефект	Залежність швидкості всмоктування від місцевого кровотоку
Можливість застосування препаратів, які руйнуються при інших шляхах введення	Неефективність при серйозних порушеннях місцевого кровообігу, наприклад при шоці
	Можливість розвитку запалення, гематоми в місці введення
	Необхідність участі медичного персоналу

Сублінгвальне (під язик) і *суббукальне* (защічне) введення лікарських речовин засноване на тому, що слизова оболонка ротової порожнини має рясне кровопостачання, особливо в області язика і його кореня. Таке введення лікарських засобів зазвичай забезпечує їх швидке надходження в системний кровотік, минаючи печінку, з високим ступенем біодоступності та відповідно швидкий розвиток терапевтичного ефекту. Наприклад, при сублінгвальному введенні нітратів їх максимальна концентрація в крові досягається протягом 1–2 хв. При сублінгвальному застосуванні пропранололу його біодоступність в 3 рази вища, ніж при пероральному. Сублінгвально вводять ніфедипін, клонідин для купірування гіпертонічного кризу, гліцин — для нормалізації мозкового кровотоку. Більшість гомеопатичних засобів застосовують сублінгвально або суббукально.

Основні препарати для сублінгвального та суббукального застосування зазначені в табл. 1.7. Виходячи з табл. 1.8, ці препарати належать до різних фармакологічних груп і мають різні спектри терапевтичної дії.

Таблиця 1.7

Основні препарати системної дії для сублінгвального та суббукального застосування

Препарат	Основні показання до застосування
Сублінгвальні препарати	
Біклотимол	Інфекційно-запальні захворювання слизової оболонки ротової порожнини
Гліцин	Порушення кровообігу головного мозку, стрес
Клонідин	Гіпертонічний криз
Молсидомін	Напад стенокардії
Нітрогліцерин	Напад стенокардії
Ніфедипін	Гіпертонічний криз
Суббукальні препарати	
Нітрогліцерин	Напад стенокардії

При сублінгвальному або суббукальному введенні лікарських засобів важливо рівномірно і повністю розсмоктувати відповідну лікарську форму, інакше зменшується надходження лікарської речовини в кров і знижується ефективність терапії.

Недоліки сублінгвального та суббукального шляхів введення лікарської речовини

На жаль, не всі препарати для ентерального введення всмоктуються в ротовій порожнині. Зазвичай при сублінгвальному введенні в системний кровотік надходять неорганічні солі, моноцукри, амінокислоти та інші низькомолекулярні органічні сполуки.

Таблиця 1.8

Приклади деяких лікарських препаратів із широким і вузьким терапевтичним діапазоном

Широкий терапевтичний діапазон	Вузький терапевтичний діапазон
Антациди	Антиаритмічні засоби (у тому числі хінідин, прокаїнамід, дигоксин)
Більшість антибіотиків	Антикоагулянти та інші препарати, що впливають на згортання крові (у тому числі ацетилсаліцилова кислота)
Гепатопротектори	Аміноглікозидні антибіотики
Гідрофільні серцеві глікозиди	Гормони і їх синтетичні аналоги
Дерматологічні засоби	Імуномодулятори, імуносупресанти
Діуретики	Протисудомні препарати (фенітоїн)
Місцеві анестетики	Регулятори апетиту
Більшість НПЗП	Засоби для наркозу
	Серцеві глікозиди
Обволікаючі препарати	Нейролептичні препарати
Регулятори моторики кишечнику	Стимулятори дихання
Проносні, препарати для лікування діареї	Сурфактанти
	Цитостатичні препарати

Сублінгвальний і суббукальний шляхи введення мають обмеження при наявності будь-яких запальних захворювань порожнини рота. Крім того, при тривалому застосуванні деякі препарати можуть самі індукувати подразнення слизової оболонки ротової порожнини.

ДОЗУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ. ФАРМАКОКІНЕТИКА І ФАРМАКОДИНАМІКА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Форма випуску лікарської речовини багато в чому визначає шлях його введення в організм. Після надходження лікарської речовини в організм одночасно починаються два процеси:

- Зміна концентрації лікарської речовини з часом. Ці процеси кількісно описує *фармакокінетика*.
- Взаємодія лікарської речовини з молекулярними мішенями дії в органах і тканинах організму, що визначають терапевтичний ефект та побічні реакції лікарського засобу. Ці питання вивчає *фармакодинаміка*.

Співвідношення між фармакокінетикою і фармакодинамікою схематично представлене на схемі 1.4. Обидва ці процеси відіграють важливу роль у механізмах дії лікарських речовин, без них розвиток терапевтичного ефекту неможливий.

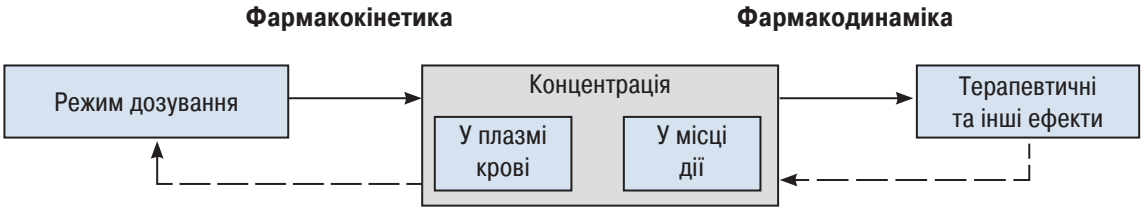


Схема 1.4. *Схема співвідношення між фармакокінетичними і фармакодинамічними аспектами дії лікарських речовин*

У реальних умовах чіткої межі між фармакокінетичними і фармакодинамічними процесами немає, наприклад, блокатори β-адренорецепторів (табл. 1.9).

Порушення будь-якої складової призводить до зміни концентрації лікарської речовини у місці дії і відповідно — до зниження ефективності терапії або підвищення ймовірності розвитку побічних реакцій.

Концентрація лікарської речовини в плазмі крові та місці дії, а також розвиток терапевтичних ефектів і побічних реакцій визначається режимом дозування лікарської речовини.

Доза — кількість лікарської речовини на прийом. Виділяють *разову*, *добову* і *курсову* дози. У *разових* дозах зазвичай призначають препарати для екстренного втручання в життєдіяльність організму. Дія цих лікарських засобів зазвичай проявляється досить швидко. У *добових* дозах найчастіше призначають препарати, які мають *кумулятивний* (накопичувальний) ефект. При цьому добова доза може бути розділена на кілька прийомів. У *курсових* дозах призначають препарати з відстроченим терапевтичним ефектом. Для деяких препаратів такого типу емпірично підібрані схеми введення, що визначають ту кількість лікарської речовини, яку необхідно ввести в той або інший день терапії, що проводиться.

Для визначення доз лікарських засобів та оцінки їхньої безпеки зазвичай використовують експериментальний метод. З його допомогою на піддослідних тваринах в експериментальній практиці визначають *ефективну*, *токсичну* і *летальну* дози.

Під *ефективною* розуміють дозу, що викликає певний фармакологічний ефект, наприклад гіпотензивний, протизапальний. *Токсична* — це доза, що призводить до розвитку токсичних ускладнень. *Летальна* — доза, що призводить до загибелі піддослідних тварин. Ці дози прийнято позначати як ED (effective dose), TD (toxic dose) і LD (lethal dose).

Найчастіше визначають ED_1, ED_{50}, ED_{99}, TD_1, TD_{50}, TD_{99}, LD_1, LD_{50}, і LD_{99}, тобто дози, що зумовили ефект (наприклад загибель) у 1; 50 і 99% досліджуваних тварин. Так, ED_1 характеризує мінімальну дозу, здатну викликати фармакологічний ефект, ED_{50} — дозу, що викликає ефект у половини досліджуваних тварин, ED_{99} — дозу, що викликає ефект практично у всіх піддослідних тварин.

Слід відзначити, що для тієї самої лікарської речовини ефективна доза може відрізнятися за-

Таблиця 1.9

Основні клініко-фармакологічні властивості деяких представників блокаторів β-адренорецепторів

Лікарський засіб	$T_{1/2}$, год	Ліпофільність	Біоступність, % (перорально)	β_1-селективність	Додаткові властивості	Ефективна добова доза, мг	Кратність прийому на добу
Пропранолол	2–5	++	30	–	–	80–240	3–6
Метопролол - сукцинат - тартрат	 11–14 3–5	+	50	+	–	25–200 (300*)	 1 2–3
Атенолол	5–7	–	50	+	–	25–100 (200*)	1–2
Бізопролол	10–12	++	90	++	–	2,5–10 (20*)	1
Бетаксолол	12–24	++	90	++	–	5–40	1
Карведилол	5–7	+		–	α_1-блокада	12,5–50 (100)	2
Небіволол	18–36	++		+++	Продукція NO	2,5–10	1
Соталол	7–18	–	80	–	Антиаритмік III класу	80–320	2

*Максимальні дози, для яких чітко не доведене зростання антигіпертензивного та антиангінального ефекту.

лежно від того, який ефект є бажаним. Так, для дорослої людини ефективна доза ацетилсаліцилової кислоти в якості антитромботичного засобу становить 0,075–0,5 г/добу, у якості протиревматичного засобу — 3 г/добу.

Відзначимо, що LD визначається тільки на тваринах. Для людини визначені значення ED і для ряду лікарських речовин — значення TD. Чим більший інтервал між ED_{50} і TD_{50}, тим більш безпечним є застосування цієї речовини:

• якщо $ED_{99}<TD_1$, то в терапевтичних дозах препарат токсичних ефектів не викликає;

• якщо $ED_1 \leqslant TD_1$, то навіть у мінімальній дозі застосування препарату поєднано з розвитком токсичних ускладнень;

• якщо $ED_1>TD_1$, то препарат токсичний.

Так, відносно безпечним вважається застосування НПЗП, діуретиків, серцевих глікозидів та ін. Застосування протипухлинних препаратів, нейролептиків та інших практично завжди поєднано з ризиком розвитку токсичних ускладнень (див. табл. 1.8).

Експерименти на тваринах не дозволяють виявити всі можливі терапевтичні і побічні реакції. Особливо це стосується кумулятивних ефектів та ефектів пролонгованого застосування препаратів. У таких умовах також важко визначити реальну тератогенну і мутагенну дію. Тому після випробування нових лікарських речовин на тваринах їх досліджують на людях — і лише потім дозволяють для застосування.

При вивченні дії лікарських препаратів на здорових добровольцях визначають мінімальну терапевтичну і мінімальну токсичну дози. Мінімальна терапевтична доза (аналог ED_1) визначається мінімальною кількістю лікарської речовини, яку необхідно ввести для отримання терапевтичного ефекту. Мінімальна токсична доза (аналог TD_1) визначається мінімальною кількістю лікарської речовини, при якій починається розвиток небажаних, побічних або токсичних явищ. Діапазон між мінімальною токсичною і терапевтичною дозою називається *терапевтичним діапазоном*. Чим ширший терапевтичний діапазон, тим менша ймовірності виникнення ускладнень при застосуванні цієї лікарської речовини. Мінімальна терапевтична і мінімальна токсична доза лікарської речовини багато в чому визначається шляхом введення лікарської речовини в організм. Тому оптимізація фармакологічної терапії може бути зведена до підтримки концентрації лікарської речовини в заданій тканині в межах терапевтичного діапазону. Це дозволить досягти лікувального ефекту без розвитку побічної дії. Оскільки в більшості випадків виявити концентрацію лікарської речовини в місці її дії (у точці дії) є неможливим, найчастіше на практиці визначають концентрацію в плазмі крові, оскільки саме концентрація лікарської речовини в плазмі крові визначає його системну дію: надходження в органи-мішені і розвиток побічних реакцій. Тому оптимізація лікування з метою підвищення ефективності терапії та зниження ризику розвитку побічних реакцій може бути зведена до визначення концентрації лікарської речовини в плазмі крові або в інших біологічних середовищах організму людини.

Отже, режим дозування лікарської речовини повинен бути підібраний так, щоб концентрація лікарської речовини в плазмі крові була в межах терапевтичного діапазону. Закономірності зміни концентрації лікарських речовин в організмі вивчає фармакокінетика.

Клінічна фармакокінетика — перший важливий розділ клінічної фармакології, який використовує дані, отримані в дослідженнях виключно за участі людини. Вивчає кількісні та якісні параметри сукупності всіх процесів проходження та перетворення лікарських засобів в організмі здорової та хворої людини та виявляє закономірності між концентрацією лікарських засобів та ефектами, що спостерігаються. Вміння використовувати на практиці фармакологічні процеси набуває особливого значення при виникненні фармакотерапевтичних невдач.

Клінічна фармакодинаміка — розділ, який вивчає сукупність ефектів лікарських засобів на організм, тобто який описує різноманітні біологічні ефекти лікарських засобів, що виникають під їх впливом, а також які пов'язані з механізмами та локалізацією їх дії:

• на специфічні рецептори (симпатоміметики та симпатолітики);

• на активність ферментів (інгібітори АПФ, статини);

• фізико-хімічна дія на мембрани клітин (антагоністи кальцію);

• пряма хімічна взаємодія (антиоксиданти, препарати магнію, калію).

Таким чином, мова йде про фармакотерапевтичну мішень (місце), топографію прикладання дії лікарських засобів.

Теоретична частина цієї науки ґрунтується на математичних методах аналізу процесів зміни концентрації лікарських речовин в організмі. *Клінічна фармакокінетика* базується на терапевтичному лікарському моніторингу (therapeutic drug monitoring, ТЛМ) — визначенні концентрації лікарських речовин у біологічних тканинах і рідинах, що дозволяє раціонально підбирати

індивідуальний режим застосування лікарського засобу у хворого для досягнення максимального терапевтичного ефекту та безпеки.

Клінічна фармакокінетика заснована на існуванні взаємозв'язку між доступною для визначення концентрацією лікарського засобу (наприклад у плазмі крові або цільній крові) і його ефектами (терапевтичними або побічними). Для багатьох ліків це дійсно справедливо, але в деяких випадках виявити такий взаємозв'язок не вдається. Як правило, концентрація лікарського засобу в крові пов'язана з його концентрацією в тканині-мішені. Клінічна фармакокінетика дозволяє кількісно оцінити залежність ефекту від дози та інтерпретувати дані про динаміку концентрації лікарського засобу в біологічних рідинах. Вибір і корекція схеми лікування з урахуванням фармакокінетичних закономірностей дозволяє підвищити ефективність та безпеку медикаментозного лікування.

Необхідність змінити дозу при тих або інших фізіологічних і патологічних станах найчастіше зумовлена зміною фармакокінетики препарату. До найбільш важливих фармакокінетичних параметрів належать *кліренс*, що характеризує елімінацію препарату, *об'єм розподілу* — уявний об'єм, у якому утримується лікарська речовина, *період напіввиведення* ($T_{1/2}$) — параметр, що характеризує швидкість виведення препарату з організму, і *біодоступність* — частка введеного препарату, що надійшла в системний кровотік. Менш значимі параметри — швидкість всмоктування і швидкість розподілу.

Кліренс

Кліренс лікарської речовини

Це найважливіший фармакокінетичний параметр, що дозволяє підібрати дозовий режим при тривалому лікуванні. Щоб забезпечити необхідний терапевтичний ефект і звести до мінімуму ризик побічної дії, середня концентрація препарату в сироватці крові в стаціонарному стані повинна перебувати в межах терапевтичного діапазону. Якщо біодоступність становить 100%, у стаціонарному стані швидкість елімінації препарату дорівнює швидкості його надходження.

$$\textit{Швидкість надходження} = Cl \cdot C_{середн}, \qquad (1.1)$$

де *швидкість надходження* — кількість введеного препарату за одиницю часу, Cl — сумарний кліренс, а $C_{середн}$ — середня концентрація препарату в сироватці крові в стаціонарному стані. Якщо відома необхідна середня концентрація препарату в сироватці крові, швидкість надходження можна розрахувати за кліренсом.

Найважливіша з клінічної точки зору особливість кліренсу — він, як правило, не залежить від концентрації препарату. Справа в тому, що системи, відповідальні за елімінацію більшості лікарських засобів (ферментні, транспортні), зазвичай не насичуються, і *абсолютна* швидкість елімінації лінійно залежить від концентрації препарату в сироватці крові. Іншими словами, елімінація відповідає кінетиці першого порядку — частка препарату, що видаляється за одиницю часу, постійна. Якщо ж системи елімінації насичуються, постійна не частка, а *кількість* препарату, що видаляється за одиницю часу. При цьому елімінація відповідає кінетиці нульового порядку, а кліренс залежить від концентрації препарату в сироватці крові:

$$Cl = V_m / (K_m + C), \qquad (1.2)$$

де K_m — концентрація препарату, при якій швидкість елімінації становить половину від максимальної, а V_m — максимальна швидкість елімінації, C — концентрація препарату в сироватці крові.

Поняття кліренсу лікарського засобу аналогічне поняттю кліренсу у фізіології нирок. Так, кліренс креатиніну дорівнює відношенню швидкості екскреції креатиніну з сечею до концентрації креатиніну в плазмі крові. У загальному випадку кліренс лікарського засобу дорівнює відношенню швидкості елімінації речовини всіма органами до концентрації препарату в біологічній рідині.

$$Cl = \textit{швидкість елімінації}/\ C. \qquad (1.3)$$

Якщо кліренс постійний, швидкість елімінації прямо пропорційна концентрації лікарського засобу. Кліренс відображає не кількість препарату, що елімінувався, а об'єм біологічної рідини (плазма крові або цільна кров), що повністю очищається від цієї речовини за одиницю часу. Цей показник можна розрахувати для плазми крові або цільної крові, а також визначити кліренс вільного препарату.

Елімінація лікарських засобів здійснюється нирками, печінкою та іншими органами. Розрахувавши кліренс для кожного органа як відношення швидкості елімінації цим органом до концентрації препарату (наприклад у плазмі крові) і визначивши суму кліренсів для всіх органів, одержимо сумарний кліренс.

$$Cl_{нир} + Cl_{печ} + Cl_{ін} = Cl, \qquad (1.4)$$

де $Cl_{нир}$ — нирковий кліренс, $Cl_{печ}$ — печінковий кліренс, $Cl_{ін}$ — кліренс для інших органів (лікарські засоби можуть метаболізуватися в інших органах, виводяться з калом, потом, слиною).

У стаціонарному стані сумарний кліренс можна визначити за допомогою рівняння 1.1. При одноразовому введенні препарату, біодоступність якого дорівнює 100%, а елімінація відповідає кінетиці першого порядку, сумарний кліренс можна розрахувати на підставі закону збереження маси та інтегрування рівняння 1.3 за часом.

$$Cl = Доза / AUC. \quad (1.5)$$

Наприклад. Кліренс пропранололу (для цільної крові) становить 16 мл/хв/кг (1120 мл/хв при масі тіла 70 кг). Препарат елімінується переважно печінкою, тобто за 1 хв печінка очищає від пропранололу 1120 мл крові. Кліренс не завжди відповідає плазмотоку (або кровотоку) через орган, відповідальний за елімінацію. Якщо препарат зв'язується з еритроцитами, швидкість його доставки в цей орган буде суттєво вищою, ніж можна припустити, виходячи з концентрації препарату в плазмі крові. У стаціонарному стані кліренс для плазми крові і цільної крові виглядає у такий спосіб:

$$Cl_п / Cl_к = C_к / C_п = 1 + Ht \times [C_е / C_п - 1], \quad (1.6)$$

де $Cl_п$ — кліренс для плазми крові, $Cl_к$ — кліренс для цільної крові, $C_п$ — концентрація препарату в плазмі крові, $C_к$ — концентрація препарату в цільній крові, $C_е$ — концентрація препарату в еритроцитах, Ht — гематокрит.

Таким чином, кліренс для цільної крові дорівнює частці від ділення кліренсу для плазми крові на відношення концентрацій препарату в цільній крові і плазмі крові.

Розподіл

Об'єм розподілу

Цей другий найважливіший фармакокінетичний параметр характеризує розподіл препарату в організмі. Об'єм розподілу ($V_р$) дорівнює відношенню загального вмісту речовини в організмі (*ЗВО*) до його концентрації (*С*) в плазмі крові або цільній крові. Об'єм розподілу часто не відповідає ніякому реальному об'єму. Це об'єм, необхідний для рівномірного розподілу речовини в концентрації, що дорівнює концентрації цієї речовини в плазмі крові або цільній крові.

$$V_р = ЗВО / С. \quad (1.7)$$

Об'єм розподілу відображає частку речовини, що утримується у позасудинному просторі. У людини масою тіла 70 кг об'єм плазми крові становить 3 л, ОЦК — близько 5,5 л, міжклітинної рідини — 12 л, загальний вміст води в організмі — приблизно 42 л, проте об'єм розподілу багатьох лікарських речовин значно перевищує ці величини. Наприклад, якщо у людини масою тіла 70 кг в організмі утримується 500 мкг дигоксину, його концентрація в плазмі крові становить 0,75 нг/мл. Розділивши загальний вміст дигоксину в організмі на його концентрацію в плазмі крові, одержимо, що об'єм розподілу дигоксину дорівнює 650 л. Це більше ніж у 10 разів перевищує загальний вміст води в організмі. Справа в тому, що дигоксин розподіляється переважно в міокарді, скелетних м'язах і жировій тканині, так що його вміст в плазмі крові невеликий. Об'єм розподілу лікарських засобів, що активно зв'язуються з білками плазми крові (але не з компонентами тканин), приблизно відповідають об'єму плазми крові. Разом з тим деякі лікарські засоби утримуються в плазмі крові переважно у зв'язаній з альбуміном формі, але мають великий об'єм розподілу за рахунок депонування в інших тканинах.

Період напіввиведення

Період напіввиведення ($T_{½}$) — це час, за який концентрація речовини в сироватці крові (або його загальний вміст в організмі) знижується вдвічі. У рамках однокамерної моделі визначити $T_{½}$ дуже просто. Отримане значення використовують потім для розрахунку дози. Проте для багатьох лікарських засобів доводиться використовувати багатокамерну модель, оскільки динаміка їхньої концентрації в сироватці крові описується декількома експонентними функціями. У таких випадках розраховують кілька значень $T_{½}$.

На сьогодні загальновизнано, що $T_{½}$ залежить від кліренсу і об'єму розподілу речовини. У стаціонарному стані залежність між $T_{½}$, кліренсом і об'ємом розподілу речовини приблизно описується наступним рівнянням:

$$T_{½} \approx 0,693 \cdot V_р / Cl. \quad (1.8)$$

Кліренс характеризує здатність організму елімінувати речовину, тому при зниженні цього показника внаслідок якого-небудь захворювання $T_{½}$ збільшується. Але це справедливо лише в тому випадку, якщо не змінюється об'єм розподілу речовини. Наприклад, з віком $T_{½}$ діазепаму збільшується, але не за рахунок зниження кліренсу, а внаслідок збільшення об'єму розподілу (Klotzet et al., 1975). На кліренс і об'єм розподілу впливає ступінь зв'язування речовини з білками плазми крові і тканин, так що прогнозувати зміну $T_{½}$ при тому або іншому патологічному стані не завжди можливо.

За $T_{½}$ не завжди можна судити про зміну елімінації препарату, проте цей показник дозволяє розрахувати час досягнення стаціонарного стану (на початку лікування, а також при зміні дози або

частоти введення). Концентрація лікарської речовини в сироватці крові, що складає приблизно 94% середньої стаціонарної, досягається за час, що дорівнює 4 × $T_{½}$. Крім того, за допомогою $T_{½}$ можна оцінити час, необхідний для повної елімінації речовини з організму, і розрахувати інтервал між введеннями.

Біодоступність і швидкість всмоктування

Біодоступність

Як зазначено вище, в системний кровотік надходить не весь препарат, що всмоктався. Кількість лікарського засобу, що надійшла до системного кровотоку, залежить не тільки від дози, але й від *біодоступності*. Остання визначається ступенем всмоктування, а також ступенем елімінації, якій лікарський засіб піддається до надходження в системний кровотік. Крім неповного всмоктування (див. вище), низька біодоступність може бути зумовлена інтенсивним метаболізмом в кишечнику або печінці або екскрецією з жовчю.

Швидкість всмоктування

Швидкість всмоктування, як правило, не впливає на середню концентрацію препарату у сироватці крові в стаціонарному стані, але може істотно позначатися на фармакологічних ефектах. Якщо препарат надходить у системний кровотік швидко (наприклад при внутрішньовенному струминному введенні) і спочатку розподіляється в невеликому об'ємі, концентрація його в сироватці крові може бути досить високою. У міру розподілу препарату в органах і тканинах, що менш інтенсивно кровопостачаються, вона знижується. Якщо препарат надходить у системний кровотік повільніше (наприклад при внутрішньовенній інфузії), його розподіл починається ще до того, як буде введена вся доза. Тому максимальна концентрація в сироватці крові нижче і досягається пізніше. Препарати тривалої дії забезпечують повільне, рівномірне всмоктування лікарських засобів, знижуючи коливання концентрації препарату в сироватці крові в період між введеннями. Швидкість розподілу лікарської речовини в різні тканини-мішені може бути різною, тому при зміні швидкості введення вираженість терапевтичних ефектів і побічних реакцій може тимчасово змінюватися.

Підбір і корекція дози

Терапевтичний ефект при одноразовому введенні препарату проявляється через деякий час після введення, поступово досягається максимуму, потім слабшає та зникає. Його динаміка відповідає концентрації препарату в сироватці крові, що визначається його фармакологічними особливостями (всмоктування, розподіл, елімінація). Терапевтичний ефект з'являється при досягненні терапевтичної концентрації і зростає у міру її підвищення. Тривалість ефекту залежить від часу, протягом якого концентрація препарату в сироватці крові перевищує терапевтичну. Аналогічно побічні реакції залежать від токсичної концентрації препарату. У діапазоні між цими концентраціями (*терапевтичний діапазон*) лікарський засіб ефективний, але не зумовлює побічні реакції. При багаторазовому введенні препарату дозу та інтервал між введеннями підбирають таким чином, щоб досягти максимального терапевтичного ефекту при мінімальній побічній дії. Нижньою границею терапевтичного діапазону, як правило, вважають концентрацію препарату в сироватці крові, при якій терапевтичний ефект становить приблизно половину максимального. Верхня границя відповідає концентрації, при якій побічні реакції виникають не більш ніж у 5–10% хворих. Токсична концентрація деяких лікарських засобів перевищує терапевтичну менше ніж у 2 рази. Слід пам'ятати і про індивідуальні особливості пацієнтів: одні добре переносять концентрацію препарату в сироватці крові, що перевищує токсичну, а у інших виникають виражені побічні реакції, коли концентрація в сироватці крові залишається в межах терапевтичного діапазону.

Якщо фармакологічні ефекти лікарських засобів оцінювати легко (наприклад за зміною АТ або рівня глюкози плазми крові), то дозу можна підбирати методом проб і помилок. Щоб визначити, у яких межах і наскільки часто можна змінювати дозу, застосовують емпіричні правила, що враховують вищенаведені фармакологічні закономірності (наприклад, дозу міняють не більше ніж на 50% і не частіше ніж через 3–4 $T_{½}$). Якщо дозозалежної токсичності немає, для забезпечення максимальної ефективності та збільшення часу дії препарату можна застосовувати його в дозі, що значно перевищує середню терапевтичну. Так, наприклад, застосовують і більшість блокаторів β-адренорецепторів.

Якщо фармакологічні ефекти оцінити важко, лікарський засіб має вузький терапевтичний діапазон, високий ризик побічних реакцій при неефективності лікування або препарат застосовують з профілактичною метою, дозу змінюють незначно, ретельно спостерігаючи хворих для виявлення побічних реакцій. Так чи інакше середня концентрація лікарського засобу в стаціонарному стані повинна перебувати в межах *терапевтичного діапазону*. У більшості випадків визначати

фактичну концентрацію препарату в сироватці крові немає необхідності: досить лише знати, як вона залежить від дози та частоти введення. Проте для невеликої кількості препаратів терапевтична концентрація відрізняється від токсичної всього в 2–3 рази (дигоксин, теофілін, лідокаїн, аміноглікозиди, циклоспорини, протисудомні засоби) у стаціонарному стані, в якій він ефективний, але зумовлює мінімум побічних реакцій. Потім визначають фактичну концентрацію препарату і при необхідності коригують дозу так, щоб фактична концентрація була максимально наближена до необхідної.

Підтримувальна доза

У більшості випадків лікарські засоби вводять дробно або у вигляді інфузії так, щоб стаціонарна концентрація перебувала в межах терапевтичного діапазону. У стаціонарному стані швидкість надходження препарату дорівнює швидкості його елімінації. Підставивши у рівняння необхідну концентрацію препарату в сироватці крові, одержимо:

$$\textit{Швидкість надходження} = C_{середн} \cdot Cl / F, \quad (1.9)$$

де F — біодоступність.

Знаючи необхідну сироваткову концентрацію препарату, його кліренс і біодоступність, можна розрахувати дозу і частоту введення.

Дозу і частоту прийому (тобто швидкість надходження препарату) можна розрахувати на підставі рівняння 1.9. Біодоступність дигоксину дорівнює 0,7.

Швидкість надходження $= C_{середн} \cdot Cl / F =$ *1,5 нг/мл · 1,6/ 0,7 мл/хв/кг = 3,43 нг/кг/хв = 236 нг/хв=236·60·24/1000 мкг/добу=340 мкг/добу= 0,34 мг/добу.*

На практиці дозу заокруглюють до найближчої стандартної, наприклад до 375 мкг/добу або до 0,25 мг/добу. У першому випадку середня концентрація в плазмі крові в стаціонарному стані складе 1,5 · 375/340 = 1,65 нг/мл, у другому — 1,5 · 250/340 = 1,1 нг/мл.

Інтервал між введеннями

Бажано, щоб у проміжку між введеннями не було різких коливань концентрації препарату в сироватці крові. Якби всмоктування і розподіл препарату відбувалися миттєво, розмах цих коливань залежав би тільки від $T_{½}$. Якщо інтервал між введеннями дорівнює $T_{½}$, мінімальна та максимальна концентрація відрізняються в 2 рази, що цілком припустимо.

При досить широкому терапевтичному діапазоні лікарського засобу, тобто в концентраціях, що значно перевищують терапевтичну, він переноситься добре, можна призначати максимальні дози. У цьому випадку інтервал між введеннями може бути набагато більшим $T_{½}$, що дуже зручно для хворого.

Для лікарського засобу з вузьким терапевтичним діапазоном нерідко доводиться визначати максимальну і мінімальну концентрації препарату в сироватці крові. Мінімальну концентрацію в стаціонарному стані ($C_{мін}$) дигоксину розраховують за наступним рівнянням:

$$C_{мін} = (F \cdot Доза / V_p) / 1\text{-}e^{-kT} \cdot e^{-kT}, \quad (1.10)$$

де $k = 0{,}693 / T_{½}$, а T — інтервал між введеннями. Величина e^{-kT} представляє собою частку попередньої дози, що залишилася в організмі до моменту введення наступної дози (з урахуванням біодоступності).

Насичувальну дозу, можна приймати всередину або вводити внутрішньовенно. Щоб знизити ризик побічних реакцій, її приймають дробно. Спочатку вводять 0,5 мг, через 6–8 год — ще 0,25 мг, ретельно спостерігаючи хворого. Останні 0,25 мг при необхідності теж можна розділити на 2 дози по 0,125 мг і вводити з інтервалом 6–8 год, особливо якщо на прийом дигоксину у підтримувальній дозі планується перейти протягом 24 год з моменту початку лікування.

Індивідуальний підбір дози

Схему лікування визначають на підставі закономірностей всмоктування, розподілу та елімінації препарату і фармакокінетичних параметрів (F, Cl, V_p і $T_{½}$). Схеми, що рекомендують, зазвичай розраховані на «середнього» хворого. Для багатьох лікарських засобів стандартне відхилення таких параметрів, як F, Cl і V_p, становить відповідно 20; 50 і 30%. Іншими словами, у 95% випадків концентрація препарату в сироватці крові в стаціонарному стані перебуває в межах від 35 до 270% необхідної, що неприйнятно для препаратів з вузьким терапевтичним діапазоном. Тому індивідуальний підбір дози і частоти введення — найважливіша умова ефективності лікування. Ґрунтуючись на вищеописаних фармакологічних закономірностях, схему лікування підбирають таким чином, щоб забезпечити необхідний терапевтичний ефект і звести до мінімуму ризик побічних реакцій. По можливості визначають концентрацію лікарських засобів у сироватці крові. На підставі отриманих даних за спеціальними методиками коригують дозу препаратів з вузьким терапевтичним діапазоном (наприклад серцевих глікозидів, антиаритмічних засобів, дифеніну, теофіліну).

Кількісні та якісні методи фармакокінетики складні і мають високу вартість для звичайного застосування, що до того ж у багатьох випадках не виправдано, тому що існують відпрацьовані схеми дозування лікарських засобів та їх корекції з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнтів. Проте в деяких випадках необхідне проведення терапевтичного лікарського моніторингу, що обов'язково в наступних ситуаціях, до яких в першу чергу належать (Білоусов Ю.Б., Гуревич К.Г., 2005):

1. Значна індивідуальна варіація фармакокінетичних параметрів препаратів. Наприклад, відомі випадки, коли лікувальний ефект досягався при мінімальній терапевтичній концентрації препарату в плазмі крові. Так, гострі гепатотоксичні ефекти в результаті застосування парацетамолу були відзначені при концентрації в плазмі крові відповідно до терапевтичного коридору, а інші фактори, які могли б призвести до подібного ускладнення (наприклад алкоголізм), були виключені.

2. Особливості фармакокінетики у дітей та осіб похилого віку. У перших відзначають суттєві варіації в розвитку систем метаболізму та екскреції лікарської речовини. Практично у всіх осіб похилого віку виявляють захворювання, що змінюють фармакокінетичні параметри відомих лікарських препаратів або потребують комплексної терапії, при якій можуть виникнути непередбачені лікарські взаємодії. Крім того, з віком навіть у осіб без захворювання нирок визначається зниження ниркового кліренсу креатиніну, що зумовлює зниження ефективності системи елімінації лікарських засобів.

3. Вузький терапевтичний діапазон лікарського препарату, висока ймовірність розвитку побічних реакцій навіть при використанні мінімальних терапевтичних концентрацій лікарської речовини.

4. Період вагітності, годування грудьми та інші стани, при яких необхідно повністю виключити ризик розвитку побічних реакцій лікарської терапії, або ситуації, при яких істотно змінюються фармакокінетичні параметри препаратів.

5. Нелінійна фармакокінетика препаратів, коли немає чіткого зв'язку між концентрацією лікарської речовини в крові і терапевтичним ефектом. При цьому зазвичай припускається, що розвиток побічних реакцій пов'язаний зі зміною концентрації лікарської речовини в плазмі крові або ефекторній тканині.

6. Захворювання, що змінюють фармакокінетичні параметри лікарських препаратів: СН, печінкова і ниркова недостатність, захворювання ШКТ.

7. Необхідність проведення комплексного лікування, непередбачуваність ефектів поєднаної фармакотерапії. При цьому слід враховувати прийом пацієнтом безрецептурних препаратів, рослинних компонентів, а також характер харчування. Зазвичай терапевтичний лікарський моніторинг необхідний при одночасному застосуванні 5 лікарських засобів, включаючи лікарські форми для місцевого застосування, вітамінні засоби, гормональні контрацептиви, засоби народної медицини, гомеопатичні субстанції і т.п. Проте при призначенні сильнодіючих або препаратів, що мають однакові системи метаболізму, або при всіх зазначених у п. 1–6 випадках терапевтичний лікарський моніторинг може знадобитися вже при застосуванні ⩾2 лікарських засобів.

МЕХАНІЗМИ ДІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Фармакодинаміка

Клінічна фармакодинаміка — розділ, який вивчає сукупність ефектів лікарських засобів на організм, тобто описує різноманітні біологічні ефекти, що виникають під впливом на організм лікарських засобів, а також які пов'язані з механізмами та локалізацією їх дії. Вона вивчає механізм дії лікарських засобів, а також їх біохімічні та фізіологічні ефекти. У її завдання входить опис хімічних і фізичних взаємодій між препаратом і клітиною-мішенню, а також повного спектра та вираженості його фармакологічних ефектів. Знання фармакодинамічних закономірностей дозволяє правильно підібрати медикаментозне лікування. Фармакодинамічні дослідження забезпечують більш глибоке розуміння регуляції біохімічних і фізіологічних процесів в організмі (Катцунг Б.Г., 1998; Лоуренс Д.Р. і співавт., 2002).

Дія більшості лікарських засобів опосередкована їх зв'язуванням з макромолекулами організму. Зміна функціонального стану цих макромолекул у свою чергу запускає ланцюг біохімічних і фізіологічних реакцій, які перетворюються у фармакологічний ефект. Макромолекули, з якими взаємодіють хімічні речовини, називаються рецепторами. Таким чином, будь-які функціонально активні макромолекули можуть бути рецепторами для лікарських засобів. З цього ствердження випливає кілька важливих наслідків. По-перше, за допомогою лікарських засобів можна змінювати швидкість будь-якого фізіологічного процесу в організмі. По-друге, лікарські засоби лише змінюють природні фізіологічні функції клітини, не надаючи їй нових властивостей.

Рецептори

Більшість рецепторів являють собою білки. Це рецептори гормонів, факторів росту, медіаторів, білки, що беруть участь у найважливіших метаболічних і регуляторних реакціях (дигідрофолатредуктаза, ацетилхолінестераза), транспортні білки (Na^+/K^+-АТФаза), структурні білки (тубулін). У ролі рецепторів можуть виступати і клітинні компоненти іншої хімічної природи, наприклад нуклеїнові кислоти, з якими взаємодіють протипухлинні засоби.

Фармакологічне значення мають рецептори ендогенних регуляторних факторів — гормонів, медіаторів і т.п. Ці рецептори є мішенями для багатьох лікарських засобів, що зазвичай діють вибірково завдяки високій специфічності рецепторів по відношенню до ендогенних лігандів. Лікарські засоби, які при зв'язуванні з рецептором відтворюють фізіологічний ефект ендогенного ліганду, називаються *агоністами*, або *стимуляторами*. Препарати, які не викликають такого ефекту, але перешкоджають зв'язуванню ендогенних лігандів, називають *антагоністами*, або *блокаторами*. Речовини, ефект яких менш виражений, ніж ефект агоністів, називають *частковими агоністами*. Препарати, що стабілізують рецептор у неактивованій конформації, належать до *зворотних агоністів*.

Структурно-функціональна залежність

Хімічна структура препарату досить жорстко визначає його спорідненість з рецепторами та внутрішню активність. Незначна зміна хімічної будови може істотно позначитися на фармакологічних властивостях.

На цьому у значному ступені ґрунтується синтез нових лікарських засобів. Оскільки хімічна модифікація не обов'язково відображається на всіх фармакологічних властивостях однаково, можна поліпшити ефективність і безпеку препарату, підвищити його вибірковість, вдосконалити фармакокінетичні характеристики. Наприклад, багато антагоністів гормонів і медіаторів, що застосовуються в клініці, синтезовані шляхом хімічної модифікації ендогенних речовин.

Точки прикладення лікарських засобів

Оскільки дія лікарських засобів опосередкована рецепторами, точка прикладення препарату визначається не тільки особливостями його розподілу, але й локалізацією рецепторів, а фармакологічні ефекти залежать від функціональної значимості цих рецепторів. Фармакологічні ефекти лікарських засобів, чиї рецептори поширені в багатьох органах і тканинах, різноманітні. Якщо ці рецептори виконують життєво важливу для клітин функцію, застосовувати препарат з терапевтичною метою не тільки важко, але й небезпечно. Проте подібні препарати можуть мати велике клінічне значення. Так, серцеві глікозиди, що широко застосовуються при СН, змінюють транспорт іонів через клітинну мембрану, від якого залежить життєдіяльність клітини. Вони мають вузький терапевтичний діапазон і дуже токсичні. Іншим прикладом можуть бути протипухлинні засоби. Якщо ж рецептори, з якими взаємодіє препарат, є лише на декількох типах диференційованих клітин, його дія більш вибіркова. У цих лікарських засобів побічних реакцій може бути менше, проте ці засоби можуть виявитися токсичними, якщо їх рецептори виконують життєво важливу функцію. Подібним чином діють деякі біологічні отрути (ботулотоксин та ін.). Крім того, навіть якщо прямий фармакологічний ефект вибірковий, його наслідки можуть виявитися більш різноманітними.

Рецептори ендогенних регуляторних факторів

Терміном *рецептор* позначають будь-який макромолекулярний компонент клітини, з яким зв'язується лікарський засіб. Один з найбільш важливих рецепторів лікарських засобів — клітинні білки, які є рецепторами для ендогенних регуляторних факторів — гормонів, факторів росту, медіаторів. Зв'язуючись з ендогенним лігандом, рецептори передають сигнал, що надходить від нього всередину клітини-мішені.

Від рецептора сигнал надходить до клітинних мішеней *(ефекторних білків)* безпосередньо або через проміжні сигнальні молекули — білки-перетворювачі. Рецептор, білки-перетворювачі та ефекторні білки утворюють *рецепторно-ефекторну систему*. Найближчий у ланцюзі передачі сигналу ефекторний білок часто являє собою не кінцевий ефектор (що безпосередньо впливає на клітинні функції), а фермент або транспортний білок, що бере участь в утворенні, транспорті або інактивації *другого посередника* — іона або невеликої молекули. Другий посередник у свою чергу переносить інформацію до різноманітних внутрішньоклітинних мішеней, забезпечуючи їхню одночасну реакцію на сигнал від одного рецептора.

Рецептори, білки-перетворювачі та ефекторні білки не тільки передають інформацію. Вони також координують сигнали, що надходять від різних лігандів, з одного боку, і всі ці сигнали з метаболічними процесами в клітині — з іншого.

Діючи як каталізатори, рецептори посилюють біологічний сигнал. Завдяки цій важливій властивості вони є чудовими мішенями для лікарських засобів. Утім, посилювачами сигналу служать не тільки ре-

цептори з ферментативною активністю, а всі відомі рецептори. Справді, при зв'язуванні однієї молекули ліганду з рецептором, сполученим з іонним каналом, через останній проходить безліч іонів. Те ж саме справедливо і по відношенню до рецепторів стероїдних гормонів: одна молекула гормону запускає транскрипцію багатьох копій мРНК, на основі яких синтезуються численні молекули білка.

Залежно від структури і механізму дії рецептори біологічно активних речовин поділяють на кілька класів. Кількість цих класів невелика.

Рецептори з ферментативною активністю

Найбільша група рецепторів, що мають ферментативну активність, — це мембранні рецептори *з власною протеїнкіназною активністю*. Вони фосфорилюють різноманітні ефекторні білки, розміщені з внутрішньої сторони клітинної мембрани. У результаті змінюється функція цих білків або їх взаємодія з іншими білками.

Існує ще один клас рецепторів з протеїнкіназною активністю — це рецептори, спряжені з протеїнкіназами. Вони позбавлені внутрішньоклітинного каталітичного домену, але при взаємодії з агоністом зв'язують або активують на внутрішній поверхні мембрани внутрішньоклітинні протеїнкінази. Саме такі рецептори нейротрофічних факторів і антигенрозпізнавальні рецептори Т- і В-лімфоцитів, що складаються з декількох субодиниць. Останні взаємодіють також з фосфотирозинфосфатами. Функція інших рецепторів, що не мають внутрішньоклітинного ефекторного домену, можливо, опосередкована якимись іншими ефекторними білками.

Подібну структуру мають і інші рецептори з власною ферментативною активністю. До них належать, наприклад, рецептори з власною фосфотирозинфосфатазною активністю: їх позаклітинний домен схожий за амінокислотною послідовністю на молекули адгезії. Для багатьох рецепторів з власною фосфотирозинфосфатазною активністю ендогенні ліганди не відомі. Проте, за даними генетичних і біохімічних досліджень, проведених на різних типах клітин, ферментативна активність цих рецепторів відіграє важливу роль. Внутрішньоклітинний домен рецепторів передсердного натрійуретичного гормону, інших НУП, а також рецепторів гуаніліну має власну гуанілатциклазну активність і синтезує цГМФ, що виступає в ролі другого посередника. Можливо, існують й інші рецептори з власною ферментативною активністю.

Рецептори, сполучені з іонними каналами

Рецептори деяких медіаторів безпосередньо пов'язані з іонними каналами, які при взаємодії з лігандом вибірково пропускають через клітинну мембрану ті або інші іони (хемочутливі канали, іонотропні рецептори-канали, іонотропні рецептори).

Рецептори, сполучені з G-білками

Це досить великий клас рецепторів, які взаємодіють з ефекторами через G-білки (білки, що використовують заміну гуанін дифосфата на гуанін трифосфат. До нього належать рецептори багатьох біогенних амінів, ліпідних сигнальних молекул (зокрема ейкозаноїдів), різноманітних пептидних і білкових лігандів. У якості ефекторів виступають ферменти (аденілатциклаза, фосфоліпаза С) і калієві та кальцієві мембранні канали. Велика кількість і важлива фізіологічна роль рецепторів, сполучених з G-білками, робить їх чудовими мішенями для лікарських засобів: на ці рецептори діє приблизно половина всіх лікарських препаратів, що призначаються (крім антибіотиків).

Клітина може нести на своїй поверхні до 20 рецепторів, кожний з яких вибірково взаємодіє з одним або декількома типами G-білків (у різних типів α-субодиниці відрізняються). α-Субодиниця здатна взаємодіяти з одним або декількома ефекторними білками, що дозволяє узгоджувати сигнали від рецепторів різних лігандів за допомогою одного G-білка. З іншого боку, один рецептор може запускати кілька механізмів внутрішньоклітинної передачі сигналу, активуючи кілька типів G-білків, і впливати на різні ефекторні білки через ту саму α-субодиницю. Настільки складна система дивергенції та конвергенції сигналів забезпечує гнучку регуляцію клітинних функцій (Ross, 1992).

Внутрішньоклітинні рецептори

Рецептори стероїдних і тиреоїдних гормонів, кальцитріолу і ретиноїдів являють собою розчинні внутрішньоклітинні ДНК-зв'язувальні білки, що регулюють транскрипцію певних генів (Mangelsdorf et al., 1994). Ці рецептори належать до суперсімейства ліганд-чутливих регуляторів транскрипції. Функція факторів транскрипції регулюється за допомогою фосфорилування, взаємодії з клітинними білками, метаболітами та іншими регуляторними компонентами клітини.

Системи других посередників

цАМФ. В інтеграції зовнішніх сигналів беруть участь також системи других посередників. Хоча рецепторів і білкових сигнальних молекул відомо набагато більше, ніж других посередників, останні задіяні у багатьох шляхах внутрішньоклітинної передачі сигналу. До найбільш вивчених других посередників належать цАМФ, цГМФ, Ca^{2+}, $ІФ_3$ (іно-

зитол трифосфат), ДАГ (діацилгліцерол), NO. Ця група різнорідних з'єднань постійно поповнюється. Другі посередники взаємодіють прямо (змінюючи метаболізм один одного) або опосередковано (впливаючи на одні й ті ж самі внутрішньоклітинні мішені). Функцію других посередників, а також регуляцію їх утворення (або вивільнення), розщеплення і виведення з клітини зручно розглядати на прикладі цАМФ. Цей другий посередник синтезується під дією аденілатциклази при активації багатьох рецепторів, сполучених з G-білками. G_s-білок активує аденілатциклазу, G_i-білок — інгібує.

Існує не менше 10 тканинноспецифічних ізоформ аденілатциклази, що відрізняються за механізмами регуляції активності.

Як правило, цАМФ активує протеїнкінази А (цАМФ-залежні протеїнкінази) — невелику групу споріднених білків. Ці протеїнкінази в свою чергу фосфорилюють не тільки кінцеві внутрішньоклітинні мішені (ферменти, транспортні білки), але й інші протеїнкінази та інші регуляторні білки. До останніх належать, наприклад, фактори транскрипції. Вони відповідають за опосередковану цАМФ регуляцію транскрипції генів, забезпечуючи відстрочену клітинну реакцію на сигнал. Крім активації протеїнкіназ цАМФ впливає безпосередньо на мембранні катіонні канали, що відіграють важливу роль, зокрема, у функціонуванні нейронів. Таким чином, сигнал від цАМФ викликає ланцюг біохімічних змін у клітині-мішені.

Кальцій. Ще один добре вивчений другий посередник — внутрішньоклітинний Ca^{2+}. Іони Ca^{2+} потрапляють у цитоплазму різними шляхами: по мембранним каналам (залежний від G-білків, потенціалзалежний, регульований K^+ або самим Ca^{2+}), а також по каналам, що розміщені в особливих ділянках ендоплазматичного ретикулума і відкриваються під дією $ІФ_3$, а в скелетних м'язах — у результаті деполяризації мембрани. Видалення кальцію із цитоплазми відбувається двома шляхами: він поглинається ендоплазматичним ретикулумом або виводиться з клітини. Ca^{2+} передає сигнали набагато більшій кількості білків, ніж цАМФ, — ферментам, що беруть участь у клітинному метаболізмі, протеїнкіназам, білкам, що зв'язують кальцій. Останні взаємодіють з іншими кінцевими та проміжними ефекторами.

Регуляція рецепторів

Рецептори не тільки управляють фізіологічними та біохімічними функціями, але й самі є об'єктами регуляції. Ця регуляція здійснюється на рівні синтезу й розпаду їхніх макромолекул, за допомогою утворення ковалентного зв'язку з іншими молекулами, взаємодії з регуляторними білками, переміщення рецептора. Регуляції піддаються також білки-перетворювачі та ефекторні білки. Регулюючі сигнали можуть надходити від шляхів внутрішньоклітинної передачі, що активуються при стимуляції самого рецептора (за механізмом зворотного зв'язку), а також від інших рецепторів (прямо або опосередковано).

Тривала стимуляція рецепторів лікарських засобів зазвичай призводить до зниження реакції на нього — в тій же концентрації препарат викликає менш виражений ефект. Це явище, назване *десенситизацією, рефрактерністю, звиканням*, відіграє важливу роль у клінічній практиці: наприклад, при тривалому застосуванні β-адреноміметиків для лікування пацієнтів з БА вираженість реакції на ці препарати зменшується.

Гомологічна десенситизація стосується тільки стимульованих рецепторів і специфічна щодо ліганду. При *гетерологічній десенситизації* зменшується вираженість реакції на інші ліганди, рецептори яких діють тим же шляхом внутрішньоклітинної передачі сигналу. У першому випадку негативний зворотний зв'язок забезпечується впливом на сам рецептор (фосфорилування, протеоліз, зниження синтезу), у другому випадку крім рецептора вона може торкатися й інших білків, що беруть участь у внутрішньоклітинній передачі сигналу.

Напроти, якщо протягом тривалого часу рецептори не стимулюються, їх чутливість до агоністів зростає (наприклад, при тривалому лікуванні β-адреноблокатором пропранололом підвищується чутливість β-адренорецепторів до β-адреностимуляторів).

Захворювання, зумовлені порушенням функції рецепторів

Крім індивідуальної різниці у чутливості до лікарських засобів існують захворювання, зумовлені порушенням функції тих або інших компонентів механізму внутрішньоклітинної передачі сигналу від рецептора до ефектора. При випадінні функції високоспеціалізованих рецепторів фенотипічні прояви захворювання можуть бути обмеженими (наприклад, при тестикулярній фемінізації, пов'язаній з генетично зумовленою відсутністю або структурними дефектами андрогенних рецепторів). Якщо порушено більш універсальний механізм внутрішньоклітинної передачі сигналу, симптоми хвороби більш різноманітні, як, наприклад, при міастенії і деяких формах інсулінорезистентного цукрового діабету, викликаних відповідно аутоімунними порушеннями функції N-холінорецепторів і рецепто-

рів інсуліну. Дефекти будь-якого компонента, що приймає участь у передачі сигналу від багатьох рецепторів, призводять до множинних ендокринних порушень. Прикладом може бути гетерозиготна форма дефіциту білка G_s, що активує аденилатциклазу у всіх клітинах (Spiegel and Weinstein, 1995). Гомозиготна форма дефіциту цього білка, вірогідно, призводить до смерті.

Порушення в структурі або локалізації рецепторів можуть проявитися ослабленою або посиленою реакцією на лікарський засіб, а також іншими небажаними ефектами.

Мутації, що кодують рецептори генів, здатні змінювати як реакцію на одноразове застосування препарату, так і ефективність тривалого лікування. Наприклад, дефект β-адренорецепторів, які відповідальні за розслаблення гладких м'язів бронхів і регулюють опір дихальних шляхів, посилює зниження чутливості цих рецепторів до β-адреностимуляторів при тривалому лікуванні пацієнтів із БА. По мірі виявлення мутацій, відповідальних за порушення функції рецепторів, і клонування відповідних генів з'явиться можливість розробити методи лікування таких захворювань.

Класифікація рецепторів

Традиційно рецептори лікарських засобів виявляли і класифікували на підставі ефектів та відносної активності діючих на ці рецептори вибіркових агоністів (стимуляторів) і антагоністів (блокаторів). Наприклад, ефекти ацетилхоліну, які відтворюються при взаємодії з холінорецепторами алкалоїду мускарину і блокуються атропіном, називають *мускариновими ефектами*, а ефекти, які відтворюються при взаємодії з холінорецепторами нікотину, — *нікотиновими ефектами*. Рецептори, які опосередковують дію мускарину і нікотину, отримали назву відповідно *М- і N-холінорецепторів*. Хоча подібна класифікація зазвичай не відображає механізм дії лікарських засобів, вона зручна для систематизації їхніх ефектів. Дійсно, ствердження, що лікарський засіб стимулює рецептори певного типу, одночасно визначає спектр ефектів цього препарату і речовин, що посилюють або послаблюють ці ефекти. Проте правочинність таких тверджень може змінюватися з виявленням нових типів і підтипів рецепторів, відкриттям додаткових механізмів дії лікарських засобів або раніше невідомих побічних ефектів.

Підтипи рецепторів

З появою все більш різноманітних високовибірних лікарських засобів стало зрозуміло, що раніше відомі типи рецепторів діляться на безліч підтипів. Суттєвою допомогою у вивченні нових підтипів рецепторів стали методи молекулярного клонування, а отримання рекомбінантних рецепторів полегшило створення вибірково діючих на ці рецептори лікарських засобів. Різні, але споріднені підтипи рецепторів часто (хоча й не завжди) взаємодіють з різними агоністами та антагоністами. Рецептори, для яких виборчих агоністів та антагоністів не виявлено, зазвичай належать не до окремого *підтипу*, а до *ізоформ* того самого рецептора. Окремі підтипи можуть відрізнятися і за механізмами внутрішньоклітинної передачі сигналу. M_1- і M_3-холінорецептори, наприклад, діють через білок G_q, що активує фосфоліпазу С, опосередковано викликає викид Ca^{2+} із внутрішньоклітинних депо, а M_2- і M_4-холінорецептори — через білок G_i, що інгібує аденілатциклазу. Разом з тим розподіл рецепторів на типи й підтипи найчастіше визначається не механізмом дії, а випадковим вибором або базується на сталих уявленнях. Так, α_1-, α_2- і β-адренорецептори відрізняються за реакцією на лікарські засоби і за механізмом передачі сигналу (активують відповідно білки G_i, G_q і G_s), хоча α- і β-адренорецептори належать до різних типів, а α_1- і α_2-адренорецептори — до різних підтипів усередині одного типу. Ізоформи α_1-адренорецепторів — α_{1A}, α_{1B} і α_{1D} мало відрізняються за своїми біохімічними властивостями; те ж саме характерно і для ізоформ різних підтипів β-адренорецепторів (β_1, β_2 і β_3).

Різницю між підтипами рецепторів використовують для створення високовибірних лікарських засобів, наприклад препаратів, що проявляють різну дію на ту саму тканину завдяки зв'язуванню з підтипами рецепторів, що відрізняються за механізмами внутрішньоклітинної передачі сигналу. Крім того, лікарські засоби можуть вибірково впливати на певні клітини або тканини, експресуючі рецептори того або іншого підтипу. Чим більша вибірковість лікарських засобів (стосовно певної тканини або по відношенню до певного ефекту), тим більш сприятливе співвідношення його користі і небажаних ефектів.

За допомогою молекулярно-генетичних методів відкриті не тільки різні ізоформи рецепторів, але й гени, що кодують нові, раніше не відомі рецептори. Багато з цих рецепторів вже віднесені до того або іншого відомого класу, а їх функція вивчена за допомогою відповідних лігандів. Проте для деяких рецепторів ліганди дотепер ще не знайдені.

Відкриття безлічі ізоформ того самого рецептора, що кодуються різними генами (особливо якщо ізоформи не відрізняються за механізмом внутрішньоклітинної передачі сигналу і взаємодіють з тими самими ендогенними лігандами),

дозволяє незалежно регулювати експресію рецепторів у різних клітинах відповідно до потреб організму у різні вікові періоди.

Дія лікарських засобів, неопосередкована рецепторами

Не всі лікарські засоби діють через макромолекулярні структури — рецептори. Деякі препарати взаємодіють з невеликими молекулами або іонами, що є присутніми в організмі в нормі або при тому або іншому патологічному стані. Так, антациди нейтралізують соляну кислоту в шлунку. Месна (лікарський засіб, що швидко виділяється нирками і нейтралізує вільні радикали) зв'язується з активними метаболітами деяких протипухлинних засобів, зменшуючи вираженість побічних реакцій з боку сечовивідних шляхів. Ряд біологічно малоактивних речовин (наприклад манітол) можна вводити в кількостях, достатніх для підвищення осмолярності біологічних рідин, і таким чином змінювати розподіл позаклітинної і внутрішньоклітинної рідини. За допомогою цих речовин можна посилити діурез, збільшити ОЦК, усунути набряк головного мозку. Крім того, їх застосовують у якості проносних засобів.

Деякі лікарські засоби можуть вбудовуватися в компоненти клітини і змінювати їх функції завдяки структурній подібності з речовинами, що входять до складу їхніх компонентів. Наприклад, аналоги пуринів і піримідинів вбудовуються в нуклеїнові кислоти та використовуються в якості противірусних і протипухлинних засобів.

Кількісні аспекти взаємодії лікарських засобів з рецепторами

Основи фармакології рецепторів

Фармакологія рецепторів вивчає кількісну сторону дії лікарських засобів на біологічні системи. Різні біологічні системи реагують на той самий препарат по-різному; це стосується і організму людини, з одного боку, і експериментальних фармакологічних моделей — з іншої. У результаті можуть виникнути помилки. Щоб прогнозувати дію лікарських засобів у будь-яких умовах, необхідно розробити стандартну шкалу оцінки фармакологічної активності, яку можна використовувати для будь-якої біологічної системи. У цьому і полягає основне завдання фармакології рецепторів.

Провідним поняттям у фармакології рецепторів служить крива доза — ефект, що описує залежність ефекту лікарських засобів від його концентрації в області рецепторів. Взаємодія лікарських засобів із рецептором включає два компоненти: 1) зв'язування, 2) активацію. Здатність препарату зв'язуватися з рецептором, тобто вступати з ним у хімічну взаємодію, називається *спорідненістю*. Здатність лікарських засобів після утворення комплексу з рецептором викликати його активацію називається *внутрішньою активністю*. Внутрішня активність залежить від хімічної структури препарату.

Окупаційна теорія

Відповідно до цієї класичної теорії взаємодії речовин з рецепторами фармакологічний ефект виникає при зв'язуванні рецептора з лікарським засобом, а утворення комплексу препарат — рецептор відбувається згідно з законом діючих мас. З деякими змінами ця теорія була використана для створення моделі, що описує дію агоністів (Ariëns, 1954; Stephenson, 1956; Furchgott, 1966) і антагоністів (Gaddum, 1937; 1957; Schild, 1957). Стефенсоном було введено також важливе поняття *стимуляції*, що відображає ступінь активації рецепторів під дією того або іншого агоніста.

Критерієм спорідненості лікарського засобу до рецептору служить K_d (константа дисоціації) комплексу препарат — рецептор; частка зайнятих рецепторів залежить від концентрації лікарського засобу та K_d. Константа пропорційності — це внутрішня активність препарату, тобто його здатність викликати фармакологічний ефект. Добуток частки зайнятих рецепторів, внутрішньої активності препарату та загальної кількості рецепторів являють собою величину стимуляції, тобто сигналу, що отримує біологічна система. Цей сигнал запускає ланцюг біохімічних змін, у ході яких він передається кінцевим ефекторним білкам, що генерують відповідну реакцію. Ефект лікарських засобів залежить від частки зайнятих рецепторів і механізмів внутрішньоклітинної передачі сигналу.

Кількісна оцінка взаємодії рецепторів з агоністами

Взаємодію лікарських засобів з біологічними системами можна охарактеризувати двома показниками — активністю та ефективністю. Про ефективність судять за величиною максимального фармакологічного ефекту. Активність препарату залежить від чотирьох параметрів: два з яких характеризують біологічну систему (щільність рецепторів та ефективність механізму посилення сигналу), два інших — взаємодію речовини з рецептором (спорідненість препарату до рецепторів і його внутрішня активність).

Кількісна оцінка взаємодії рецепторів з антагоністами

Як правило, антагоністи так чи інакше блокують рецептори. *Конкурентний антагоніст*

не має внутрішньої активності, але має спорідненість до рецептора і конкурує з агоністом за ділянки зв'язування. Для конкурентних антагоністів характерний паралельний зсув вправо кривої доза — ефект для агоніста; максимальний ефект агоніста не змінюється. Величина цього зсуву залежить від концентрації антагоніста і його спорідненості з рецепторами і, отже, може служити показником спорідненості антагоніста до рецепторів. Слід пам'ятати, що часткові агоністи теж можуть конкурувати з повними агоністами за ділянки зв'язування з рецептором. Але, на відміну від антагоністів, які в достатній концентрації можуть повністю заблокувати дію повних агоністів, часткові агоністи з підвищенням концентрації пригнічують ефект повних агоністів тільки до певного рівня — свого максимального ефекту. Таким чином, часткові агоністи можна застосовувати в тих випадках, коли необхідно послабити стимуляцію рецепторів, повністю не блокуючи їх.

Іноді дисоціація комплексу антагоніст — рецептор відбувається настільки повільно, що зв'язок між ними можна вважати необоротним. При певних концентраціях антагоніста максимальний ефект агоніста зменшується. Такі препарати належать до *неконкурентних антагоністів*. В основі неконкурентного антагонізму можуть лежати й інші молекулярні механізми. Аналогічна картина спостерігається в тому випадку, коли за ділянки зв'язування з рецептором конкурують справді необоротні антагоністи.

Якщо ділянки зв'язування агоніста та антагоніста з рецептором різні, останній теж відносять до неконкурентних антагоністів. Такий антагонізм зумовлений алостеричною взаємодією. *Алостеричні антагоністи* знижують спорідненість рецептора до агоністів. У деяких випадках алостерична взаємодія призводить до посилення дії агоністів, тобто препарати діють як *синергісти*. Синергісти можна використовувати для посилення сигналу від рецепторів і, що особливо важливо, для відновлення опосередкованих ними фізіологічних ефектів у тих випадках, коли зменшена кількість рецепторів (міастенія, хвороба Альцгеймера).

Завдяки молекулярно-генетичним методам, що дозволили посилити експресію рецепторів, виявити та синтезувати дефектні рецептори, постійно активовані внаслідок мутацій, був відкритий новий тип антагоністів — зворотні агоністи. Як згадувалося вище, рецептори можуть спонтанно (під час відсутності ліганду) приймати активовану конформацію і викликати клітинну реакцію. Спостерігати клітинну реакцію під час відсутності агоніста зазвичай не вдається, тому що частка активованих рецепторів конститутивна (не зумовлена зв'язуванням з агоністом), активація рецепторів викличе помітну клітинну реакцію, що не пригнічується при додаванні конкурентного антагоніста. Оскільки зворотні агоністи вибірково зв'язуються з неактивованими рецепторами, зміщуючи рівновагу в бік останніх, вони пригнічують конститутивний сигнал від рецепторів. При відсутності конститутивної активації рецепторів зворотні агоністи поводяться як конкурентні антагоністи. Цим частково можна пояснити, чому зворотний агонізм був відкритий недавно, а деякі препарати, які тепер відносять до зворотних агоністів, колись вважались конкурентними антагоністами.

Розшифровка геному людини дала новий поштовх відкриттю раніше невідомих рецепторів і нових їхніх класів. Разом з колосальними можливостями, що відкрилися завдяки новим методам розробки лікарських засобів (комбінаторна хімія, технології рекомбінантних ДНК), це дозволяє сподіватися на появу величезної різноманітності високовибіркових лікарських засобів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Безюк Н.Н. (2008) Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний в Украине: нереализованные возможности. Здоров'я України, 12(193): 16–17.
2. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. (2005) Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств. Спецвыпуск серии «Рациональная фармакотерапия». Литтерра, Москва, 268 с.
3. Вотчал Б.Е. (1965) Очерки клинической фармакологии. Медицина, Москва, 471 с.
4. Катцунг Б.Г. (1998) Базисная клиническая фармакология. В 2 т. Пер. с англ. Бином-Невский Диалект, Санкт-Петербург, 608 с.
5. Коваленко В.Н., Викторов А.П. (ред.) (2007) Компедиум 2007 – лекарственные препараты. МОРИОН, Киев, 2270 с.
6. Лоуренс Д.Р., Беннет П.Н., Браун М.Дж. (2002) Клиническая фармакология. Пер. с англ. Медицина, Москва, 680 с.
7. Рудык Ю.С. (2008) Антагонисты калльция в свете доказательной медицины. Здоров'я України, 12(193): 23–24.
8. Чазов Е.И., Беленков Ю.Н. (2004) Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Руковод. для практикующих врачей. Литтерра, Москва, 972 с.

ГЛАВА 2 ■ ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ В КАРДІОЛОГІЇ

О.П. Вікторов

ВВЕДЕННЯ 372
Генетичний поліморфізм транспортерів органічних аніонів і побічні реакції
Генетичний поліморфізм молекул-мішеней і небажані ефекти
Вплив лікарських засобів на інтервал Q–T
Генетичний поліморфізм β_2-брадикінінових рецепторів і небажані ефекти
Генетичний поліморфізм іонних каналів і небажані ефекти
ЛІТЕРАТУРА 377

ВВЕДЕННЯ

Різноманітність хімічних сполук, що надходять в організм із навколишнього середовища, стимулювало еволюційний розвиток ферментативних систем метаболізму і детоксикації, зокрема, біологічна доцільність їх розвитку полягає в резистентності та адаптації до змін зовнішнього середовища, у збільшенні тривалості життя, захисту від тератогенних, канцерогенних впливів та індукованих ксенобіотиками хвороб (Яковлева О.А. і співавт., 2000). Результативність систем життєзабезпечення визначається поєднанням двох груп факторів — генетичних і факторів середовища, вони і зумовлюють певні рівні активності ферментативних систем детоксикації. Прогресуюче погіршення екологічної ситуації призводить до розбалансування взаємодії «генотип — середовище» і розвитку клінічних проявів хвороби навіть у гетерозиготних носіїв мутантних алелей, особливо при розповсюджених мультифакторіальних спадкових хворобах. Ці ж закономірності відображаються і на результативності фармакотерапії — як окремого варіанта взаємодії організму і лікарського походження ксенобіотиків.

Розвиток фармакогенетики стимулювали дослідження популяційних особливостей, що визначають профіль лікарської відповіді. Останнє стало найважливішим елементом фармакогенетики, хоча існуючі індивідуальні відмінності асоціюються не тільки з особливостями генетичної схильності етнічних груп населення. Починаючи з середини 70-х років у рамках ВООЗ група відомих вчених (серед них лауреати Нобелівської премії Д. Бове, С. Бергстром і А. Карлссон) розробляла програму з вивчення ефектів лікарських засобів практично у всіх регіонах світу і визначила подібні дослідження як популяційні. Вивчалися і певні нейробіологічні параметри на популяційному рівні.

Аналіз даних про географічний розкид генів і тестування 120 алелей 42 популяцій дозволили сконструювати 9 популяційних кластерів. Найбільші розходження виявлені між африканською та іншими популяціями. Істотні розходження відзначені між популяціями Південно- і Північно-Східної Азії і меншою мірою — між жителями Північно-Східної Азії і Європи. Більшість китайців населяють Північно-Східну Азію, у той час як японці і корейці представляють популяції Південно-Східної Азії, тому реакція японців і корейців на лікарські засоби характеризується певною подібністю. Думають, що великий обсяг інформації про розходження фармакологічної відповіді у представників європейської та азіатської популяцій порівняно з розходженнями між цими етнічними групами та африканцями зумовлений економічними (обмеженість дослідницьких можливостей) і культуральними факторами.

Інтер- та інтраіндивідуальна варіабельність ферментів біотрансформації лікарських засобів визначає розходження у фармакокінетиці і фармакодинаміці, зумовлюючи:

- надмірний терапевтичний ефект — при низькій їх активності (у повільних фенотипів);
- підвищену терапевтичну токсичність у результаті відсутності трансформації (у повільних фенотипів);
- знижений ефект — при високій активності (у швидких фенотипів);
- поява токсичності від метаболічних продуктів, що утворюються на різних, які відрізняються від головного, шляхах метаболізму (Blardi P., 1997).

Незважаючи на велику інформацію останніх років, достовірних методів прогнозування індивідуальної переносимості препарату в лікарській практиці ще немає, хоча визначення фенотипу активності ферменту дозволяє прогнозувати декілька відповідей на лікарські засоби, що застосовуються:

• токсичність лікарського засобу зумовлюється його вихідним, нативним складом при елімінації винятково шляхом дезактивації поліморфним ензимом; ніяких додаткових шляхів («стежок») метаболізму не існує; таким варіантом токсичності може бути накопичення продуктів метаболізму у повільних фенотипів, наприклад ізоніазидні невропатії, індукована пестицидами хвороба Паркінсона;

• при поліморфних шляхах метаболізму можливе зміщення на альтернативний, додатковий шлях з утворенням реактивної проміжної ланки токсичності; вони також виникають у повільних фенотипів із розвитком факторів ризику токсичності, наприклад ізоніазидна гепатотоксичність;

• токсичність провокується реактивним метаболітом, що генерується при дії поліморфного ензиму, тоді швидкі метаболізатори, порівняно з повільними, мають більш високий ризик розвитку інтоксикації або хімічного канцерогенезу (Eichelbaum M. et al., 1992; Kato R., 1995).

Фенотипові відмінності активності ферментів відображають їх молекулярну генетичну варіабельність, що дозволяє, використовуючи генетичні методи аналізу, класифікувати індивідуальні зразки в популяціях на гомозиготні дефіцити — зі зниженою активністю ферментів, тобто повільні метаболізатори; гомозиготні варіанти підвищеної активності — швидкі метаболізатори та гетерозиготні групи індивідів (Brokmuller J., Roots I., 1994).

Таким чином, не викликає сумнівів те, що особливості фармакокінетики процесів лікарських речовин мають особливості, зумовлені генетичною індивідуальністю пацієнтів, їх віком, біологічними ритмами, а також супутніми захворюваннями (Астахова А.В., Лепахин В.К., 2004; Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г., 2005; Вартанян Ф.Г., 2006; Пальцев М.А. и соавт., 2004; 2005; Викторов А.П. и соавт., 2007).

Усі етапи фармакокінетики лікарських засобів, такі як всмоктування, розподіл, метаболізм (біотрансформація) перебувають під контролем відповідних генів (табл. 2.1).

У зв'язку з цим поліморфізм різних генів може впливати на зазначені фармакокінетичні процеси, що ведуть до розвитку побічних реакцій. Як свідчать результати досліджень, проведених за останнє десятиріччя, найбільше клінічне значення має поліморфізм генів, що контролюють синтез і діяльність ферментів метаболізму лікарських засобів, а також транспортних білків — переносників лікарських засобів, що беруть участь у їх всмоктуванні, розподілі та виділенні (Кукес В.Г., 2006).

Таблиця 2.1

Поширеність генотипів «повільних» метаболізаторів по окремим ферментам біотрансформації у різних етнічних групах

Фермент метаболізму	Приклади лікарських засобів — субстратів ферментів метаболізму	Етнічна група	Частота, %
CYP 2D6	Блокатори β-адренорецепторів, антидепресанти, антипсихотичні засоби, анксіолітики	Біле населення США	6
		Афроамериканці	2
		Корінне населення Північної Америки	14
		Араби	1
		Китайці	0,7–1
		Європейці	5–10
		Словаки	4
		Японці	0
		Ганійці	0,7–1
		Нігерійці	0,8–1
		Єгиптяни	1,4
		Гренландці	3,2
		Жителі Гонконгу	20
CYP 2C9	Варфарин, фенітоїн, пероральні гіпоглікемічні засоби (похідні сульфонілсечовини)	Біле населення США	0,06
		Афроамериканці	0,05
		Китайці	0,26
		Європейці	1–3

Генетичний поліморфізм характерний як для генів, що кодують ферменти I фази (ізоферменти цитохрому Р450, дигідропіримідин дегідрогеназа, бутирилхолінестераза, параоксоназа), так і II фази метаболізму (N-ацетилтрансфераза, тіопурин S-метилтрансфераза, епоксид гідролаза). Носійство різних алельних варіантів може призводити до синтезу ферментів зі зміненою активністю, що в свою чергу може бути причиною сповільнення швидкості біотрансформації («повільні» метаболізатори), підвищення концентрації лікарських засобів у плазмі крові та розвитку побічних реакцій.

Так, як приклад слід привести серйозні наслідки біотрансформації гідралазину (ГЗ), вазодилататора, що широко застосовується при АГ, у II фазі визначаються утворенням ацетильованого гідралазину (ац-ГЗ), що спонтанно циклізується у стабільний продукт 3-метил-S-триазоло-[3,4-альфа]-фталазин (Яковлева О.А. и соавт., 2000). До його специфічних побічних реакцій належить індукований вовчакоподібний (гідралазиновий)

синдром. У повільних ацетиляторів більш вірогідний розвиток цієї інтоксикації, ніж у швидких. На моделі бактеріальних культур з різною активністю N-ацетилтрансферази (NAT) підтверджений дозозалежний від ГЗ мутагенез: характер мутації був пов'язаний з G: C до T: A-трансверсії, що зросла до 54% при індукуванні препаратом, порівняно з 25% спонтанних мимовільних мутацій при C: A-трансверсіях нуклеотидів. Навіть субтоксичні дози ГЗ (0,32–1 мм) викликають дозозалежну ДНК-фрагментацію і стимуляцію репаративного синтезу в культурі гепатоцитів у крис і донорів; попереднє введення індометацину з метою пригнічення синтезу простагландинів знижувало вираженість цих ефектів на 13–50% при незміненій активності NAT; застосування препарату в більш низьких дозах — 0,1–0,3 мм вірогідно (в 2,1–2,8 раза) підвищувало частоту мутацій у культурі клітин V79 від 6-тіогуаніну, і навіть одноразова доза 80 мг/кг маси тіла викликала кластогенний ефект у печінці у крис, але не в кістковому мозку. Більш тривалий прийом (протягом 14 днів) ГЗ у дозі 46 мг/кг також збільшував тяжкість ініційованих канцерогеном диетилнітрозаміном порушень з боку печінки. Вплив ГЗ у 25 пацієнтів з АГ проявлявся утворенням у 82% випадків анти-Z-ДНК-антитіл, які були відсутні у пацієнтів такого ж віку в контрольній групі, що припускає можливий механізм формування аутоантитіл при вовчаку, зумовленому ГЗ, і що підтверджено на моделі бактеріальних плазмід, у яких ГЗ змінював конформацію ДНК. Агресивність ГЗ та його залежність від NAT не обмежується тільки цим ферментом, ГЗ здатний модифікувати й інші детоксикаційні групи ферментів: шляхом сумісного застосування методів імуноблотингу та моніторування концентрацій ферментів у печінці та нирках виявлено підвищення до 159% експресії глутатіон-S-трансферази-альфа та білка CYP 2E1 (Яковлева О.А. и соавт., 2000).

Дані про залежність дії лікарських засобів в організмі від рівня активності NAT стосуються й інших груп препаратів. Фармакокінетична оцінка концентрацій прокаїнаміду і його ацетильованого метаболіту у добровольців відповідала бімодальному розподілу на підставі фенотипу NAT: рівень препарату в сироватці крові був вищим у повільних ацетиляторів, а його ацетильована концентрація — нижчою, у швидких фенотипів відзначена зворотна залежність. У рандомізованому перехресному дослідженні, проведеному в Детройті, у добровольців зі швидким фенотипом NAT-концентрації ацетильованого прокаїнаміду аналізували за допомогою імунофлюоресцентного методу і рідинної хроматографії для оцінки його впливу на кінетику ПАБК: за 5 днів введення ПАБК не впливала на кліренс, AUC, екскрецію з сечею і об'єм розподілу препарату, але ПАБК пригнічувала його ацетилування і кліренс у нирках, отже, їх поєднання не може оптимізувати безпеку застосування прокаїнаміду у пацієнтів. На моделях сальмонельозу з різною експресією ферменту NAT доведено прямий зв'язок біоактивації протипухлинного антрацикліну обома ферментами — NAT1 і NAT2: утворення токсичного метаболіту підвищує його генотоксичність і мутагенез, високо корелюючи з активністю NAT2. З огляду на швидке накопичення токсичного активного ацетильованого метаболіту амонафіду у швидких ацетиляторів, необхідно знижувати дозу препарату до 250 мг у швидких і до 375 мг — у повільних ацетиляторів. У 13 дітей з 20 віком 2–12 міс, яких лікували ко-тримоксазолом у дозі 100 мг/кг/добу виникали шкірний висип (в 4 випадках), агранулоцитоз з анемією (5) і ураження печінки (4), але при оцінці сечової екскреції ацетильованого ізоніазиду не виявлена залежність від фенотипу, віку, статі дітей, проте ризик розвитку цих побічних ефектів був значно вищим при мутагенних алелях гена NAT2.

Таким чином, поширеність генотипів «повільних» метаболізаторів значно відрізняється в різних етнічних групах (табл. 2.2). Саме це лежить в основі добре відомого феномену різної частоти побічних реакцій деяких лікарських засобів у представників різних рас, національностей і народностей.

Таблиця 2.2

Поширеність генотипів «повільних» метаболізаторів по окремим ферментам біотрансформації в Росії та у російського населення Естонії

Ферменти метаболізму	Приклади лікарських засобів – субстратів ферментів метаболізму	Популяція (етнічна група), n	Частота, %
CYP 2D6	Блокатори β-адренорецепторів, антидепресанти, антипсихотичні засоби, анксіолітики	Росіяни, Воронеж (290)	5,9
		Росіяни, Естонія (218)	7,8
		Росіяни, Західний Сибір	7
		Ненці, Західний Сибір	3
		Росіяни, Москва (150)	4,2
CYP 2C9	Варфарин, фенітоїн, пероральні гіпоглікемічні засоби (похідні сульфонілсечовини)	Росіяни, Воронеж (290)	5

Генетичний поліморфізм транспортерів органічних аніонів і побічні реакції

На сьогодні відома роль транспортерів органічних аніонів — OAT (organic anion-transporting polypeptides) у фармакокінетиці ряду лікарських засобів, що широко застосовуються: антибактеріальних, противірусних, гіполіпідемічних, а також діуретиків. OAT являють собою поліпептиди, відповідальні за мембранний транспорт ендогенних речовин і ксенобіотиків з різними хімічними властивостями. OAT знаходяться у печінці та нирках, що визначає їх важливе значення для виділення лікарських засобів.

У зв'язку з виявленням генетичного поліморфізму генів OAT активно проводили дослідження з вивчення їх впливу на функціональну активність відповідного транспортера. Так, у роботі, виконаній за участю 120 здорових добровольців, виявлено, що поліморфізм гена OAT3 (транспортери органічних аніонів ниркових канальців) відзначають рідко (<1%). Ген OATP-C (кодуючий поліпептид С, що транспортує органічні аніони) має всього 17 алельних варіантів, деякі з яких широко розповсюджені. Причому, їх розповсюдженість залежить від етнічної приналежності індивідуумів. Так, алель OATP-C*5 виявляють у 14% білих американців і цей алель практично відсутній у японців. Виявлений поліморфізм гена AOT3 вірогідно не впливав на фармакокінетику правастатину. У той же час носійство деяких алельних варіантів гена AOTP-C значною мірою змінювало фармакокінетику деяких лікарських засобів — субстратів цього транспортера. Так, у гетерозигот за OATP-C*15 відзначали достовірне зниження печінкового кліренсу правастатину та збільшення AUC порівняно з особами, що не несуть цього алеля. Але найбільш виражені зміни фармакокінетики правастатину виявлені у гомозигот за OATP-C*15. Ці дані дозволяють припустити, що пацієнтам гетерозиготам або гомозиготам за алелем OATP-C*15 потрібно призначення правастатину в більш низьких дозах, при застосуванні яких швидше за все препарат буде ефективний. При застосуванні правастатину в стандартних дозах ризик розвитку небажаних побічних реакцій у таких пацієнтів буде вищим порівняно з особами, що не несуть алель OATP-C*15.

Генетичний поліморфізм молекул-мішеней і небажані ефекти

Причиною зміни фармакодинаміки лікарських засобів можуть бути мутації генів білків, що є мішенями для лікарських засобів (рецептори, ферменти, іонні канали та ін.).

Вплив лікарських засобів на інтервал *Q–T*

Один із небажаних впливів лікарських речовин на серцево-судинну систему проявляється в подовженні інтервалу *Q–T* на ЕКГ. Подібні зміни супроводжуються підвищеним ризиком аритмії, що пов'язано з порушенням фази реполяризації міокарда. Відповідно до рекомендацій Європейського агентства з оцінки лікарських засобів (EMEA), виділяють наступні величини інтервалів *Q–T*:

- нормальна — <430 мс у чоловіків, <450 мс у жінок;
- погранична — 430–450 мс у чоловіків, 450–470 мс у жінок;
- подовжена — >450 мс у чоловіків, >470 мс у жінок.

Подовження інтервалу *Q–T* на 30–60 мс у відповідь на прийом лікарської речовини повинне викликати настороженість лікаря. Подовження інтервалу *Q–T* більш ніж на 60 мс або за абсолютною величиною >500 мс варто розглядати як абсолютний ризик розвитку загрожуючої життю аритмії *torsades de pointes* (поліморфна форма шлуночкової тахікардії за типом «пірует»).

Слід зазначити, що лікарські речовини можуть і безпосередньо, і опосередковано впливати на величину інтервалу *Q–T*, викликаючи ті або інші порушення в організмі. Розвитку подовження інтервалу *Q–T* сприяють:

- порушення електролітного обміну: гіпокаліємія, гіпомагніємія, гіпокальціємія;
- внутрішньосерцеві порушення: синдром слабкості синусного вузла, AV-блокада;
- порушення білкового обміну: голодування.

Для визначення впливу лікарських речовин на інтервал *Q–T* дослідження слід проводити у той період часу, коли концентрація препарату в плазмі крові максимальна. Так, після внутрішньовенного введення еритроміцину синдром подовженого *Q–T* нівелюється вже через 5 хв після закінчення інфузії.

Подовження інтервалу *Q–T* є специфічним ефектом для антиаритмічних препаратів класів Ia і III. Частота розвитку *torsades de pointes* при їх застосуванні досягає 3–15%. При цьому раптову смерть відзначають приблизно у 31% пацієнтів, які перенесли *torsades de pointes*.

Наприкінці 1980-х років описані випадки розвитку *torsades de pointes* при передозуванні антигістамінними препаратами (терфенадином та астемізолом) у пацієнтів із захворюваннями печінки або у тих, що одночасно застосовували інгібітори цитохрому P450 (ізоформа CYP 3A4): еритроміцин, кларитроміцин, кетоконазол, ітраконазол, хінідин та ін.

Подовження інтервалу $Q–T$ на сьогодні прийнято розглядати як властивість усіх препаратів групи фторхінолонів. Проте в клінічній практиці ця здатність у різних препаратів неоднакова. Найбільш значиме подовження інтервалу $Q–T$ викликають спарфлоксацин і грепафлоксацин. Навпаки, ципрофлоксацин практично не впливає на величину інтервалу.

До інших антибактеріальних засобів, здатних подовжувати інтервал $Q–T$, належать макролідні антибіотики.

Генетичний поліморфізм β_2-брадикінінових рецепторів і небажані ефекти

Сухий кашель є специфічним небажаним ефектом інгібіторів АПФ, що виникають у 10% пацієнтів. Сухий кашель, як припускають, пов'язаний із накопиченням брадикініну в слизовій оболонці трахеї та великих бронхів, що в свою чергу сприяє активації прозапальних пептидів (субстанція Р, фосфоліпаза С або А2, простагландинів, нейропептида Y), а також вивільненням гістаміну. Цей небажаний ефект розвивається частіше у жінок і зникає через кілька днів (максимум 4 тиж) після відміни лікарського засобу. Через β_2-брадикінінові рецептори реалізується більшість запальних ефектів брадикініну і, в тому числі сухий кашель, індукований інгібіторами АПФ. β_2-Брадикінінові рецептори належать до рецепторів, сполучених з G-білками, що складаються з 7 трансмембранних доменів. Є дані про 4 поліморфізми гена β_2-брадикінінових рецепторів: 3 структурних і 1 — у промоторній області. Генетичний поліморфізм у промоторній області — 58 T/C може впливати на частоту виникнення сухого кашлю при застосуванні інгібіторів АПФ. Встановлено, що частота СС-генотипу С-алелі вища у пацієнтів з АГ (СС 18%, ТС 57%, ТТ 25% — у нормотензивних, 28%, 59%,13% — відповідно у гіпертоніків). У той же час генотип ТТ і Т-алель виявляли вірогідно частіше у пацієнтів, у яких з'явився сухий кашель при застосуванні інгібіторів АПФ (СС 3%, ТС 60%, ТТ 37% — у пацієнтів з кашлем, СС 33%, ТС 57%, ТТ 10% — у пацієнтів без кашлю). Частота Т-алелі у пацієнтів із кашлем — 67%, у пацієнтів без кашлю — 38% (ця тенденція була більш виражена у жінок, ніж у чоловіків — 74% проти 37% і 56% проти 41% відповідно) (Mukae S. et al., 2000). I/D поліморфізм АПФ, поліморфізм хімази, а також структурні поліморфізми β_2-брадикінінових рецепторів не впливають на частоту виникнення сухого кашлю при застосуванні інгібіторів АПФ.

Генетичний поліморфізм іонних каналів і небажані ефекти

Ідіопатичний синдром подовженого інтервалу $Q–T$ (LQTS) являє собою моногенне спадкове захворювання, що характеризується наявністю подовженого інтервалу $Q–T$ на ЕКГ і випадками раптової смерті в зв'язку з розвитком поліморфної шлуночкової тахікардії («пірует»). Залежно від наявності або відсутності глухоти і типу спадкування на сьогодні розрізняють дві спадкові форми синдрому подовженого інтервалу $Q–T$: синдром Романо — Уорда і Джервелла — Ланге — Нільсена (Jervell and Lange-Nielsen syndrome — JLNS). Синдром Романо — Уорда не супроводжується порушенням слуху і характеризується аутосомно-домінантним типом наслідування. Для синдрому Джервелла — Ланге — Нільсена характерні наявність двосторонньої нейросенсорної глухоти і аутосомно-рецесивний тип наслідування. Розповсюдженість синдрому Романо — Уорда становить 1:10 000–1:5000. Синдром Джервелла — Ланге — Нільсена відзначають вкрай рідко і точних даних його розповсюдженості в літературі нами не виявлено. Причиною синдрому подовженого інтервалу $Q–T$ є носійство мутацій генів калієвих каналів або інших білків, що регулюють трансмембранні потоки іонів калію і натрію (Geelen J.L. et al., 1998).

Лікарські речовини, зазначені в табл. 2.3, здатні подовжувати $Q–T$-інтервал і таким чином підвищувати ризик виникнення небезпечних для життя аритмій у хворих із синдромом подовженого інтервалу $Q–T$. Проте, очевидно, застосування окремих лікарських засобів особливо небезпечно тільки при певних варіантах синдрому подовженого інтервалу $Q–T$.

Так, встановлено, що застосування у пацієнтів із синдромом подовженого інтервалу $Q–T_{II}$ хінідину, цизаприду вірогідно підвищує ризик виникнення поліморфної шлуночкової тахікардії («пірует»). Підвищений ризик виникнення поліморфної шлуночкової тахікардії у пацієнтів із синдромом подовженого інтервалу $Q–T_{II}$, що приймали терфенадин, цизаприд.

Таким чином, для підвищення безпеки лікарських засобів (див. табл. 2.3) необхідно переконатися у відсутності у хворого синдрому подовженого інтервалу $Q–T$, а ще краще ідентифікувати генетичний варіант цього захворювання. Виходячи з наведених даних, прогрес фармакотерапії як на сьогодні, так і у доступному для огляду майбутньому буде пов'язаний із розвитком біомедичних досліджень. Особливу увагу викликає вивчення різних мутантних генів, що кодують ферменти, які беруть участь у метаболізмі лікарських засобів. Їх правильному ро-

Таблиця 2.3

Лікарські речовини, що здатні впливати на тривалість інтервалу Q–T і викликати розвиток поліморфної форми шлуночкової тахікардії за типом «піруєт»

Клас лікарської речовини	Лікарська речовина
Антиаритмічні препарати класів Ia, Ic і III	Дизопірамід (Ia), прокаїнамід (Ia), флекаїнід (Ic), хінідин (Ia), аміодарон (III), дофетилід (III), ібутилід (III), соталол (III)
Антагоністи кальцію	Бепридил, ісрадипін, нікардипін
Комбінація інгібітору АПФ та діуретика	Моексиприл + гідрохлоротіазид
Антагоністи серотонінових рецепторів	Кетансерин
Гіполіпідемічні засоби	Пробукол
Діуретики	Індапамід
Адреноміметики	Салметерол
Антибактеріальні засоби	Еритроміцин, кларитроміцин, гатифлоксацин, геміфлоксацин, грепафлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, телітроміцин
Комбінація триметоприму і сульфаніламіду	Ко-тримоксазол
Противірусні засоби	Фоскарнет
Протипротозойні засоби	Пентамідін, галофантрин, хінін
Протигрибкові засоби	Ітраконазол, кетоконазол, флуконазол
Антидепресанти	Амітриптилін, дезипрамін, доксепін, флуоксетин, іміпрамін, нортриптилін, пароксетин, сертралін, венлафаксин
Антипсихотичні засоби	Галоперидол, дроперидол, мезоридазин, пімозид, рисперидон, тіоридазин, хлорпромазин
Протисудомні засоби	Фелбамат, фосфенітоїн
Препарати для лікування мігрені	Наратриптан, суматриптан, золмітриптан
Засоби для наркозу	Енфлуран, ізофлуран, галотан
Опіати	Левометадон
Міорелаксанти	Тизанідин
Антигістамінні засоби	Терфенадин, астемізол, дифенгідрамін, клемастин
Прокінетики	Цизаприд
Імуносупресанти	Такролімус
Протипухлинні засоби	Тамоксифен
Аналог соматостатину	Октреотид

зумінню будуть сприяти розробка та впровадження методів молекулярної діагностики, розвиток фармакогеноміки, вивчення біологічних факторів та факторів середовища, що впливають на взаємодії лікарського препарату з організмом. Все це повинне стимулювати створення більш ефективних лікарських засобів, для застосування в лікувальній практиці з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта, а також оптимізувати фармакотерапію, сприяючи її ефективності та безпеці.

Серед безлічі факторів, що впливають на індивідуальні фармакодинамічні та фармакокінетичні характеристики лікарських засобів, вікові особливості організму відіграють провідну роль, деякі сторони яких будуть висвітлені в наступних главах цієї секції дійсної настанови.

ЛІТЕРАТУРА

1. Багутина А.М., Зыкова А.А., Остроумова О.Д. (2003) Лекарственное взаимодействие: существуют ли «идеальные» лекарственные препараты для использования в условиях полипрагмазии РМЖ. Клин. фармакология, 2 ноября 2003, 11(21): 1152–1157 (http://www/rmj.ru/articles 776/htm).
2. Безруков В., Купраш Л. (2005) Геріатричні аспекти медикаментозної терапії. Вісн. фармакології та фармації, 12: 23–27.
3. Броуэр Луи (2002) Фармацевтическая и продовольственная мафия. Пер. с франц., Киев (http://siliconov.mail15.com/).
4. Гаджиалиева М.М., Ключников С.О. (2006) Опыт применения растительного препарата Канефрон® Н у детей дошкольного возраста. Качество жизни. Медицина. Болезни почек, 4 (http://www.pro-medicina.ru/m&page jornal&id articl 265).
5. Зюзенков М.В., Лемешев А.Ф. (2004) Особенности фармакотерапии лиц старших возрастных групп (http://www.bsmu.by/bmm/01/2004/8/html).
6. Лазебник Л.Б. (2005) Старение и полиморбидность. Consilium medicum. Журн. доказательной медицины для практикующих врачей, 07 (12) (http://www.consilium-medicum./com./media/consilium/05 12/993.shtml).
7. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н. (2003) Возраст и клинические проявления болезней. Мед. сестра, 6: 2–6.
8. Лазебник Л.Б., Михеева О.М., Петраков А.В. и др. (2005) Особенности фармакокинетики и фармакодинамики антигипертензивных препаратов при патологии. Проблемы старения и долголетия, 14, прилож. IV Нац. конгрес геронтологів та геріатрів України, Тез. доп., Київ, 11–13 жовтня 2005, 231, с. 153.
9. Селезнев Е.Ф., Чайчев В.Г. (2005) Медико-фармацевтические, информационные, образовательные и семейно-бытовые факторы отрицательного влияния на здоровье населения. Медлайн-Экспресс, 1: 33–41.
10. Шестакова М.В. (1999) Можно ли избегать полипрагмазии при инсулиннезависимом сахарном диабете? Сахар. диабет, 1(2): 99 (http://www.diabet.ru/Sdifbet/1999-01/art6.htm).

ГЛАВА 3 ■ ВПЛИВ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА СИСТЕМУ МАТИ — ПЛАЦЕНТА — ПЛІД, ОРГАНІЗМ НОВОНАРОДЖЕНОГО ТА ПРИ ГОДУВАННІ ГРУДЬМИ

О.П. Вікторов

Наявність екстрагенітальних захворювань, а також патологічних станів, пов'язаних з ускладненим перебігом вагітності, зумовлює необхідність застосування в період вагітності лікарських засобів різних фармакологічних груп, зокрема кардіоваскулярних препаратів. 90–97% вагітних приймають лікарські препарати, що належать до 48 фармацевтичних груп і придбані як за призначенням лікаря, так і без рецепта (Зайченко А.В. и соавт., 2003). В середньому ембріон (плід) за час свого розвитку контактує з 18 лікарськими препаратами.

Таким чином, серед різних факторів зовнішнього середовища, здатних впливати на розвиток плода, важлива роль належить лікарським речовинам. Від 2 до 8% уроджених аномалій розвитку у людини пов'язані з прийомом лікарських засобів жінками в різні періоди вагітності. Так, при ретроспективному аналізі клінічних даних встановлено, що у 18% дітей з аномаліями статевого розвитку і у 5% дітей з іншою ендокринною патологією захворювання виникало на фоні екзогенного впливу стероїдних гормонів у перинатальний період (Зайченко А.В. и соавт., 2003).

Наприкінці XX ст. значно розширився і збагатився арсенал лікарських засобів, що застосовують у перинатології та неонатології, а також у дітей 1-го року життя при грудному вигодовуванні. Уточнюються фармакотерапевтичні підходи до їх індивідуального, ефективного і безпечного застосування. Тому лікарям різних спеціальностей, в тому числі кардіологам, при виборі фармакотерапії за відповідними показниками пацієнткам у період вагітності чи годування грудьми слід аналітично підходити до вибору кардіоваскулярних та інших препаратів, постійно пам'ятаючи про можливий ризик для плода чи дитини, яким може супроводжуватися фармакотерапія. Разом з тим вивчення наслідків фармакологічного втручання у триєдину систему мати — плацента — плід при різних порушеннях процесів гестації, а також екстрагенітальної патології належить до найбільш складних і недостатньо вивчених розділів клінічної фармакології в перинатології.

У цій главі наведено основні узагальнені дані про вплив представників різних фармакологічних груп серцево-судинних лікарських засобів на організм плода і немовляти, а також про можливі наслідки для організму дитини їх екскреції з грудним молоком (Викторов А.П., Рыбак А.Т., 1989; Катцунг Б.Г., 1998; Медведь В.И. и соавт., 2001; Лоуренс Д.Р. и соавт., 2002; Карпов О.И., Зайцев А.А., 2003; Астахова А.В., Лепахин В.Н., 2004; Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г., 2005; Викторов А.П. и соавт., 2007).

Наведені в главі дані не претендують на вичерпну інформацію про всі різноманітні аспекти та фактори впливу лікарських засобів на жінку в період вагітності і особливо на організм, що розвивається. Вони лише мають сфокусувати увагу лікаря на необхідності суворо враховувати наявну інформацію при виборі фармакотерапії.

Вплив серцево-судинних лікарських засобів на організм у період вагітності та годування грудьми

Міжнародна непатентована назва	Дозволено в період вагітності	Дозволено в період годування грудьми	Ризик для плода	Ризик для дитини
Антиаритмічні лікарські засоби				
Аденозин	Так	Так	У дослідженнях на тваринах не виявили тератогенного ефекту при застосуванні у високих дозах. Не відзначено знижения АТ у новонароджених, матері яких застосовували аденозин у період вагітності. Після внутрішньовенного введення аденозину матері у плода відзначається брадикардія, потім ЧСС нормалізується	Немає даних
Аймалін	З обережністю	Так	Немає даних	Немає даних
Аміодарон	Так	Ні	Аміодарон та його метаболіт дезетиламіодарон проникають через плаценту. Співвідношення концентрації аміодарону в пуповині та в крові матері — 0,28–0,6; концентрація метаболіту у плода становить $^1/_4$ концентрації його у матері. Діти народжуються, як правило, з нормальною функцією щитоподібної залози, разом з тим не виключена зобогенна дія. Аміодарон може викликати брадикардію, рідко — артеріальну гіпотонію плода, особливо в тих випадках, коли підозрюється вада серця	У дослідженнях на тваринах виявлено, що аміодарон затримує ріст потомства. У людини аміодарон проникає в молоко, накопичується в легенях та печінці дитини. М/п* = 2,9–9,1. Годування грудьми протипоказане
Дизопірамід	Так	Так	У тварин може викликати порушення росту плода, знижувати виживаність потомства. Немає даних, що свідчать про збільшення кількості уроджених аномалій під впливом препарату. Проникає через плаценту. Концентрація дизопіраміду та його активного метаболіту в пуповині становить 26 і 43% концентрації в плазмі крові матері відповідно. Здійснює окситоциноподібну дію, яка виникає через 1–2 год після прийому і продовжується протягом 4 год	Проникає у грудне молоко. Співвідношення М/п = 1,06, не виявляють у плазмі крові дитини. Побічні реакції у дитини невідомі
Лідокаїн	З обережністю	З обережністю	У тварин тератогенної дії не виявлено, проте в деяких випадках препарат підвищував АТ у плода і змінював ЧСС. У людини швидко проникає через плаценту (через декілька хвилин після внутрішньовенного введения матері). Співвідношення концентрації в пуповині та в плазмі крові матері — 0,7. Може викликати пригнічення дихання новонародженого, різноманітні зміни ЧСС плода. Є ефективним засобом для лікування шлуночкових порушень ритму у вагітних	Проникає у грудне молоко у невеликій кількості й практично не діє на дитину
Мексилетин	З обережністю	З обережністю	Тератогенний ефект при введенні тваринам у високих дозах відсутній. Досвід застосування мексилетину у людини незначний, проте він свідчить про невисокий ризик для плода	Проникає у грудне молоко в концентраціях, що дорівнюють таким у плазмі крові. Проте негативної дії на дитину не виявлено
Моракизин	Так	Так	Немає даних, що свідчать про збільшення кількості уроджених аномалій під впливом препарату. В експерименті рідко відзначали уповільнення розвитку плода	Проникає у грудне молоко. Даних про вплив на дитину немає
Прокаїнамід	Так	Так	Проникає через плаценту. Немає даних, що свідчать про збільшення кількості уроджених аномалій під впливом препарату. Існує потенційний ризик накопичення прокаїнаміду та розвитку артеріальної гіпотензії у матері, що может призвести до матково-плацентарної недостатоності	Прокаїнамід та його метаболіт проникають і акумулюються у грудному молоці. Дія на дитину невідома

*М/п — співвідношення концентрації лікарської речовини в середовищі молоко/плазма крові немовляти.

Міжнародна непатентована назва	Дозволено в період вагітності	Дозволено в період годування грудьми	Ризик для плода	Ризик для дитини
Пропафенон	Так	Так	Немає даних, що свідчать про збільшення кількості уроджених аномалій під впливом препарату. Проте відомо, що він може проявляти ембріотоксичність у дозах, що в 10–40 разів перевищують рекомендовані	Проникає у грудне молоко у слідових концентраціях, не впливає на дитину
Хінідин	З обережністю	Так	Немає даних, що свідчать про збільшення кількості уроджених аномалій під впливом препарату. Проявляє токсичну дію на VIII пару черепно-мозкових нервів, що зумовлено впливом ізомеру хініну. Проникає через плаценту, рівень хінідину у плода дорівнює такому у матері. Використовується в комбінації з дигоксином для лікування суправентрикулярної та реципрокної AV-тахікардії плода. Хінідин може підвищувати тонус матки, що призводить до спонтанного аборту	Проникає у грудне молоко, відношення М/п = 0,71. Не впливає на дитину
Етацизин	Так	Так	Немає даних	Немає даних
Лікарські засоби, що впливають на гемостаз				
Гепарин	З обережністю	Так	Тривале застосування може спричити остеопороз у матері та новонародженого. Підвищує ризик виникнення кровотечі у плода. Гепарин не проникає через плаценту і тому не викликає розвитку уроджених аномалій, проте зниження вмісту кальцію може негативно впливати на плід	Не проникає у грудне молоко
Кумаринові похідні	Ні	Ні	Перший випадок кумаринової ембріопатії описано у 1966 р. Визначені такі види негативного впливу кумаринів на плід: фетальний варфариновий синдром, дефекти ЦНС, геморагії, передчасні пологи, мертвонародження. Фетальний варфариновий синдром включає гіпоплазію носу, спричинену недорозвитком перегородки носу (така гіпоплазія у подальшому зумовлює порушення при годуванні), зменшення маси тіла (на ⩾10% порівняно з нормою), порушення з боку очей (сліпота, атрофія сітківки, мікрофтальмія), гіпоплазію кінцівок, сколіоз, глухоту/зниження слуху, серцево-судинну патологію (двокамерне серце, недорозвиток ЛА), сповільнений розвиток. Порушення з боку ЦНС виникають у найбільш критичний період — 6–9 тиж вагітності — і характеризуються розвитком дорсальної дисплазії з недорозвитком corpus callosum, енцефалоцеле, шлуночкової дисплазії та оптичної атрофії	Проникає у грудне молоко, проте більшість з них не виявляє негативного впливу на дитину. Проте слід бути готовим до вірогідних геморагій
Пентоксифілін	Ні	Ні	Немає даних, що свідчать про збільшення кількості уроджених аномалій під впливом препарату	Проникає у грудне молоко, відношення М/п = 0,76. Не виявляє негативного впливу на дитину
Стрептокіназа	З обережністю	Так	Проникає через плаценту в мінімальній кількості, проте антитіла до стрептокінази легше проникають через плаценту і викликають пасивну сенсибілізацію, яка має значення при повторному введені стрептокінази матері	Немає даних
Надропарин	Ні	З обережністю	Немає даних, що свідчать про збільшення кількості уроджених аномалій під впливом препарату. Фетоплацентарний транспорт надропарину не встановлено, проте відомо, що препарат може знижувати плацентарний кровотік і призводити до гіпоксії плода. В окремих дослідах на тваринах визначалось незначне підвищення частоти виникнення випадків неповного скостеніння п'яточних і фалангових ядер задньої кінцівки	Немає даних

Міжнародна непатентована назва	Дозволено в період вагітності	Дозволено в період годування грудьми	Ризик для плода	Ризик для дитини
Еноксапарин	З обережністю	Так	Не чинить тератогенної та ембріотоксичної дії. Не проникає через плаценту. Описані окремі випадки тромбоцитопенії, якщо раніше у матері подібна реакція виникала на високомолекулярні гепарини. Потенційно існує небезпека розвитку остеопенії у матері, яка тривалий час одержує еноксапарин, проте на організм плода це не впливає	Немає даних
Гіпотензивні лікарські засоби				
Бендазол	Так	Так	Немає даних	Немає даних
Гідралазин	Так	Так	Немає даних, що свідчать про збільшення кількості уроджених аномалій під впливом препарату. Рідко виникають неонатальна тромбоцитопенія, лейкопенія, вторинна кровоточивість, гематоми (матері цих дітей приймали гідралазин в III триместр вагітності). Швидко проникає через плаценту і створює у плода концентрації, що дорівнюють материнським. Вірогідний розвиток артеріальної гіпотензії у плода, а також плеврального выпоту, шкірного висипу у новонародженого	Проникає у грудне молоко, відношення М/п = 1,4. Побічні реакції у дітей не відмічені
Гуанфацин	Ні	Ні	Немає даних, що свідчать про збільшення кількості уроджених аномалій під впливом препарату. Проникає через плаценту у тварин, дані відносно людини відсутні. Застосовують для лікування АГ у вагітних, суттєво не впливає на гемодинаміку плода	Проникає в молоко в концентраціях, що дорівнюють 75% плазмових. Знижує продукцію пролактина і секрецію молока
Діазоксид	З обережністю	Так	У експериментальних тварин відзначали аномалії скелета і підшлункової залози. У людини діазоксид швидко проникає через плацентарний бар'єр і в крові плода створює концентрації, що дорівнюють материнським. Застосовується для лікування гіпертонічних кризів. Діазоксид може зменшувати перфузію плаценти, необхідно спостереження за швидкістю введення. Діазоксид — потенціальний релаксант маткових м'язів, дія дозозалежна. Може викликати транзиторну гіперглікемію у плода	Немає даних
Доксазозин	З обережністю	З обережністю	Проникає через плаценту у експериментальних тварин, що призводить до зниження виживаності плодів. Немає даних, що свідчать про збільшення кількості уроджених аномалій під впливом препарату. При застосуванні в постнатальний період відмічена затримка в рості	Проникає у грудне молоко в концентраціях, що у 20 разів вище, ніж такі в плазмі крові
Індапамід	Ні	Ні	В дослідах на тваринах, що застосовували індапамід в дозах, вище рекомендованих в 6250 разів, тератогенного ефекта не було виявлено. Але у людини потенційний ризик не виключений	Немає даних
Клонідин	З обережністю	З обережністю	Не виявляє тератогенної дії в експерименті. У гризунів відзначено ембріоцидну дію. Немає даних, що свідчать про збільшення кількості уроджених аномалій під впливом препарату. Артеріальної гіпотензії у плода чи новонародженого не виявляли	Проникє у грудне молоко. Відношення М/п = 1,5
Метилдопа	З обережністю	Ні	Метилдопа проникає через плаценту і досягає концентрацій, що дорівнюють материнським. Проникає через плаценту. Є одним із небагатьох засобів для корекції підвищеного АТ у другій половині вагітності. Застосування в I триместр може призводити до зменшення інтракраніального об'єму і в подальшому — розумової відсталості. Відзначали рідкі випадки гіпоспадії, атрезії стравоходу, порушень у будові серцево-судинної системи	Проникає у грудне молоко в низьких концентраціях. На дитину не впливає

Міжнародна непатентована назва	Дозволено в період вагітності	Дозволено в період годування грудьми	Ризик для плода	Ризик для дитини
Міноксидил	Ні	Ні	У дослідах на тваринах тератогенної дії не виявлено, проте відзначено уповільнення росту плода. У людини дослідження обмежені, виявлено випадки зміни пропорції вушних раковин, гіпертрихозу, зменшення розмірів спинки носа. Розвиток цих дітей протягом наступних 2 років був нормальним	Проникає у грудне молоко, відношення М/п = 0,7. Побічної дії на дитину не виявлено
Папаверин	Так	Так	Немає даних	Немає даних
Празозин	Ні	Ні	Немає даних, що свідчать про збільшення кількості уроджених аномалій під впливом препарату. Проте при введенні експериментальним тваринам у високих дозах празозин зменшував масу приплоду	Проникає у грудне молоко у незначній кількості
Резерпін	Ні	Ні	При застосуванні в I триместр вагітності резерпін може проявляти тератогенну дію з частотою близько 80%: відзначені мікроцефалія, гідронефроз, гідроуретер, пахова грижа. Проникає через плаценту, у тварин виявляє ембріотоксичну дію. Застосування резерпіну безпосередньо перед пологами може призвести до обструкції носових шляхів, цианозу, аноректії та летаргії новонародженого	Проникає у грудне молоко. На дитину не впливає
Фентоламін	З обережністю	З обережністю	Невідомо, чи проникає через плаценту, проте тератогенної дії не виявляє. Зниження АТ у матері може призводити до зменшення кровопостачання плаценти та гіпоксії плода	Немає даних
Блокатори β-адренорецепторів				
Атенолол	З обережністю	З обережністю	Атенолол швидко проникає через плацентарний бар'єр, рівень атенололу в плазмі крові плода приблизно відповідає такому у матері. Фармакокінетика у вагітних не відрізняється від такої у невагітних. Лікування атенололом краще проводити в II і III триместр вагітності. При цьому виявлені випадки відставання росту плода. Вірогідна поява брадикардії та артеріальної гіпотензії у плода і новонародженого, якщо мати застосовувала атенолол	Атенолол проникає в молоко у концентраціях більш високих, ніж такі у плазмі крові. Може зумовити брадикардію, гіпотермію, ціаноз, артеріальну гіпотензію у дитини. У кров дитини потрапляє до 90% дози, одержаної матір'ю
Бетаксолол	Ні	Ні	У щурів у дозах, що у 600 разів перевищують рекомендовані для введення людині, бетаксолол проявляє тератогенну дії, підвищує ризик постімплантаційної загибелі плода, викликає скелетні й вісцеральні аномалії, підвищує смертність приплоду. Досвід застосування у людини обмежений, але тератогенного ефекту при малочисленних дослідженнях не одержано. Проте у новонароджених, матері яких застосовували бетаксолол, його дія зберігалась протягом декількох днів після народження (брадикардія, порушення AV-провідності)	Проникає у грудне молоко у кількості, достатній для появи β-блокувального ефекту
Бізопролол	Ні	Ні	У тварин бізопролол не проявляє тератогенного ефекту але чинить фетотоксичну дію. У людини дослідження не проводили	Немає даних
Лабеталол	З обережністю	Так	У дослідах на тваринах лабеталол не проявляв тератогенного ефекту, проте його введення на пізніх стадіях вагітності призводило до зниження виживаності приплоду. У людини препарат проникає через плаценту в концентрації 40–80% щодо такої у матері. Лабеталол може викликати транзиторну гіпотензію, порушення тонусу сечового міхура, брадикардію у новонароджених у разі застосування матір'ю лабеталолу перед пологами	Проникає у грудне молоко в низьких концентраціях, максимум — через 2–3 год після введення

Міжнародна непатентована назва	Дозволено в період вагітності	Дозволено в період годування грудьми	Ризик для плода	Ризик для дитини
Метопролол	Так	Так	У тварин тератогенної дії не виявлено. Метопролол застосовують у період вагітності з метою усунення тахікардії та лікування АГ. Швидко проникає через плацентарний бар'єр в концентраціях, що становлять 20–40% концентрації у матері. Немає даних, що свідчать про збільшення кількості уроджених аномалій під впливом препарату. Водночас у плода можуть виникати минущі брадикардія та AV-блокада	Концентрація метопрололу в грудному молоці перевищує таку у матері не менше ніж у 3 рази. У дитини можуть виникнути брадикардія і AV-блокада
Надолол	Ні	Ні	Може проявляти фетотоксичний, ембріотоксичний, але не тератогенний ефект. Досвід застосування в період вагітності недостатній, проте свідчить, що препарат може знижувати ЧСС плода, пригнічувати дихання і знижувати температуру тіла новонародженого. Надолол має великий період напіввиведення, тому побічні реакції можуть проявлятися достатньо довго	Проникає у грудне молоко в концентраціях, що становлять 2–7% такої у плазмі крові
Небіволол	З обережністю	З обережністю	Немає даних, що свідчать про збільшення кількості уроджених аномалій під впливом препарату	Проникає у грудне молоко в низьких концентраціях. Не впливає на дитину грудного віку
Пропранолол	З обережністю	З обережністю	Ембріотоксичну дію виявлено у експериментальних тварин, які застосовували пропранолол в дозах, що в десятки разів перевищують дози, рекомендовані для введення людині. Тератогенного ефекту не виявлено. У людини пропранолол швидко проникає через плацентарний бар'єр, концентрація у крові плода ідентична концентрації у плазмі крові матері. Окситоцичну дію проявляє при внутрішньовенному, внутршньоамніотичному введенні чи при застосуванні внутрішньо у високих дозах. Застосовується в період вагітності для лікування серцево-судинних захворювань (АГ, аритмії), тиреотоксикозу у матері та фетальної тахікардії. Проте може викликати затримку росту, гіпоглікемію, брадикардію, пригнічення дихання, гіпербілірубінемію, поліцитемію, тромбоцитопенію, гіпокальціємію, судоми у новонароджених, матері яких застосовували пропранолол. Немає даних, що свідчать про збільшення кількості уроджених аномалій під впливом препарату	Проникає у грудне молоко, відношення М/п = 0,2. Може викликати у дитини депресію дихання, брадикардію. Необхідне спостереження дитини при застосуванні пропранололу в період годування грудьми
Соталол	З обережністю	З обережністю	Не проявляє тератогенного ефекту у експериментальних тварин при введенні в дозах, що у 22–100 разів перевищують дози, рекомендовані людині. Проникає через плаценту, може дещо сповільнити ритм скорочень серця у плода і новонародженого. Немає даних, які свідчать про збільшення кількості уроджених аномалій під впливом препарату	Концентрація соталолу у грудному молоці вища, ніж у плазмі крові. Проте суттєвого впливу на дитину соталол не виявляє
Антагоністи кальцію (блокатори кальцієвих каналів)				
Амлодипін	З обережністю	Так	Не проявляє тератогенного ефекту в експериментальних тварин у дозах, які перевищують рекомендовані людині дози в 8–10 і більше разів. Іноді призводить до збільшення тривалості вагітності й підвищення внутрішньоутробної смертності плода у тварин	Немає достатніх даних

Міжнародна непатентована назва	Дозволено в період вагітності	Дозволено в період годування грудьми	Ризик для плода	Ризик для дитини
Верапаміл	З обережністю	З обережністю	У дослідах на експериментальних тваринах, коли застосовували дози, що в декілька разів перевищують дози, рекомендовані людині, підвищувалася смертність приплоду, знижувався темп росту тварин, що залишились живими. Верапаміл у незначній мірі проникає через плаценту, здатний викликати гіпоперфузію плода внаслідок зниження АТ матері, що может зумовити появу дистрес-синдрому плода. Немає даних, що свідчать про збільшення кількості уроджених аномалій під впливом препарату	Проникає у грудне молоко у невисоких концентраціях. Даних щодо впливу на дитину немає
Дилтіазем	З обережністю	Ні	При застосуванні у високих дозах у експериментальних тварин проявляє тератогенний ефект, чинить ембріо- і фетотоксичну дію. В основному уражуються скелетні м'язи, порушується тонус сечового міхура. Досвід застосування у людини обмежений, він свідчить про те, що дилтіазем не підвищує частоту розвитку урожденних аномалій	Проникає у грудне молоко в концентраціях, що приблизно дорівнюють таким у плазмі крові
Ісрадипін	З обережністю	Ні	У дослідах на експериментальних тваринах виявляють значне зменшення прибавки маси тіла самок та зменшення росту плода. Ісрадипін не виявляє тератогенної дії у тварин навіть у дозах, що в 150 разів перевищують дози, рекомендовані людині. Досвід застосування ісрадипіну в період вагітності у людини обмежений	Немає даних
Лацидипін	Так	Так	Адекватних і суворо контрольованих досліджень у людини не проводили. Проте в експерименті лацидипін не виявляв тератогенної та ембріотоксичної дії. Лацидипін може викликати розслаблення міометрію в період пологів	Виділяється з грудним молоком. Негативна дія на дитину не описана
Ніфедипін	З обережністю	Ні	Дані про застосування препарату в період вагітності суперечливі. Так, у експериментальних тварин ніфедипін виявляє тератогенну та ембріотоксичну дію. При зниженні АТ у матері зменшується фетальний і плацентарний кровотік, що призводить до підвищення смертності плода. У людини ніфедипін проявляє дозозалежний токолітичний ефект. Немає даних, що свідчать про збільшення кількості уроджених аномалій під впливом препарату. Разом з тим, застосування ніфедипіну в період вагітності можливе з великою обережністю	Проникає у грудне молоко в концентрації, що становить 5% такої у плазмі крові. Ніфедипін не виявляє негативної дії на плід
Ріодипін	Ні	Ні	Немає даних	Немає даних
Фелодипін	Ні	З обережністю	У дослідах на деяких видах експериментальних тварин виявили аномалії пальців, зниження осифікації кінцевих фаланг. Подібні зміни відзначали при застосуванні фелодипіну в дозах, що в 4 рази перевищують дози, рекомендовані людині, з частотою до 40% випадків	Немає даних
Гіполіпідемічні лікарські засоби				
Гемфіброзил	Ні	Ні	В експерименті гемфіброзил дозозалежно збільшував кількість скелетних аномалій і випадків анофтальму. Також виявлено зменшенння наростання маси тіла у плода та збільшення кількості випадків порушення органогенезу	Немає даних
Клофібрат	Ні	Ні	Проникає через плацентарний бар'єр у експериментальних тварин. У людини досліджень не проводили. Разом з тим не виключено накопичення у тканинах плода метаболітів клофібрату, тому препарат не призначають у період вагітності	Немає даних

Міжнародна непатентована назва	Дозволено в період вагітності	Дозволено в період годування грудьми	Ризик для плода	Ризик для дитини
Колестипол	Так	Так	Утворює із жовчними кислотами комплекс, що не абсорбується, застосовується для лікування холестазу у вагітних. Колестипол зв'язує жиророзчинні вітаміни і на тривалий період знижує їх рівень як у матері, так і у плода	Немає даних
Ловастатин	Ні	Ні	Ловастатин проявляє тератогенну дію у щурів у дозах, що перевищують рекомендовані у 80–500 разів, підвищується частота появи вад розвитку скелета. Даних застосування у людини немає	Проникає у грудне молоко у тварин. Даних про застосування у людини немає
Правастатин	Ні	Ні	У дослідах на лабораторних тваринах тератогенної дії не виявлено. Даних застосування у людини немає	Проникає у грудне молоко у слідових кількостях
Симвастатин	Ні	Ні	У дослідах при дії доз, що у 6 разів перевищували рекомендовані, тератогенної дії не відзначено. Даних застосування у людини немає	Немає даних
Фенофібрат	Ні	Ні	Немає даних	Немає даних
Флувастатин	Ні	Ні	Введення препарату вагітним самкам щурів у III триместр призводило до підвищення їх смертності під час та одразу після пологів. Тератогенної дії не виявлено. Даних застосування у людини немає	Проникає у грудне молоко і утворює концентрації, що перевищують такі у плазмі крові
Колестирамін	Так	Так	Утворює із жовчними кислотами комплекс, що не абсорбується, застосовується для лікування холестазу у вагітних. Колестирамін зв'язує жиророзчинні вітаміни і на тривалий період знижує їх рівень як у матері, так і у плода. Ускладнення при лікуванні колестираміном протягом 12 тиж не зареєстовані	Немає даних
Ципрофібрат	Ні	Ні	Немає даних	Немає даних
Діуретичні лікарські засоби				
Амілорид	З обережністю	Так	Не чинить негативного впливу на плід. Комбінація амілориду з ацетазоламідом у мишей призводила до порушення розвитку уретри і нирок (препарати вводили тваринам у період закладки органів сечостатевої системи)	Немає даних
Ацетазоламід	Ні – I триместр	Так	В експериментальних умовах викликає зміни кислотно-лужного стану (ацидоз), зниження рівня електролітів, дозозалежне збільшення ураження м'язів у плода. Подібні результати отримані у дітей, матері яких приймали ацетазоламід в I триместр вагітності. Описана поява гіпербілірубінемії, гіперкальціємії, гіпомагніємії та ацидозу у плода	Проникає у грудне молоко, співвідношення М/п = 0,25
Буметанід	Ні – I триместр	Невідомо	Буметанід не відрізняється від фуросеміду за властивостями, відомі ті ж самі проблеми при застосуванні в період вагітності (див. фуросемід). Проявляє тератогенний ефект у лабораторних тварин. У дозах, що в 10–3400 разів перевищують лікувальні, проявляє ушкоджувальну дію на ембріон, зменшує ріст плода, підвищує частоту порушень осифікації. У людини частота виникнення уроджених дефектів, пов'язаних із прийомом буметаніду, становить 40,5%, в основному це дефекти серцево-судинної системи	Пригнічує лактацію. Застостовується епізодично
Спіронолактон	Ні – I триместр	Ні	У дослідах на лабораторних тваринах не одержано даних, що свідчать про збільшення кількості уроджених аномалій під впливом препарату. Проте проявляє антиандрогенний ефект, що може призводити до фемінізації потомства чоловічої статі. Спіронолактон також знижує перфузію плаценти, що може зумовити недостатнє забезпечення киснем плода. Спіронолактон не попереджає виникнення явищ токсикозу вагітних і не усуває їх	Не відомо, чи проникає спіронолактон у грудне молоко, проте його метаболіт — канренон — проникає. Вплив канренону на дитину не відомий

Міжнародна непатентована назва	Дозволено в період вагітності	Дозволено в період годування грудьми	Ризик для плода	Ризик для дитини
Тріамтерен	Ні	Ні	Проникає через плаценту у лабораторних тварин. Немає даних, що свідчать про збільшення кількості уроджених аномалій під впливом препарату. Триамтерен може знижувати перфузію плаценти, чим самим зменшувати забезпечення киснем плода	Проникає у грудне молоко у тварин. Немає даних
Фуросемід	З обережністю	Ні	У дослідах на кроликах фуросемід викликав підвищення частоти гідронефрозу. У людини препарат проникає через плаценту, концентрація у крові пуповини дорівнює концентрації у плазмі крові матері. Збільшує продукцію фетальної сечі (за даними УЗД), підвищує вміст в ній іонів натрію та калію. Фуросемід не зменшує об'єму амніотичної рідини	Проникає у грудне молоко. Негативної дії на дитину не виявляє. Пригнічує лактацію
Хлоротіазид	З обережністю	Ні — у 1-й місяць годування грудьми	Інформація, що міститься в цій главі, характерна для всіх тіазидних і тіазидоподібних діуретиків. Раніше ці препарати призначали в II–III триместр для лікування токсикозу вагітних. Негативну дію на плід відзначали досить рідко. Тіазиди були визнані нетератогенними. У подальшому, коли їх стали застосовувати і в I триместр вагітності, виявлено, що вони змінюють кліренс естрадіолу і можуть призводити до появи уроджених вад. При застосуванні хлоротіазиду в кінці III триместру вагітності відзначають більш часту індукцію пологів, інертність матки, а також підвищення перинатальної смертності. Препарат швидко проникає через плаценту і створює у крові плода концентрації, що дорівнюють таким у матері. Викликає гіперглікемію, тромбоцитопенію у плода, електролітний дисбаланс плазми крові у матері та в амніотичній рідині. Підвищується ризик мертвонародження, розвитку внутрішньоутробної брадикардії, геморагічного панкреатиту	Проникає у грудне молоко в низьких концентраціях. Тіазиди зменшують лактацію, тому їх застосування в цей період обмежене
Хлорталідон	З обережністю	З обережністю	Див. хлоротіазид	Див. хлоротіазид
Етакринова кислота	Ні	Ні	Не проявляє тератогенної дії, проте значно знижує плацентарну перфузію. При застосуванні у III триместр вагітності різко підвищується небезпека прояву ототоксичності	Немає даних
Інгібітори АПФ				
Каптоприл	Ні	Ні	Каптоприл підвищує частоту мертвонароджень у лабораторних тварин, знижує плацентарний кровотік і оксигенацію плода. Був заборонений до застосування в I триместр вагітності, хоча в цей період не становить суттєвої небезпеки для плода, в той час як у II–III триместр может спричинити токсичну дію. При лікуванні злоякісної гіпертензії у разі поєднання каптоприлу з блокаторами β-адренорецепторів і міноксидилом виявляли разноманітні порушення у плода — гіпертрихоз, омфалоцеле, порушення будови спинки носа, диспропорцію голови. Каптоприл может зумовити неонатальну анурію, артеріальну гіпотензію та ниркову недостатність, що призводить до контрактур м'язів, краніоцефальної деформації, пульмональної гіпоплазії, сповільнення росту плода. Знижується перфузія нирок плода, що може призводити до ушкодження нирок. Тому застосування каптоприлу у II–III триместр вагітності може зумовити фатальні наслідки. Каптоприл не видаляється при перитонеальному діалізі	Проникає у грудне молоко в низьких концентраціях, співвідношення М/п =0,012. Не виявляє впливу на дитину

Міжнародна непатентована назва	Дозволено в період вагітності	Дозволено в період годування грудьми	Ризик для плода	Ризик для дитини
Хінаприл	Ні	Ні	У дозах, що у 180 разів перевищують рекомендовані, хінаприл не виявляє негативної дії на плід у тварин, проте уповільнює ріст плода, а в гістологічних зрізах нирок виявлено гломерулосклероз	Немає даних
Лізиноприл	Ні	З обережністю	Не проявляє тератогенної дії у експериментальних тварин в дозах, що у 600 разів перевищують рекомендовані. Проте у ряді випадків відзначено порушення кісткової резорбції. Найбільш небезпечні — розвиток ниркової недостатності, сповільнення внутрішньоутробного росту плода, неонатальна гіпотензія, які може викликати лізиноприл. При застосуванні препарату у II–III триместр вагітності описано розвиток пульмональної гіпоплазії, олігогідроамніозу, краніоцефальної деформації	Проникає у грудне молоко у тварин. Немає даних щодо застосування у людини
Моексиприл	Ні	Ні	Використання схем заборони інгібіторів АПФ у II–III триместр вагітності пов'язане з неонатальною гіпотензією, гіпоплазією черепа, оборотною і необоронтою анурією та ризиком постнатальної смерті. Також відзначено сповільнення росту плода. Проте описані ефекти не можна чітко пов'язати із застосуванням інгібіторів АПФ у I триместр вагітності. У нашій країні застосування цих препаратів у період вагітності та годування грудьми заборонене, хоча за кордоном у виключних випадках моексиприл призначають у I триместр. У експериментальних умовах моексиприл не виявляв тератогенної ембріотоксичної чи фетотоксичної дії в дозах, що перевищують рекомендовані у 90 разів	Немає даних
Периндоприл	Ні	Ні	Немає даних	Немає даних
Раміприл	Ні	Ні	У дослідах на лабораторних тваринах встановлено, що раміприл у дуже високих дозах викликає розширення ниркових мисок, сповільнення росту плода. Проте тератогенної дії не виявлено	Рівні раміприлу та його активного метаболіту у грудному молоці мінімальні. Даних про застосування у людини немає
Фозиноприл	Ні	Ні	У експериментальних тварин у дозах, що у 250 разів перевищують дози, рекомендовані людині, фозиноприл проявляє ембріоцидну дію, дещо зменшує масу плаценти, затримує скостеніння скелета, уповільнює ріст плода. У тварин також відзначено випадки розвитку транспозиції внутрішніх органів (situs inversus)	Активний метаболіт фозиноприлу проникає у грудне молоко. Даних щодо впливу на дитину немає
Еналаприл	Ні	Ні	У експериментальних тварин у дуже високих дозах, що у 2000 разів перевищують рекомендовані, відзначено фетотоксичну дію. Застосування в період вагітності у людини може також призводити до сповільнення росту плода, а також порушення осифікації черепа. У II–III триместр вагітності ризик виникнення порушень функції нирок у плода найвищий. Етіологія цього феномену пов'язана з артеріальною гіпотензією плода, що викликається, і зі зниженням його ниркового кровотоку. Анурія, що може виникнути, призводить до розвитку контрактур кінцівок, краніоцефальної деформації, пульмональної гіпоплазії	Проникає у грудне молоко в незначній кількості. Даних щодо впливу на дитину немає
Антагоністи рецепторів ангіотензину II				
Вальсартан	Ні	Ні	При застосуванні вальсартану в експерименті на лабораторних тваринах відзначали олігоамніон, деформацію черепа, артеріальну гіпотензію плода. Також у деяких випадках в експерименті препарат проявляв ембріотоксичну дію	Немає даних

Міжнародна непатентована назва	Дозволено в період вагітності	Дозволено в період годування грудьми	Ризик для плода	Ризик для дитини
Ірбесартан	Ні	Ні	Ірбесартан проникає через плаценту. В експериментальних умовах знижував виживаність плода. У дозах, еквівалентних дозам, що застосовуються у людини, викликав розвиток набряку	Немає даних
Кандесартан	Ні	Ні	У дозах, що перевищують дози, рекомендовані для людини в 2,8 раза, викликав у експериментальних тварин збільшення кількості випадків гідронефрозу та підвищував смертність як матері, так і плода	Немає даних
Лозартан	Ні	Ні	Застосування лозартану в II–III триместр вагітності може призвести до артеріальної гіпотензії, гіпоплазії черепа, анурії, ниркової недостатності та підвищення постанатальної смертності. Також відзначено недоношеність у більшості новонароджених	Даних у людини немає
Тельмізартан	Ні	Ні	В експериментах на тваринах не виявлено тератогенного ефеку при застосуванні у широкому діапазоні доз. Проте не виключені ембріотоксичні ефекти, які були відзначені в експерименті	Даних у людини немає
Вазодилататори				
Ізосорбіду динітрат	З обережністю	З обережністю	У дозах, що в 35 і 150 разів перевищують рекомендовані, ізосорбіду динітрат у лабораторних тварин викликав ембріотоксичну дію, збільшував тривалість вагітності, підвищував частоту затяжних пологів, мертвонароджень і загибелі новонароджених тварин, знижував виживаність потомства. Див. також нітрогліцерин	Немає даних
Ізосорбіду мононітрат	З обережністю	З обережністю	У тварин у дозах, що в 100 разів перевищують рекомендовані, збільшував тривалість вагітності, підвищував частоту мертвонароджень і неонатальну смертність. Даних про застосування у людини немає. Див. також нітрогліцерин	Немає даних
Нітрогліцерин	Так	Так	Внутрішньовенне введення нітрогліцерину застосовують для контролю АТ перед проведенням кесаревого розтину. Негативної дії на плід не відзначено. Планове призначення нітрогліцерину в період вагітності казуїстичне, оскільки він застосовується для лікування стенокардії та ХСН, захворювань, характерних для жінок старших вікових груп, у яких втрачена здатність до репродукції	Немає даних
Пентаеритритилу тетранітрат	Так	Так	Див. нітрогліцерин	Немає даних
Нітропрусид натрію	Так	Так	Немає даних, що свідчать про збільшення кількості уроджених аномалій під впливом препарату. Концентрації метаболітів нітропрусиду натрію зазвичай значно нижчі токсичних концентрацій і в організмі матері, і в організмі дитини	Немає даних
Адреноміметичні лікарські засоби				
Добутамін	З обережністю	З обережністю	Див. допамін. Короткий період напіввиведення не спричиняє появи будь-яких побічних ефектів у плода	Немає даних
Допамін	З обережністю	З обережністю	Досвід застосування допаміну в період вагітності недостатній, препарат застосовують лише в гострих ситуаціях. Результати досліджень на тваринах свідчать про різноспрямовані зміни плацентарного кровообігу, випадки появи катаракти, зниження виживаності приплоду. Допамін можна застосовувати для попередження розвитку ниркової недостатності та відновлення ниркової перфузії та діурезу при еклампсії	Немає даних

Міжнародна непатентована назва	Дозволено в період вагітності	Дозволено в період годування грудьми	Ризик для плода	Ризик для дитини
Ізопреналін	Так	Так	Немає даних, що свідчать про збільшення кількості уроджених аномалій під впливом препарату. Ізопреналін застосовують у період вагітності при виникненні у матері AV-блокади з подовженням інтервала *Q–T*. Одночасно знижує скоротливість матки	Немає даних
Норепінефрин	Так	Так	Немає даних, що свідчать про збільшення кількості уроджених аномалій під впливом препарату	Немає даних
Фенілефрин	Ні	Ні	Може викликати констрикцію судин матки і спричиняти тим самим зниження кровотоку у плода, що зумовлює фетальну гіпоксію (брадикардію). Здатен підвищувати АТ у матері. Проявляє тератогенний ефект у деяких видів лабораторних тварин, у людини описані поодинокі випадки синдактилії, дефектів вуха, ока, дислокація шийки стегна, пупочна грижа та інші вади розвитку. Проте у більшості випадків використовували комбінацію з іншими препаратами	Немає даних
Епінефрин	З обережністю	Ні	Швидко проникає через плацентарний бар'єр. Проявляє тератогенний ефект у деяких видів лабораторних тварин, але не у людини. Описані випадки зменшення маткового кровотоку, вторинного маткового інсульту, зниження рухової активності плода	Немає даних
Засоби, що впливають на мозковий кровообіг				
Німодипін	З обережністю	З обережністю	Німодипін у дослідах на лабораторних тваринах проявляв тератогенність, викликав затримку росту плода, зменшував виживаність приплоду	Проникає у грудне молоко тварин у високих концентраціях. Даних про застосування у людини немає
Флунаризин	Ні	Ні	У лабораторних тварин тератогенного ефекту не виявляє, проте проявляє ембріоцидну дію	Немає даних
Цинаризин	Так	Так	Виявляє тератогенний ефект у деяких видів експериментальних тварин, але, вірогідно, не у людини. У деяких крупних дослідженнях цинаризину не виявлено негативної дії на плід при застосуванні препарату в період вагітності у людини	Немає даних
Неглікозидні кардіотонічні лікарські засоби				
Амринон	Ні	Ні	Амринон виявляє тератогений ефект, у лабораторних тварин відзначено порушення закладки скелета та виражені зовнішні вади. Випадки застосування амринону у людини в період вагітності описані надзвичайно рідко і не свідчать про будь-які порушення	Немає достатніх даних
Серцеві глікозиди				
Дигітоксин	Так	Так	Див. дигоксин	Див. дигоксин
Дигоксин	Так	З обережністю	Швидко проникає через плацентарний бар'єр у концентраціях 50–80% від вихідної. У другій половині вагітності дигоксин у високих концентраціях виявляють у серці плода. Встановлено, что препарат накопичується в амніотичній рідині. Дигоксин з обережністю застосовують при суправентрикулярній тахікардії вагітних (існує небезпека смерті плода)	Проникає у грудне молоко, співвідношення М/п = 0,6–0,9. Не виявляє негативної дії на дитину

Міжнародна непатентована назва	Дозволено в період вагітності	Дозволено в період годування грудьми	Ризик для плода	Ризик для дитини
Інші лікарські засоби				
Екстракт гінкго дволопасного+ гептамінол+ троксерутин	Так	Так	Немає даних, що свідчать про збільшення кількості уроджених аномалій під впливом препарату. Ефективний при венозній недостатності у вагітних	Немає даних
Глід	Так	Так	Немає даних	Немає даних
Валідол	Так	Так	Немає даних	Немає даних
Кофеїн	Так	Так	Немає даних	Немає даних
Сульфокамфокаїн	Так	Так	Немає даних	Немає даних
Фосфокреатинін	Так	Так	Немає даних	Немає даних

ЛІТЕРАТУРА

1. Астахова А.В., Лепахин В.К. (2004) Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарства. Руковод. по фармнадзору. Кошто-центр, Москва, 200 с.
2. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. (2005) Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств. Спецвыпуск серии «Рациональная фармакотерапия». Литтерра, Москва, 268 с.
3. Викторов А.П. и др. (2007) Особенности фармакологического воздействия сердечно-сосудистых лекарственных средств на систему мать – плацента – плод. Рацион. фармакотерапия, 4 (5): 11–13.
4. Викторов А.П., Мальцев В.И., Белоусов Ю.Б. (ред.) (2007) Безопасность лекарств. Руководство по фармнадзору. МОРИОН, Киев, 240 с.
5. Викторов А.П., Рыбак А.Т. (1989) Экскреция лекарств при лактации. Здоровье, Киев, 72 с.
6. Зайченко А.В., Шевченко О.И., Викторов А.П. и др. (2003) Основы рационального применения лекарств и фармацевтической опеки в акушерско-гинекологической практике. Под. ред. И.А. Зупанца, О.В. Грищенко. Золотые страницы, Харьков, 304 с.
7. Карпов О.И., Зайцев А.А. (2003) Риск применения лекарственных препаратов при беременности и лактации. Диля, Санкт-Петербург, 352 с.
8. Катцунг Б.Г. (1998) Базисная клиническая фармакология. В 2 т. Т. 1. Пер. с англ. Бином-Невский Диалект, Москва – Санкт-Петербург, 608 с.
9. Лоуренс Д.Р., Беннет П.Н., Браун М.Дж. Клиническая фармакология. Пер. с англ. Медицина, Москва, 680 с.
10. Медведь В.И., Викторов А.П., Тутченко Л.И. (2001) Медикаментозная терапия и лактация. Лікування та діагностика, 2: 54–58.

ГЛАВА 4 ■ ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ПОХИЛОМУ ТА СТАРЕЧОМУ ВІЦІ

О.П. Вікторов

Існує ряд особливостей фармакокінетики та фармакодинаміки у осіб похилого та старечого віку. Прийнято вважати, що у людей старше 60 років зменшується секреторна, моторна функції та функція всмоктування в ШКТ, що знижує біодоступність лікарських засобів, які застосовують ентерально. Проте існують альтернативи. Чи коректно відрахування похилого віку вести від 60 років? Зазначені функції можуть бути збережені в більш старшому віці та, навпаки, суттєво послаблені у молодших пацієнтів. Збільшення контакту лікарських засобів із всмоктуючою поверхнею має сприяти збільшенню обсягу абсорбції — тобто покращанню біодоступності.

Щодо фармакодинаміки, то зміни щільності та чутливості рецепторів, зниження активності ферментів у похилому віці можливі і у осіб молодого віку. Більше значення має поліморбідність, поліпрагмазія та політерапія (одночасне лікування всіх супутніх захворювань). Тому головне завдання лікаря з численного арсеналу лікарських засобів вибрати максимально прийнятні для терапії конкретного пацієнта.

Загальні принципи призначення лікарських засобів людям похилого віку не відрізняються від таких для інших вікових груп, проте зазвичай необхідне застосування препарату в більш низьких дозах (Безруков В., Купраш Л., 2005). У пацієнтів цієї вікової категорії побічні реакції при проведенні фармакотерапії розвиваються в цілому частіше, ніж у інших вікових групах (табл. 4.1). Останнє пов'язане як з особливостями фармакокінетики (табл. 4.2) і фармакодинаміки лікарських речовин у людей похилого віку (Лазебник Л.Б. и соавт., 2005), так і з поліморбідністю, що часто відзначається у цих пацієнтів і потребує призначення їм комплексної терапії.

У зв'язку з цим людям похилого віку, як правило, одночасно призначають кілька лікарських засобів. Внаслідок цього змінюється відповідь на їх застосування та підвищується імовірність виникнення побічних реакцій, часто вони мають атиповий перебіг (табл. 4.3). Все це потребує більш ретельного моніторування лікарської терапії (Лазебник Л.Б., 2005).

Таблиця 4.1

Найчастіші побічні реакції у людей похилого віку при проведенні фармакотерапії

Гострий делірій	Гострий напад глаукоми
Рухові розлади	Гіпокаліємія
Зміни зорової функції	Ортостатична гіпотензія
Брадикардія	Парестезія
Аритмія	Психічні розлади
Хорея	Набряк легень
Сплутаність свідомості	Серйозна кровотеча
Закреп	Дискінезія
Кома	Порушення сечовипускання
Втомленість	

У людей похилого віку складніше прогнозувати результати лікування. Крім того, порушення в системі гомеостазу підвищують у цих хворих також ризик виникнення й інших токсичних побічних реакцій.

Основна мета лікування людей похилого віку — усунення чи зменшення вираженості хворобливих симптомів і поліпшення якості життя.

У хворих похилого віку можуть розвиватися деякі атипові реакції на лікарські засоби, серед яких багато представників серцево-судинних препаратів (див. табл. 4.3).

Найчастіше в геріатричній практиці застосовують різні препарати, що мають гіпотензивну дію (діуретики, блокатори β-адренорецепторів, антагоністи кальцію), серцеві глікозиди, бронходилататори (теофілін, антагоністи β_2-адренорецепторів), НПЗП, психотропні (антидепресанти, седативні), гіпоглікемізивні засоби. Тому лікар зобов'язаний добре знати їх фармакокінетику та фармакодинаміку (див. табл. 4.2), активність яких, особливо при одночасному застосуванні, може як знижуватися, так і посилюватися (Батутина А.М. и соавт., 2003).

Взаємозалежність фармакокінетичних процесів з фармакодинамічними ілюструє табл. 4.4 на прикладі блокаторів β-адренорецепторів.

Таблиця 4.2

Зміна фармакокінетики лікарських засобів у людей похилого віку

Препарат	Особливості фармакокінетики
Блокатори β-адренорецепторів	Підвищення біодоступності (для ліпофільних блокаторів β-адренорецепторів); збільшення C_{max} і $T_{½}$ внаслідок зниження кліренсу
Антагоністи кальцію	Підвищення біодоступності (внаслідок зменшення ступеня пресистемного метаболізму); збільшення C_{max} і $T_{½}$ в 2 рази; зниження ниркового кліренсу на $^1/_3$, в тому числі активних метаболітів
Інгібітори АПФ	Збільшення C_{max} і $T_{½}$; зниження ниркового кліренсу
Серцеві глікозиди	Збільшення C_{max} і $T_{½}$ (для гідрофільних глікозидів) внаслідок зниження ниркового кліренсу
Діуретики	Збільшення $T_{½}$ на 30–50% внаслідок зниження ниркового кліренсу; для спіронолактону — утворення метаболітів
Теофілін	Збільшення $T_{½}$ внаслідок зниження ниркового кліренсу
Блокатори H_2-рецепторів	Збільшення $T_{½}$ внаслідок зниження ниркового кліренсу
НПЗП	Збільшення C_{max} і $T_{½}$ внаслідок зниження кліренсу (>50% у пацієнтів віком понад 70 років)

C_{max} — максимальна концентрація у плазмі крові; $T_{½}$ — період напіввиведення.

Таблиця 4.3

Атипові реакції при медичному застосуванні лікарського засобу у людей похилого віку

Лікарська речовина	Побічна реакція
Новокаїнамід	Периферична нейропатія
Папаверин	Ураження печінки, підвищення АТ
Хлорпропамід	Гемолітична анемія
Пропранолол	Тяжка діарея, галюцинації
Препарати дигіталісу	Анорексія, аритмія, порушення зору
Фуросемід	Електролітний дисбаланс, порушення слуху, порушення функції печінки, панкреатит, лейкопенія, тромбоцитопенія
НПЗП	Нефротичний синдром, порушення слуху, гастрит, нефротоксичність
Метилдопа	Порушення функції печінки, депресія, тахікардія, тремор
Леводопа	Нефротичний синдром, васкуліт
Прокаїнамід	Аритмія, депресія, лейкопенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, шкірні реакції
Теофілін	Анорексія, шлунково-кишкові кровотечі, тахікардія, аритмія, інсомнія, судоми, затримка сечі
Клонідин	Загострення псоріазу

В Україні за даними відділу фармнагляду Державного фармакологічного центру МЗ України на 01.01.2007 р. у осіб похилого і старечого віку при одночасному застосуванні 3 лікарських за-

Таблиця 4.4

Особливості фармакокінетики антагоністів кальцію та рецепторів β-адреноблокаторів у осіб похилого віку

Лікарський засіб	Сприятливі фактори	Зміни фармакокінетики	Зміни фармакодинаміки
Верампіл	• зниження печінкового метаболізму та ефекту первинного проходження крізь печінку	• збільшення біодоступності • збільшення C_{max} • збільшення Vd (майже в 2 рази) • зниження кліренсу* (на 1/3 рази) • збільшення $T^1/_2$ (в 2 рази)	• значна брадикардія • частіше виникають запори • контроль РQ
Дилтіазем			• тривала гіпотензія • запаморочення • часті закрепи
Ніфедипін			• різка гіпотензія
Ліпофільні блокатори β-адренорецепторів			• зменшення функціональної активності β-адренорецепторів • частіше розвивається ПД з боку ЦНС (розлади мислення, летаргія) • розлади периферичного кровообігу • гіпотермія
Високоліпофільні Пропанолол Окспренолол Пенбутолол Метопролол *Помірноліпофільні* Бісопролол Бетаксолол Піндолол Тимолол	• зниження функції нирок • зниження печінкового метаболізму та ефекту первинного проходження через печінку • зменшення м'язової маси	• підвищення біодоступності • збільшення C_{max} • зниження кліренсу	
Гідрофільні блокатори β-адренорецепторів			
Атенолол Соталол Надолол Ацебутолол	• зниження функції нирок	• збільшення C_{max} • зниження ниркового кліренсу** • збільшення $T^1/_2$	

*Зниження кліренсу активних метаболітів (норверапамілу, дезацетилдилтіазему);
**корекція доз; при КК 10–50 мл/хв — 50% на добу, при КК<10 мл/хв — 25% дози на добу.

собів розвиток побічних реакцій реєстрували у 22,6% випадків. Так, при поєднаному застосуванні саліцилатів або інших НПЗП може посилюватись активність антикоагулянтів і гіпоглікемічний ефект пероральних гіпоглікемізивних препаратів. При взаємодії теофіліну з макролідними антибіотиками, антагоністами кальцію, інгібіторами синтезу сечової кислоти порушується метаболізм теофіліну в печінці, що призводить до підвищення його концентрації у крові та підвищує ризик розвитку токсичності.

Нерідко хворим похилого віку доводиться призначати різні групи лікарських засобів з односпрямованим фармакодинамічним ефектом.

Відомо, що такі препарати, як трициклічні антидепресанти, препарати беладони, протипаркінсонічні, антигістамінні та деякі антиаритмічні лікарські засоби (дизопірамід) виявляють антихолінергічну дію. Оскільки оптимальне функціонування різних систем у похилому віці зумовлене холінергічними механізмами, то при застосуванні цих препаратів, особливо при їх поєднанні, ризик розвитку побічних реакцій набагато вищий. При цьому клінічні симптоми побічних реакцій можуть бути найрізноманітнішими як за своїми проявами (тахікардія, сухість у роті, запор), так і за тяжкістю (затримка сечі, розлади свідомості, порушення координації з падіннями).

Неправильне трактування зазначених симптомів і недооцінка їх можливого зв'язку із прийомом антихолінергічних препаратів можуть стати джерелом діагностичних помилок, а, отже, призвести до неадекватної терапії та запізнілої відміни «підозрюваного» препарату.

У ряді випадків розвиток надлишкового фармакодинамічного ефекту становить для пацієнтів більш серйозні проблеми, ніж те захворювання, з приводу якого було призначено препарат. Так, приблизно у половини хворих похилого віку на фоні лікування метилдопою, цинаризином та іншими препаратами розвивається лікарський паркінсонізм, що порушує якість життя. Хронічний перебіг багатьох захворювань у пацієнтів похилого віку потребує тривалої, практично постійної фармакотерапії. Це стосується перш за все до АГ, СН, ХОХЛ, цукрового діабету, захворювань опорно-рухового апарату (остеоартроз, остеопороз), депресивних станів.

Для проведення раціональної фармакотерапії у цих пацієнтів слід віддавати перевагу тим лікарським засобам, які в різних рандомізованих клінічних дослідженнях виявили себе як ефективні та безпечні. Ці лікарські засоби не лише забезпечують виживаність при різних порушеннях в організмі, але й знижують абсолютний і відносний ризик виникнення побічних реакцій (табл. 4.5).

На жаль, існує досить обмежена кількість фармакологічних груп лікарських засобів, представники яких здатні підвищувати виживаність, зменшувати потребу в госпіталізації пацієнтів похилого і старечого віку, а також сприяти нормалізації якості їх життя.

Існує ряд лікарських засобів, що досить часто призначаються пацієнтам у віці 60 років з метою нормалізації кровообігу, поліпшення процесів обміну, пам'яті. До них належать ноотропні, метаболічні й антиоксидантні препарати, які не мають реального впливу на перебіг та результати захворювань органів кровообігу. Більше того, деякі лікарські засоби не слід призначати людям похилого і старечого віку без вагомих підстав, особливо для тривалого застосування (табл. 4.6), оскільки прийом цих препаратів протягом значного періоду становить серйозну клінічну проблему не лише щодо вибору (або комбінації) оптимального препарату, його дозування, але й забезпечення безпеки.

Наприклад, при тривалому застосуванні НПЗП у хворих на ревматоїдний артрит, остеоартроз існує ризик розвитку гіперкаліємії, ниркової недостатності, фатальних шлункових кровотеч і кардіоваскулярних ускладнень.

Згідно з даними відділу фармнагляду Державного фармакологічного центру МЗ України (за станом на 01.03.2007 р.) застосування лікарських засобів цієї групи супроводжувалося розвитком наступних системних проявів побічних реакцій (табл. 4.7).

Тривале лікування пацієнтів з АГ і СН може зумовити водно-електролітні порушення (гіповолемія, гіпонатріємія, гіпокаліємія, гіпомагніємія), до яких хворі похилого віку особливо чутливі. Відзначимо сприятливі ефекти лікарських засобів, що мають велике значення для пацієнтів із супутньою патологією. Наприклад, верапаміл, ніфедипін, які застосуються, зокрема, для лікування ІХС і АГ, можуть зумовлювати сприятливу дію при виразковій хворобі, знижуючи шлункову секрецію. Аналогічним чином блокатор α_1-адренорецепторів празозин, який призначають при АГ, СН, потенційно корисний при аденомі передміхурової залози. Інгібітор АПФ каптоприл, що широко застосовується при АГ і СН, має урикозуричну дію, тобто кращий за інших однакових умовах у пацієнтів із подагрою. Діуретичний і натрійуретичний ефекти антагоністів кальцію в ряді випадків дозволяють уникнути призначення сечогінних препаратів.

Таблиця 4.5

Лікарські засоби з переважно сприятливим ефектом для осіб віком старше 60 років

Клінічний стан	Препарат	Ефект
Перенесений ІМ, стабільна і нестабільна стенокардія, атеросклероз периферичних артерій; стан після порушення мозкового кровообігу (для тих, кому не показані непрямі антикоагулянти)	Ацетилсалі-цилова кислота 75–100 мг/добу	Зниження ризику розвитку серцево-судинних подій, особливо при тривалості прийому понад 3 роки. Вважається, що захисний ефект триває пожиттєво у разі продовження прийому
Стан після ІМ	Блокатори β-адрено-рецепторів	Зниження ризику розвитку повторного ІМ та раптової смерті. Лікування блокаторами β-адренорецепторів починається в стаціонарі і продовжується не менше 1 року, оптимально — до прояву протипоказань або побічної дії. Максимум захисної дії відзначено у осіб віком старше 65 років та після великовогнищевого (трансмурального) ІМ
	Інгібітори АПФ	Показані для лікування явної чи доклінічної ХСН після ІМ, підвищують виживаність при багаторічному застосуванні
АГ, в тому числі систолічна	Тіазидні діуретики, блокатори β-адрено-рецепторів, інгібітори АПФ	Підвищення виживаності, зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень
ХСН	Інгібітори АПФ	Зниження летальності й частоти госпіталізації
	Спіронолак-тон 12,5–25 мг/добу	Додаткове зниження летальності у хворих на ХСН III–VI ФК
Гіперхолестеринемія	Статини (початок лікування з половинної дози)	Показані для первинної профілактики у осіб віком 50–80 років із ХС ЛПНЩ >3,35 ммоль/л, а також підвищення виживаності при вторинній профілактиці
Фібриляція передсердь (без вад серцця)	Непрямі антикоагулян-ти (варфарин)	Суттєве зниження ризику порушень мозкового кровообігу

Таблиця 4.6

Лікарські речовини, тривалий прийом яких небажаний у осіб віком старше 60 років

Препарат (фармакологічна група)	Небажаний ефект
Антигістамінні (блокатори H_2-рецепторів): дифенгідрамін, хлоропірамін, клемастин та ін.	Препарати цієї групи широко застосовують для лікування алергічних станів та ймовірної алергії для поліпшення сну. Побічна дія на ЦНС (сонливість, порушення пам'яті, дезорієнтація) особливо вірогідна в осіб із дисциркуляторною енцефалопатією
Дипіридамол	Дезагреганти широко застосовують для лікування при різноманітних ішемічних процесах. Дипіридамол потенційно небезпечний при будь-якій формі ІХС (синдром обкрадання). Виняток — пацієнти після протезування клапанів серця
Гіпотензивні центральної дії (метилдопа, клонідин) та резерпіновмісні препарати	Надмірний седативний ефект з погіршенням настрою, посиленням або появою депресії; ортостатична гіпотензія
Антиаритмічні засоби I класу (всі)	Підвищення летальності у пацієнтів із ІХС за рахунок проаритмогенної дії. Як антиаритмічний лікарський засіб слід застосовувати блокатори β-адренорецепторів (II класу) і аміодарон
НПЗП	Здатність викликати НПЗП-гастропатію з вірогідною кровотечею. Крім того, препарати цієї групи спричиняють затримку натрію і води, що знижує ефективність гіпотензивних і серцевих засобів

Таблиця 4.7

Основні системні побічні реакції при медичному застосуванні лікарських засобів в Україні (2007)

Системні порушення	Кількість, %
Алергічні реакції	52
Порушення з боку ШКТ	34,2
Серцево-судинні порушення	3,4
Порушення з боку ЦНС та периферичної нервової системи	3,1
Зміни у місці введення	2,1
Порушення з боку органів дихання	1,8
Порушення з боку нирок та сечовивідної системи	1,2
Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів	0,8
Порушення з боку тромбоцитів та системи згортання крові	0,5
Гематологічні порушення	0,3
Порушення електролітного балансу	0,2
Судинні (екстракардіальні) порушення	0,1
Порушення з боку кістково-м'язової системи	0,1
Усього	**100,0**

Поліморбідність, або мультиморбідність (наявність декількох захворювань у одного пацієнта) — серйозна проблема, з якою може зіштовхнутися лікар, при лікуванні хворих будь-якого віку, проте найчастіше це відзначають у геронтології та геріатрії.

Початок захворювань, що формують синдроми поліморбідності, та їх хронізація припадає на молодий (30–45 років) і середній вік (40–60 років), а результат їх сумарного накопичення проявляється відповідно в похилому віці (61–75 років).

З віком збільшується кількість захворювань у осіб похилого віку (поліморбідність). У середньому в одного хворого віком 60–70 років діагностують 2–3 самостійні захворювання, а старше 75 років — уже 4–6. Однією з причин розвитку поліморбідності вважають групу захворювань, об'єднаних загальним патогенетичним механізмом (пов'язаних з атеросклерозом судин, хронічними інфекціями тощо) (схема 4.1).

Інший шлях розвитку поліморбідності — причинно-наслідкова трансформація: розвинене захворювання призводить до функціональних, а потім і органічних порушень в системі органів, об'єднаних загальними функціями, і послідовному розвитку ряду інших нозологічних форм.

Наступна причина — ятрогенія: тривале застосування лікарських засобів призводить до розвитку ускладнень, що переростають у самостійні нозологічні форми (схема 4.2).

За даними Л.Б. Лазебника та В.М. Дроздової (2003) у хворих похилого віку, які перебувають

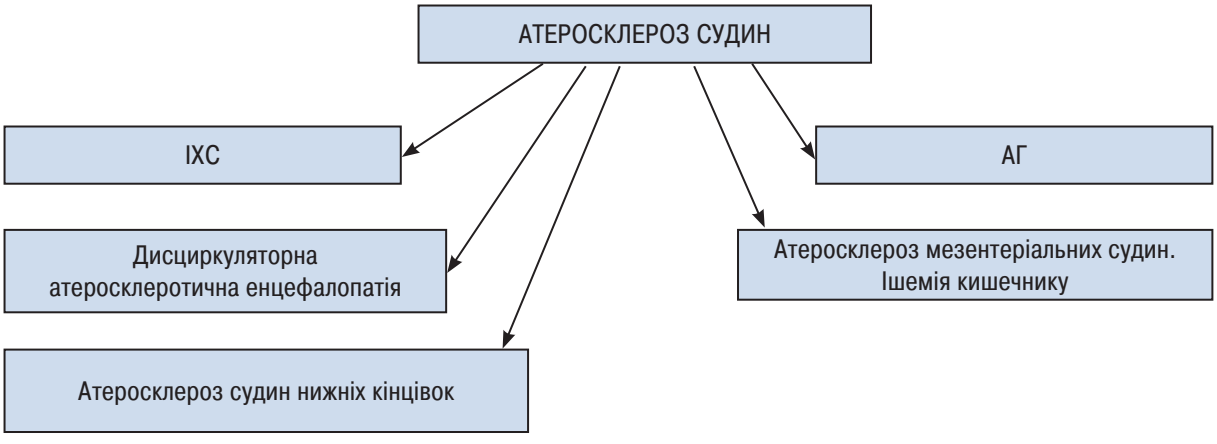


Схема 4.1. *Розвиток поліморбідності за єдиним патогенетичним принципом (Лазебник Л.Б., 2003; 2005)*

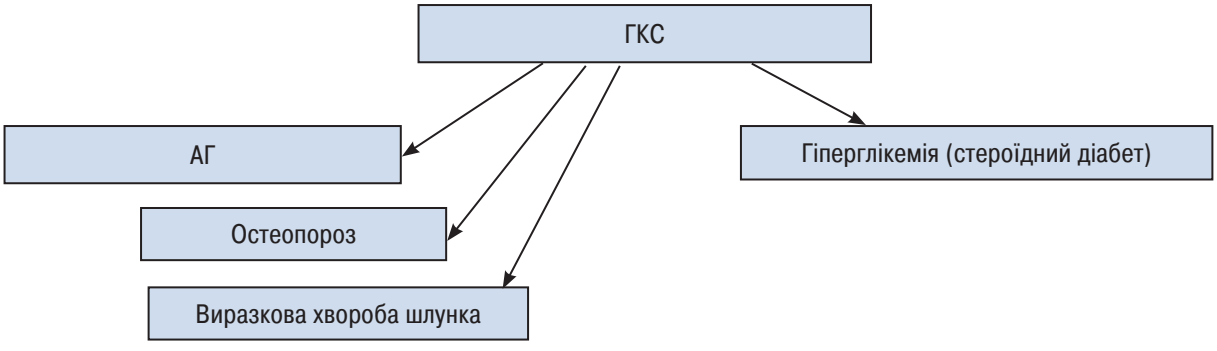


Схема 4.2. *Розвиток поліморбідності у хворих, які тривалий час приймають ГКС (Лазебник Л.Б., 2003; 2005)*

на лікуванні в гастроентерологічних відділеннях, діагностують від 5 до 8 нозологічних форм одночасно. Найчастіше до гастроентерологічних захворювань супутніми є ІХС, АГ та дисциркуляторна енцефалопатія.

На формування поліморбідності може вплинути один і той же фактор. Так, порушення обміну ХС може призвести до розвитку холестерозу жовчного міхура та жовчокам'яної хвороби, жирового гепатозу і є безумовним фактором ризику розвитку атеросклеротичного ураження судин серця і головного мозку, АГ.

Розвиток поліморбідності спричиняє приєднання такого фонового захворювання, як цукровий діабет. Гіперглікемія та периферична полінейропатія при цукровому діабеті стають причиною невиразкової диспепсії, гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, кандидозу стравоходу. Хелікобактерна інфекція тісно взаємозв'язана із розвитком виразкової хвороби, може зумовлювати загострення ХОХЛ.

Взагалі відомо, що різні патологічні стани можуть суттєво впливати як на фармакокінетику, так і на фармакодинаміку лікарських засобів (табл. 4.8).

Діагностування і аналіз поєднаної патології при поліморбідності потребує від лікаря великого обсягу знань не лише щодо вікових змін органів та систем, але й симптоматики деяких захворювань нервової системи, опорно-рухового апарату, сечостатевої сфери, особливостей перебігу хірургічних захворювань, онкологічної настороженості, що дозволить уникнути поліпрагмазії.

Бажання лікаря призначити хворому відразу декілька препаратів виникає в тому разі, якщо у пацієнта одночасно визначають ознаки ураження декількох органів і систем (серцево-судинної, травної, сечовидільної, нервової тощо). Проте ВООЗ не раз повідомляла, що для лікування всіх відомих людству хвороб досить 200 препаратів. Тому перш ніж призначити пацієнтові лікарський засіб, лікар має переконатися в необхідності призначення, можливій альтернативі.

Застосування лікарських засобів, що впливають на єдиний патогенетичний механізм загальносоматичних і гастроентерологічних захворювань, допомагає одержати позитивний результат при мінімальному застосуванні лікарської терапії.

Одночасне призначення декількох лікарських засобів надзвичайно ускладнює проблему їх вза-

Таблиця 4.8

Вплив патологічних станів на фармакокінетику та фармакодинаміку лікарських засобів (Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., 2001)

Патологічний стан	Лікарський засіб	Зміни		Рекомендації
		фармакокінетики	фармакодинаміки	
Захворювання печінки				
Цироз	Теофілін	Зниження кліренсу, уповільнення зниження концентрації в плазмі крові	—	Зниження дози для запобігання токсичності
Гепатит	Варфарин	—	Підсилення антикоагулянтної активності	Зниження дози для зменшення ризику розвитку геморагії
Серцево-судинні захворювання				
Застійна серцева недостатність	Лідокаїн	Підвищення концентрації в крові при звичайній дозі внаслідок зменешення кліренсу в об'ємі розподілення	—	Зниження дози для запобігання токсичності
Бронхо-обструктивний синдром				
Бронхіальна астма	Толбутамід	Швидке зниження концентрації в плазмі крові	—	Клінічне значення невідоме
Пневмонія	Теофілін	Зниження кліренсу та підвищення концентрації в крові	—	Зниження дози для запобігання токсичності
Ендокринні розлади				
Гіпертиреоз	Дигоксин	—	Зниження ефекту	Корекція дози
Мікседема	Дигоксин	—	Зниження ефекту	Корекція дози

ємодії в організмі (Батутина А.М. и соавт., 2003; Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н., 2003; Зюзенков М.В., Лемешев А.Ф., 2004; Лазебник Л.Б. и соавт., 2005), збільшує небезпеку лікування і виникнення побічних реакцій. Особливо несприятлива поліпрагмазія у геріатричних хворих, яка у психології лікаря є «вимушеною». Внаслідок вікових особливостей фармакокінетики ризик розвитку побічних реакцій у хворих похилого віку в 5–7 разів вищий, ніж у осіб молодого віку, а при одночасному застосуванні 3 лікарських засобів — в ⩾10 разів. Пацієнтів похилого віку в 2–3 рази частіше госпіталізують з цієї причини. До того ж такі хворі можуть приймати різні лікарські засоби додатково за власною ініціативою чи за порадою оточуючих. Поліпрагмазію відзначають у 56% пацієнтів віком молодше 65 років і у 73% — старше 65. Прийом 2 препаратів призводить до лікарських взаємодій у 6% пацієнтів. Прийом 5 препаратів підвищує таку частоту до 50%. При прийомі 10 препаратів ризик лікарських взаємодій досягає 100%. В одному з досліджень продемонстровано, що середня кількість препаратів, прийнятих пацієнтами (як призначених лікарями, так і з власної ініціативи), становить 10,5, при цьому в 96% випадків лікарі не знали точно, що приймають їх пацієнти. Побічні реакції, які дають нову клінічну симптоматику, далеко не завжди враховує лікар, оскільки розцінює їх як прояв одного з факторів поліморбідності, що призводить до призначення ще більшої кількості лікарських засобів.

Таким чином, у пацієнтів похилого віку відзначають зміни всіх основних стадій фармакокінетики лікарських речовин: всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення. Найбільш частими причинами порушення абсорбції лікарських засобів у людей похилого віку є сповільнення евакуаторної здатності шлунка та послаблення моторики кишечнику. Зміни пропорції м'язової маси, жирової тканини та об'єму позаклітинної рідини, а також вікові особливості зв'язування лікарських засобів білками крові істотно впливають на розподіл лікарських засобів у осіб похилого віку. Вікові зміни печінки (атрофія паренхіми, зниження активності мікросомальних ферментів), нирок (атрофія нирок, зменшення кількості активних клубочків, структурні зміни клубочків і базальної мембрани канальців), ниркового та печінкового кровотоку визначають зниження швидкості виведення лікарських речовин.

Важливим напрямком діяльності лікаря у взаємовідносинах із хворим (особливо похилого та старечого віку) є формування прихильності пацієнта до запропонованих методів лікування.

Під прихильністю до терапії (фармакотерапії), як зазначає ВООЗ, розуміють відповідність поведінки пацієнта рекомендаціям лікаря, останні включають препарати, дієту і/або зміну способу життя. Прихильність до лікування включає такі поняття, як наполегливість та комплаєнтність (Зоткин Е., Григорьева А., 2007). Наполегливість визначається тривалістю періоду отримання медикаментозної терапії та оцінюється кількістю діб або відсотком хворих, які продовжують лікування протягом відповідного періоду.

Комплаєнтність — показник прихильності до медикаментозної терапії (дотримання кратності та режиму прийому). Комплаєнтність оцінюється індексом застосування препарату, що становить частку від ділення кількості днів прийому повної дози препарату (або його кількості, яка видана хворому) на тривалість (в днях) всього періоду дослідження (спостереження).

Ідеальна мета — досягнення стовідсоткової прихильності. Разом з тим при будь-якому хронічному захворюванні отримання подібного результату малоймовірне.

Якщо індекс застосування препарату досягає ⩾80%, комплаєнтність вважається сприйнятливою. Існують інші підходи до оцінки ступеня прихильності до повноти лікування: пропуск <25% призначень — повна; часткова — пропуск 25–65% призначень; пропуск >65% призначень — її відсутність (Еременко М., 2008).

На сьогодні ідентифіковано майже 250 факторів, які тим чи іншим шляхом зумовлюють ставлення хворих до дотримання режиму терапії (табл. 4.9). В цілому прихильність відображає складну взаємодію різних факторів, конфігурація взаємодії яких змінюється в динаміці захворювання та на віддалених етапах може суттєво відрізнятися від первинної (Незнанов Н.Г., Вид В.А., 2004).

Серед найважливіших з них розглядають такі, як процеси партнерства та співробітництва: лікар-пацієнт, консультування, формування довіри до лікаря, особливо з урахуванням схеми пацієнт — родичі — лікар, не менш важливий принцип сприйнятливості препарату: від вибору лікарських засобів, його фармацевтичної форми до дозового режиму, враховуючи кратність прийому.

Проблема недостатньої прихильності пацієнтів до лікування особливо актуальна при хронічних захворюваннях. Так, до 50% пацієнтів з АГ, БА, атеросклерозом, гіперліпідемією, цукровим діабетом, епілепсією та іншими захворюваннями самостійно переривають лікування, призначене лікарем (Haynes R.B., 2001; WHO, 2003). Низька (недостатня) ефективність лікарських засобів

Таблиця 4.9

Взаємодіючі групи факторів, які впливають на прихильність пацієнтів до фармакотерапії

Фактори				
Соціально-економічні	**Пов'язані з медичним персоналом та системою охорони здоров'я**	**Пов'язані з терапією, що застосовується**	**Пов'язані з пацієнтом**	**Пов'язані зі станом пацієнта на сьогодні**
• Соціально-економічний статус пацієнта (матеріальний стан, рівень освіти, соціальна підтримка, вартість лікування, ситуація в родині тощо) • Расові, етнічні особливості • Військові дії на території країни • Вік	• Ступінь розвитку медичної системи в цілому • Ступінь розвитку системи розподілу медичних послуг • Недостатній розвиток системи відшкодування витрат на лікарські засоби або її відсутність • Освіта медичного персоналу (зокрема уявлення щодо проблеми прихильності пацієнтів фармакотерапії) • Система медичної просвіти пацієнтів та тривалого спостереження за ними • Час, який відводиться для консультації пацієнта • Наявність медичної підтримки щодо корекції побічних реакцій	• Складний режим прийому препаратів, їх кількість та частота прийому • Тривалість лікування • Частота зміни терапії • Швидкість досягнення ефекту • Побічні реакції препарату	• Знання пацієнта про захворювання • Мотивація до лікування • Очікування пацієнта від лікування • Забутливість • Нерозуміння інструкції лікаря • Жах перед побічними реакціями, звикання до терапії, зміна образу життя • Попередній досвід лікування	• Вираженість симптомів захворювання • Динаміка прогресування захворювання • Фізичний, психічний, соціальний стан пацієнта • Наявність супутньої патології (депресія, алкоголізм, наркоманія) • Наявність ефективних методів лікування

може бути тимчасово пов'язана з етапом підбору фармакотерапії хворому та його небажанням повторно звернутися до лікаря, або продовження в подібних випадках терапії за своїми власними міркуваннями або порадами рідних, знайомих тощо. Останнє потребує призначення найбільш ефективних лікарських засобів, застосування яких дозволяє отримати швидкий ефект.

Вважається, що низька прихильність — головна причина зниження вираженості фармакотерапевтичного ефекту, яка суттєво впливає на вірогідність розвитку ускладнень основного захворювання, веде до зниження якості життя хворих та збільшення витрат на лікування.

Слід звернути увагу на причини відмови кардіологічних хворих дотримуватися рекомендацій лікаря щодо фармакотерапії.

Причини відмови від прийому хворими лікарських засобів при терапії серцево-судинних захворювань (Рудик Ю.С., 2008).

1. Асимптомний перебіг серцево-судинних захворювань часто стає мотивацією для хворого не купувати в аптеці необхідні ліки або негайно припинити їх подальше застосування. Особливості ментальності значної частини населення — націленість на швидкість повного одужання, зцілення, чого майже взагалі не відбувається при хронічних захворюваннях.

2. Зникнення симптоматики серцево-судинного захворювання внаслідок прийому відповідних лікарських засобів часто стає сигналом для припинення хворим подальшого застосування ліків.

3. Ірраціональне застосування лікарських засобів.

У зв'язку з вищенаведеним для дотримання основних принципів призначення лікарських засобів пацієнтам похилого віку слід (Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г., 2005):

1. Встановити необхідність призначення лікарського засобу:

- не всі хвороби осіб похилого віку потребують медикаментозного лікування;

- встановити точний діагноз перед початком лікування;

- за можливістю уникати застосування лікарських засобів; не обов'язково призначати їх, якщо актуальне питання якості життя.

2. Ретельно виявити всі умови застосування лікарських засобів пацієнтом:

- хворий може одержувати рекомендації і лікування від декількох лікарів, тому відомості про проведену терапію дозволяють уникнути небажаних лікарських взаємодій;

- тютюнопаління, алкоголь, вживання кави можуть призвести до посилення дії лікарських засобів.

3. Добре знати механізм дії препарату, що призначається:

- пам'ятати про можливості вікових змін у розподілі лікарських речовин;

- призначати добре вивчені лікарські засоби.

4. Починати терапію з невисоких доз лікарських засобів:

- стандартна доза часто висока для пацієнтів похилого віку;

- вплив віку пацієнта на печінковий метаболізм лікарської речовини не завжди прогнозований; ниркова екскрекція ліків та їх метаболітів з віком знижується;

- хворі похилого віку більш сприйнятливі до лікарських засобів, що впливають на ЦНС.

5. Титрувати дози до потрібного ефекту:

- визначити терапевтичний ефект, який необхідно досягти;

- поступово довести дозу до такої, застосування якої дає граничний терапевтичний результат. Якщо досягти бажаного не вдається, необхідно прагнути використати максимальну дозу, що переноситься (коли подальше її підвищення призводить до виникнення побічних реакцій);

- в окремих випадках комбінована терапія більш адекватна й ефективна.

6. Спростити режим застосування лікарських засобів, забезпечувати прихильність терапії:

- уникати складних режимів дозування, найбільш прийнятних для лікарських речовин — 1–2 рази на добу;

- ретельно інструктувати хворих та їх родичів щодо прийому лікарських засобів;

- пояснити, для чого виписано лікарський засіб;

- запропонувати вести запис прийому лікарських засобів;

- постійно контролювати дотримання хворим похилого віку режиму прийому лікарських засобів.

Таким чином, фармакотерапія у пацієнтів похилого та старечого віку має враховувати, перш за все, морфофункціональні особливості кожного вікового періоду в процесі старіння організму, а з іншого боку — враховувати весь спектр поліморбідності в кожному конкретному випадку. Неухильне дотримання цих принципів є запорукою ефективності лікування та підвищення показників якості життя пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Батутина А.М., Зыкова А.А., Остроумова О.Д. (2003) Лекарственное взаимодействие: существуют ли «идеальные» лекарственные препараты для использования в условиях полипрагмазии РМЖ. Клин. фармакология, 11(21): 1152–1157.
2. Безруков В., Купраш Л. (2005) Геріатричні аспекти медикаментозної терапії. Вісн. фармакології та фармації, 12: 23–27.
3. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. (2005) Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств. Спецвыпуск серии «Рациональная фармакотерапия». Литтерра, Москва, 268 с.
4. Зюзенков М.В., Лемешев А.Ф. (2004) Особенности фармакотерапии лиц старших возрастных групп (www.bsmu.by).
5. Купраш О.В. (2007) Артеріальна гіпертензія і супутня патологія у хворих похилого віку: оцінка стану антигіпертензивної терапії в лікарняних закладах України. Автореф. дис. … канд. мед. наук. Київ, 21 с.
6. Лазебник Л.Б. (2005) Старение и полиморбидность. Consilium. medicum. Журн. доказательной медицины для практикующих врачей. 07(12) (www.consilium-medicum.com).
7. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н. (2003) Возраст и клинические проявления болезней. Мед. сестра, 6: 2–6.
8. Лазебник Л.Б., Михеева О.М., Петраков А.В. и др. (2005) Особенности фармакокинетики и фармакодинамики антигипертензивных препаратов при патологии. Проблемы старения и долголетия, 14, прилож. IV Нац. конгрес геронтологів та геріатрів України. Тез. доп., Київ, 11–13 жовтня 2005 р., с. 153.
9. Лоуренс Д.Р., Беннет П.Н., Браун М. Дж. (2002) Клиническая фармакология. Пер. с англ. Медицина. Москва, 680 с.
10. Селезнев Е.Ф., Чайчев В.Г. (2005) Медико-фармацевтические, информационные, образовательные и семейно-бытовые факторы отрицательного влияния на здоровье населения. Медлайн-Экспресс, 1: 33–41.
11. Шестакова М.В. (1999) Можно ли избегать полипрагмазии при инсулиннезависимом сахарном диабете Сахар. диабет, 1(2): 99.

ГЛАВА 5 ■ ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

О.П. Вікторов

Види лікарських взаємодій
Фармацевтична взаємодія
Взаємодія лікарських засобів на етапі всмоктування
Зміна швидкості всмоктування
Зміна повноти всмоктування
Взаємодія на етапі розподілу лікарських речовин
Взаємодія на етапі метаболізму та елімінації
Фармакодинамічні взаємодії лікарських засобів
Взаємодія лікарських речовин з їжею
Взаємодія лікарських засобів з рослинними компонентами
Взаємодія лікарських засобів з етиловим спиртом
Взаємодія лікарських засобів із нікотином
ЛІТЕРАТУРА.....413

ВИДИ ЛІКАРСЬКИХ ВЗАЄМОДІЙ

Відомо, що побічні реакції лікарських засобів можуть виникати внаслідок взаємодії ліків. Останнє стосується в тому числі і серцево-судинних препаратів. Так, аналіз моніторингу побічних реакцій при застосуванні інгібіторів АПФ у 2007 р. тільки у Харківській та Сумській областях України (Дроговоз С.М. та співавт., 2007) показав, що 42,2% випадків спостерігалось при сумісному застосуванні інгібіторів АПФ у 2007 р. з 5 іншими лікарськими засобами; 36,6% — при прийомі до 3 супутніх лікарських засобів; 12,2% — при монотерапії; 6,2% — при супутньому прийомі до 7 лікарських засобів і 3% —при прийомі більше ніж 7 супутніх лікарських засобів (рис. 5.1).

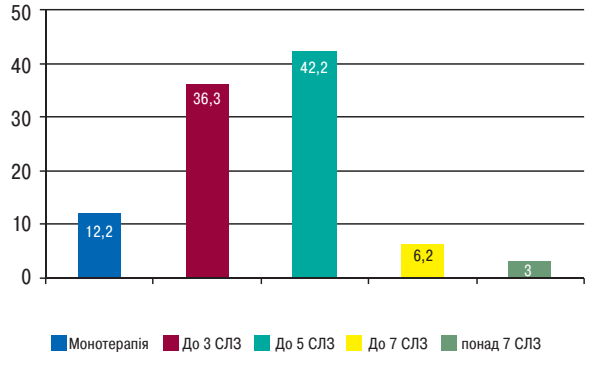


Рис. 5.1. *Частота реєстрації при застосуванні інгібіторів АПФ у Харківській і Сумській областях залежно від супутньої фармакотерапії (2007 р.). СЛЗ — супутні лікарські засоби*

Розрізняють такі види лікарських взаємодій (Викторов А.П. и соавт., 1991; Викторов А.П., 2000; Пальцев М.А. и соавт., 2005; Деримедведь Л.В. и соавт., 2006):

- фармацевтичне, пов'язане з фізико-хімічними взаємодіями лікарських речовин поза організмом (наприклад утворення нерозчинних сполук);
- фармакокінетичне, пов'язане зі зміною фармакокінетичних характеристик лікарських речовин (Пальцев М.А. и соавт., 2005);
- фармакодинамічне, пов'язане зі зміною ефектів препаратів.

ФАРМАЦЕВТИЧНА ВЗАЄМОДІЯ

Фармацевтична взаємодія лікарських речовин можлива ще до їх введення в організм або безпосередньо в місці їх введення.

Фармацевтична взаємодія зазвичай відбувається поза організмом при виробництві препаратів, у клінічній практиці при змішуванні препаратів в одному шприці або інфузійній системі. Негативні приклади такого необачного змішування наведені в табл. 5.1.

Зазвичай фармацевтична взаємодія — результат фізико-хімічних реакцій лікарських речовин (наприклад кислот і лугів). При цьому можуть утворюватися нерозчинні сполуки, змінюватися кольори, запах, фармацевтичні властивості лікарських речовин. Як правило, цей вид взаємодії виникає при складанні нераціональних прописів лікарських засобів. Наприклад, у лужному середо-

Таблиця 5.1

Взаємодія лікарських препаратов в одному шприці (в одній інфузійній системі)

Взаємодіючі препарати		Результат взаємодії
Кислота аскорбінова	Кислота нікотинова	Розкладання аскорбінової кислоти
	Піридоксин	Те саме
	Тіамін	Взаємне розкладання
	Ціанокобаламін	Те саме
	Кальція пантотенат	Розкладання аскорбінової кислоти
Кислота нікотинова	Кислота аскорбінова	Те саме
	Піридоксин	Розкладання піридоксину
	Тіамін	Розкладання тіаміну
	Ціанокобаламін	Розкладання ціанокобаламіну
Піридоксин	Кислота аскорбінова	Розкладання аскорбінової кислоти
	Кислота нікотинова	Розкладання піридоксину
	Тіамін	Розкладання тіаміну. В одному шприці вводити не можна. Вводити в різні дні й години доби
	Ціанокобаламін	Взаємне розкладання, накопичення іонів кобальту
Рибофлавін-мононуклеотид	Тіамін	Розкладання тіаміну в лужному середовищі й підвищення його токсичності
	Ціанокобаламін	Розкладання ціанокобаламіну, накопичення іонів кобальту, підвищення токсичності
Тіамін	Кислота аскорбінова	Розкладання тіаміну
	Кислота нікотинова	Те саме
	Рибофлавін-мононуклеотид	Те саме
	Ціанокобаламін	Взаємне розкладання
Ціанокобаламін	Кислота аскорбінова	Те саме
	Кислота нікотинова	Розкладання ціанокобаламіну
	Піридоксин	Взаємне розкладання. Накопичення іонів кобальту
	Рибофлавін-мононуклеотид	Накопичення іонів кобальту, підвищення токсичності
	Тіамін	Взаємне розкладання
АТФ натрію	Атропіну сульфат	Осад основи атропіну
	Бендазол	Осад основи бендазолу
	Дифенгідрамін	Осад основи дифенгідраміну
	Кальцію глюконат	Утворення осаду дикальцієвої солі аденозинтрифосфорної кислоти
	Магнію сульфат	Випадання в осад гідрату окису магнію
Хлорпромазин	Розчин Рінгера (небажано вводити в одному шприці з іншими лікарськими засобами)	Утворення осаду (основа хлорпромазину)
Атропіну сульфат	АТФ натрію	Гідроліз АТФ, втрата активності
	Натрію оксибутират	Осад основи атропіну
	Аспарагінат K-Mg	Те саме
	Амінофілін	Те саме
Барбітал натрій	Атропіну сульфат	Взаємне розкладання, утворення осаду
	Суксаметонію хлорид	Розкладання суксаметонію хлориду, утворення осаду
	Кальцію хлорид	Утворення малорозчинної солі барбіталу
	Кислота аскорбінова	Взаємне розкладання
	Лобелін	Утворення поганорозчинних осадів барбіталу (кислоти) й алкалоїду
	Омнопон	Те саме
	Папаверин	Утворення поганорозчинного осаду папаверину
	Платифіліну гідротартрат	Утворення поганорозчинного осаду платифіліну
	Скополамін	Утворення поганорозчинного осаду скополаміну
Метенамін	Атропіну сульфат	Утворення осаду атропіну
	Розчин декстрози для ін'єкцій	Розкладання, побуріння розчину
	Лобеліну гідрохлорид	Утворення осаду основи лобеліну
	Папаверин	Утворення осаду основи папаверину
Розчин декстрози для ін'єкцій (стабілізований соляною кислотою)	Епінефрин	Розкладання епінефрину в зв'язку зі зниженням концентрації стабілізатора
	Бензилпеніцилін	Розкладання та інактивація антибіотика
	Апоморфін	Розкладання апоморфіну у зв'язку зі зниженням концентрації стабілізатора
	Метенамін	Нейтралізація, побуріння розчину
	Канаміцин	Випадання осаду (продукт конденсації з декстрозою)

Взаємодіючі препарати		Результат взаємодії
	Кислота аскорбінова	Окиснення кислоти аскорбінової у зв'язку зі зниженням концентрації стабілізатора
	Кофеїн-бензоат натрію	Осад бензойної кислоти
	Лінкоміцин	Гідроліз лінкоміцину
	Серцеві глікозиди	Інактивація серцевих глікозидів у кислому середовищі
	Стрептоміцин	Гідроліз та інактивація антибіотика в кислому середовищі (pH <4,0)
	Амінофілін	Взаємодія етилендіаміну з соляною кислотою і декстрозою, побуріння розчину
Бендазол	АТФ натрію	Осад основи бендазолу
	Нікетамід	Осад основи нікетаміду
	Кофеїн-бензоат натрію	Утворення осадів основи бендазолу та бензойної кислоти
	Натрію гідрокарбонат	Розкладання гідрокарбонату, осад основи бендазолу
	Натрію оксибутират	Осад основи бендазолу
	Натрію саліцилат	Те саме
	Сульфатіазол	Те саме
	Аспарагінат K-Mg	Те саме
	Папаверин	Взаємне зниження розчинності при охолодженні, випадання в осад основи папаверину при температурі <18 °C
	Серцеві глікозиди (наперстянка, конвалія)	Гідроліз, інактивація глікозиду
	Тіопентал натрій	Осад основи бендазолу
	Трилон Б	Те саме
	Цитизин	Те саме
	Сульфаетидол	Те саме
	Пентобарбітал	Те саме
Дифенгідрамін	АТФ натрію	Витиснення і осадження нерозчинної основи дифенгідраміну
	Гепарин	Те саме
	Натрію гідрокарбонат	Те саме
	Натрію оксибутират	Те саме
	Натрію салицилат	Те саме
	Сульфатіазол	Те саме
	Оксиферроскорбон	Те саме
	Аспарагінат K-Mg	Те саме
	Тіопентал натрій	Те саме
	Трилон Б	Те саме
	Цитизин	Те саме
	Пентобарбітал	Те саме
Суксаметонія хлорид	Барбітал натрій	Розкладання суксаметонію хлориду в лужному середовищі та утворення осаду барбіталу
Вінпоцетин	Гепарин	Можливе утворення осаду
Кальція глюконат	АТФ натрію	Утворення осаду дикальцієвої солі аденозинтрифосфорної кислоти
	Натрію гідрокарбонат	Утворення осаду карбонату кальцію
Кальція хлорид	Гексобарбітал	Утворення осаду кальцієвої солі
	Натрію гідрокарбонат	Утворення осаду карбонату кальцію
	Тіопентал натрій	Утворення осаду кальцієвої солі
	Трилон Б	Те саме
	Цитизин	Утворення нерозчинного гідроксиду кальцію
Кофеїн-бензоат натрію	Бендазол	Утворення осаду основи бендазолу й бензойної кислоти
	Папаверин	Утворення осаду основи папаверину і бензойної кислоти
Магнію сульфат	АТФ натрію	Випадання осаду гідроксиду магнію
	Натрію гідрокарбонат	Те саме
	Аспарагінат K-Mg	Те саме
	Тіопентал натрій	Те саме
	Трилон Б	Зв'язування іонів магнію в комплекс
Натрію гідрокарбонат	Бендазол	Осад основи бендазолу
	Дифенгідрамін	Витиснення і осадження нерозчинної основи дифенгідраміну
	Кальцію глюконат	Утворення осаду карбонату кальцію
	Кальцію хлорид	Те саме
	Лобелін	Осад основи лобеліну
	Магнію сульфат	Випадання в осад гідрату окису магнію
	Папаверин	Утворення осаду основи папаверину

Взаємодіючі препарати		Результат взаємодії
Папаверин	Барбітал натрій	Те саме
	Метенамін	Те саме
	Бендазол	Взємне зниження розчинності при охолодженні, випадання в осад основи папаверину при температурі <18 °С
	Кальцію хлорид	Утворення осаду
	Кофеїн-бензоат натрію	Утворення осаду основи папаверину
	Серцеві глікозиди	Гідроліз, інактивація
Серцеві глікозиди	Аймалін	Утворення осаду
	Атропіну сульфат	Інактивація глікозиду
	Бендазол	Те саме
	Лобелін	Те саме
	Папаверин	Те саме
	Платифіліну гідротартрат	Те саме
Тіопентал натрій	Епінефрин	Утворення осаду тіопенталу
	Хлорпромазин	Утворення осаду хлорпромазину
	Дифенгідрамін	Осад основи дифенгідраміну
	Суксаметонію хлорид	Осад основи суксаметонію хлориду
	Кальцію хлорид	Утворення кальцієвої солі тіопенталу
	Магнію сульфат	Утворення магнієвої солі тіопенталу
	Морфін	Осад основи морфіну і тіопенталової кислоти

вищі частково розпадаються серцеві глікозиди, що призводить до втрати їх активності.

Кислі розчини не можуть використовуватися як основи для лікарських речовин, що є слабкими кислотами, оскільки можливе випадання лікарських речовин в осад; в таких розчинах нестабільні гепарини, амінофілін тощо.

0,9% розчин натрію хлориду, що має нейтральне значення pH, придатний для розчинення більшості ліків. Норепінефрин нестабільний при нейтральних значеннях pH, проте добре зберігається в кислому середовищі.

Барбітурати, фенітоїн, фенотіазіни, фуросемід і вітаміни групи В не рекомендується змішувати з розчинами інших лікарських засобів.

У табл. 5.2 наведені приклади фармацевтичної несумісності деяких лікарських засобів у розчинах.

Таблиця 5.2

Фармацевтична несумісність деяких лікарських засобів в інфузійних розчинах

Лікарський засіб	Взаємодіючі лікарські засоби	Наслідки взаємодії
Фенітоїн	Інфузійний розчин	Випадання осаду
Інсулін	Протамін	Зниження активності інсуліну
Гепарин	Гідрокортизон	Інактивація гепарину
	Симпатоміметичні аміни	Утворення осаду
	Тетрацикліни	Утворення осаду
	Аміноглікозиди	Утворення осаду
Прокаїнамід	Фуросемід	Утворення осаду
Тіамін	Фуросемід	Утворення осаду
Амінофілін	Бендазол	Утворення погано розчинних сполук

Прикладом фізичної взаємодії є утворення так званих евтектичних сумішей лікарських речовин. Вони утворюються при змішуванні лікарських засобів, що мають високі кріоскопічні константи, з лікарськими речовинами з низькою температурою плавлення. В результаті їх взаємодії утворюється непридатна для вживання волога маса. Цю властивість необхідно враховувати при виписуванні порошків аскорбінової кислоти, ментолу, камфори бромистої, феназону. Евтективними вважають поєднання кофеїну з бензоатом натрію.

Результат фізичної взаємодії не завжди негативний. Так, цей тип взаємодії використовують за необхідності адсорбції (зв'язування молекул лікарських засобів, токсичних речовин або солей важких металів та ін.). Ентеросорбенти діють при цьому в ШКТ, перешкоджаючи всмоктуванню зазначених сполук. Хімічну взаємодію також використовують із терапевтичною метою, наприклад реакції нейтралізації кислот. Проте така взаємодія може призвести до розвитку побічних реакцій.

Фармацевтична взаємодія можлива і на рівні всмоктування лікарських речовин в ШКТ. Наприклад, сорбенти, прийняті одночасно з іншими лікарськими засобами, знижують їх абсорбцію і біодоступність. Іони кальцію, зв'язуючись із тетрациклінами, перешкоджають всмоктуванню останніх. Іонообмінні смоли (наприклад колестирамін) взаємодіють із рядом препаратів (дигоксин, антикоагулянти непрямої дії тощо), які стають нерозчинними і виводяться через кишечник. Так, пригнічення всмоктування препаратів гормонів щитовидної залози під впливом колестираміну може призводити до розвитку гіпотиреозу у пацієнтів, які одержують замісну гормональну терапію.

ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ЕТАПІ ВСМОКТУВАННЯ

Особливості взаємодії на цьому етапі фармакокінетики лікарських засобів залежать від швидкості та повноти всмоктування.

Зміна швидкості всмоктування

Має значення в тих випадках, коли важливо швидко досягти максимальної дії препарату. Також це відіграє роль при виборі часу призначення лікарського засобу в підтримувальній дозі при тривалій терапії з метою запобігання зниження концентрації препарату нижче мінімальної терапевтичної. Зміна швидкості всмоктування може вплинути на ефективність лікарських речовин, терапевтичні ефекти яких залежать не від концентрації препарату в крові, а від швидкості зміни цієї концентрації. При сповільнені швидкості всмоктування може знижуватися системна біодоступність погано-розчинних препаратів.

Зміна повноти всмоктування

Впливає на біодоступність препарату, а отже, на його системні ефекти. В ряді випадків зміна повноти всмоктування може впливати на характер розподілу препарату в організмі.

Зміну всмоктування відзначають, якщо лікарські речовини:

- хімічно взаємодіють одна з одною (табл. 5.3);
- змінюють кислотність шлунка (табл. 5.4);
- впливають на швидкість проходження хімусу через ШКТ;
- конкурують через транспортні системи тонкої кишки;
- впливають на мікрофлору кишечнику (табл. 5.5).

Таким чином, при поєднаному застосуванні одні лікарські засоби можуть впливати на швидкість і повноту всмоктування інших препаратів, зумовлюючи зміну їх системної біодоступності. До основних механізмів лікарської взаємодії на етапі всмоктування належать:

- зміна кислотності шлункового вмісту;
- вплив на швидкість проходження хімусу через ШКТ;
- конкуренція через транспортні системи тонкої кишки;
- придушення мікрофлори кишечнику. Взаємодії у зв'язку з конкуренцією через канальцевий транспорт показана в табл. 5.6.

Таблиця 5.3

Хімічні взаємодії деяких лікарських засобів (Білоусов Ю.Б., Гуревич Г.К., 2005)

Препарат 1	Препарат 2	Результат взаємодії
Тетрацикліни	Препарат заліза	Пригнічення всмоктування препаратів
	Солі кальція	Утворення нерозчинних комплексів
	Алюміній- і магній-вмісні антацидні засоби	Зниження всмоктування антибіотиків
Блокатори H_2-рецепторів	Антацидні засоби	Зменшення повноти всмоктування блокаторів H_2-рецепторів
Триметоприм Кліндаміцин Цефалексин Тетрациклін Левотироксин натрій	Колестирамін	Зменшення всмоктування препаратів 1

Таблиця 5.4

Взаємодія деяких лікарських засобів, що впливають на кислотність шлункового соку

Препарат 1	Препарат 2	Результат взаємодії
Антациди Інгібітори протонного насосу Блокатори H_2-рецепторів	Слабкі кислоти	Зниження всмоктування препаратів 2
	Слабкі основи	Підвищення всмоктування препаратів 2
Адсорбенти	Кетоконазол Ланзопразол Левофлоксацин Норфлоксацин Офлоксацин Серцеві глікозиди Тетрацикліни Левотироксин натрій Фенітоїн Ципрофлоксацин	Зниження абсорбції препаратів 2

ВЗАЄМОДІЯ НА ЕТАПІ РОЗПОДІЛУ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН

Лікарські речовини системної дії з місця введення надходять у кров. У крові відбува-

Таблиця 5.5

Взаємодія деяких лікарських засобів на етапі їх всмоктування

Препарат 1	Препарат 2	Результат взаємодії	Примітка
ГКС	Колестирамін Колестипол	Зниження ефектів гідрокортизона	Необідно окреме введення ліків
Дигоксин Дигітоксин	Те саме	Зниження ефектів глікозидів	Застосування серцевих глікозидів можливо не раніше ніж через 8 год після прийому препаратів 2
Аторвастатин Церивастатин Флувастатин Ловастатин Правастатин Симвастатин	Те саме	Зниження ефектів препаратів 1	Застосування препаратів 1 можливо не раніше ніж через 3–4 год після прийому препаратів 2
Фуросемід	Те саме	Зниження диуретичного ефекта	Те саме
Гормони щитоподібної залози	Те саме	Зниження ефектів гормонів	Призначення гормонів можливо не раніше ніж через 6 год після прийому препаратів 2
Варфарин	Колестирамін	Зниження аникоагуляційного ефекту	Те саме
Жовчні кислоти	Естрогени Фібрати	Підвищення елімінації ХС із жовчю	Необхідний контроль вмісту ХС у плазмі крові

ється їх взаємодія з білками плазми крові та форменими елементами. В результаті цього утворюються вільна і зв'язана фракції лікарської речовини (табл. 5.7), що призводить до зміни швидкості його метаболізму та елімінації, а в ряді випадків — до зміни характеру розподілу в органах і тканинах (табл. 5.8). Перш за все подібні взаємодії відзначають із лікарськими речовинами з високим ступенем зв'язування з білками крові.

Зазвичай лікарські речовини, потрапляючи у кров, в тій або іншій мірі зв'язуються з білками плазми крові. Між вільною та зв'язаною фракціями встановлюється динамічна рівновага, що може бути зміщена в будь-яку сторону. Таке зміщення можуть здійснити інші препарати, що мають спорідненість до тих же білків. Слід враховувати, що фармакологічну дію проявляє вільна фракція лікарської речовини. Зменшення зв'язування з білками з 98 до 96% приводить до двократного підвищення вільної фракції в крові (Рейхарт Д.В. и соавт., 2007). Таким чином, лікарські речовини, що мають більшу спорідненість до певного білка, витісняючи зі зв'язку з ним препарат, можуть значно посилити терапевтичний і токсичний ефект останніх, різко підвищуючи його вміст у крові. Суттєве значення це має для лікарських засобів, що зв'язуються з білками на 85%.

Таблиця 5.6

Взаємодія деяких серцево-судинних лікарських засобів у зв'язку з конкуренцією через канальцевий транспорт

Лікарський засіб	Конкуруючі лікарські засоби	Результат взаємодії
β-Лактамні антибіотики	Фуросемід	Підвищення концентрації β-лактамних антибіотиків, збільшення періоду їх напіввиведення
Солі літія	Тіазидні діуретики	Інтоксикація літієм
Дигоксин	Спіронолактон	Підвищення концентрації дигоксину в плазмі крові
Саліцилати	Пробенецид	Інтоксикація саліцилатами

Таблиця 5.7

Зв'язування деяких лікарських засобів з альбумінами

Лікарський засіб	Вільна фракція, %
Варфарин	3
Дигітоксин	10
Індометацин	3
Клофібрат	10
Фенітоїн	9
Хінідин	11
Хлорпропамід	4
Етакринова кислота	10

Серцево-судині лікарські засоби, що зв'язуються з білками на ⩾85%: пропранолол, варфарин, верапаміл, дигітоксин, фенітоїн, ніфедипін, празозин, фуросемід, хінідин, хлорпропамід, клофібрат, дикумарол.

Найбільш відомим терапевтично значимим є витиснення лікарських засобів з їх зв'язку з білками крові при одночасному призначенні з:

• антикоагулянтами;
• пеніцилінами;
• пероральними протидіабетичними лікарськими засобами;
• дигітоксином;
• метотрексатом.

Таблиця 5.8

Взаємодія деяких лікарських засобів на етапі розподілу

Препарат 1	Препарат 2	Результат взаємодії
Індометацин Клофібрат Саліцилати	Варфарин Фенітоїн	Витиснення препаратів 2 з їх зв'язку з білками крові, підвищення їх вільної фракції
Хінідин	Дигоксин	Підвищення концентрації дигоксину в крові
Кофеїн	Пеніциліни	Підвищення проникності ГЕБ для препаратів 2

Лекарські взаємодії, що відбуваються внаслідок витиснення однієї лікарської речовини іншою із зв'язку з білком-переносником, наведені в табл. 5.9.

Таблиця 5.9

Деякі лікарські взаємодії, пов'язані з конкуренцією через місце зв'язування транспортних систем крові

Зв'язана лікарська речовина	Лікарська речовина, що витісняє	Результат взаємодії
Толбутамід	Саліцилати Фенілбутазон	Гіпоглікемія
Метотрексат	Саліцилати Сульфаніламіди	Агранулоцитоз
Тіопентал натрій	Сульфаніламіди	Пролонгація наркозу
Варфарин	Саліцилати Клофібрат	Геморагії

ВЗАЄМОДІЯ НА ЕТАПІ МЕТАБОЛІЗМУ ТА ЕЛІМІНАЦІЇ

Лікарські речовини можуть виступати як індуктори та інгібітори ферментів метаболізму, зменшуючи чи збільшуючи час їх напіввиведення:

• якщо час напіввиведення зменшується (індукція ферментів), то для підтримки концентрації у плазмі крові в межах терапевтичного діапазону необхідне підвищення дози препарату чи зменшення інтервалу між його прийомами;

• якщо час напіввиведення збільшується (інгібування ферментів), то потрібна корекція дози препарату в бік її зниження чи збільшення інтервалів між його прийомами.

У потенціюванні дії одного лікарського засобу іншим відіграють роль, вірогідно, не лише вищезазначені ефекти, але і зниження метаболізму речовин у мікросомах печінки (табл. 5.10). Сильними індукторами печінкового метаболізму є барбітурати, карбамазепін, фенітоїн, рифампіцин, хлоралгідрат, хлордіазепоксид, хлорпромазин, мепробамат, дифенгідрамін, трифлуоперазин, кодеїн та ін.; активними індукторами є ментол, кава, алкоголь, а також деякі харчові добавки. Ряд токсикантів — ацетон, бензол, ДДТ (4,4-дихлордифенілтрихлоретан) та інші підвищують активність печінкового метаболізму. Водночас інші токсичні речовини (плюмбум, меркурій, нікель, арсен, феноли, чотирихлористий вуглець, анілін та ін.) знижують її.

Таблиця 5.10

Лікарські взаємодії, пов'язані зі зміною активності печінкового метаболізму

Лікарська речовина	Лікарські речовини, що змінюють активність печінкового метаболізму	Результат взаємодії
Варфарин	Барбітурати	Зниження антикоагулянтної активності
Толбутамід	Фенітоїн, алкоголь	Гіперглікемія
Пероральні контрацептиви	Рифампіцин	Зниження ефективності пероральних контрацептивів
Преднізолон	Барбітурати	Зниження рівня стероїдів
Хінідин	Барбітурати	Зниження рівня хінідину

Слід зазначити, що індукція активності мікросом печінки зазвичай розвивається повільно. Приблизно лише через 7–10 поєднаних прийомів лікарських речовин, одна з яких впливає на печінковий метаболізм, виявляють клінічно значиму зміну концентрації іншої лікарської речовини. При цьому зазвичай концентрація в крові препарату-індуктора істотно не впливає на ступінь індукції ферментів. Якщо визначають індукцію печінкових ферментів, для досягнення бажаного терапевтичного ефекту слід підвищити дозу препарату, метаболізм якого стимулюється.

Інгібування ферментів печінки зазвичай відбувається швидше, ніж індукція. Як правило, для розвитку феномена інгібування досить досягнення певної концентрації препарату-інгібітора. Ця концентрація може бути досягнута навіть при його першому прийомі. Чим вище концентрація препарату-інгібітора в крові (тобто чим вища доза), тим більша ймовірність розвитку лікарських взаємодій, пов'язаних з інгібуванням

ферментів печінки. При пригніченні печінкового метаболізму необхідно знизити дозу препарату, метаболізм якого пригнічений, або збільшити інтервал між його прийомами. В іншому разі різко підвищується імовірність розвитку побічних реакцій, пов'язаних із передозуванням.

Оскільки заздалегідь неможливо розрахувати ступінь індукції (інгібування) печінкового метаболізму, то тривале поєднане застосування лікарських речовин з індукторами чи інгібіторами печінкового метаболізму є показанням до проведення терапевтичного лікарського моніторингу.

Таким чином, при поєднаному застосуванні одні лікарські речовини можуть впливати на швидкість метаболізму та/чи екскрецію інших лікарських речовин. Індукція ферментів печінкового метаболізму розвивається протягом тривалого часу, зазвичай ⩾7–10 днів прийому препарату-індуктора. При цьому концентрація препарату-індуктора у плазмі крові не має суттєвого значення. Інгібування ферментів залежить від концентрації препаратів-інгібіторів, а не від тривалості їх прийому. Навіть одноразовий прийом подібних лікарських речовин у високій дозі може призвести до інгібування ферментів. Взаємодія лікарських речовин на рівні печінкового метаболізму може бути пов'язана зі зміною не лише активності ферментів печінки, а й печінкового кровотоку. Тривале поєднане застосування лікарських речовин з індукторами чи інгібіторами печінкового метаболізму — показання до проведення терапевтичного лікарського моніторингу.

Зміна фармакологічної активності при дії препаратів-індукторів системи цитохрому Р450 печінки наведена в табл. 5.11.

Таблиця 5.11

Зміна фармакологічної активності деяких серцево-судинних засобів при дії препаратів-індукторів системи цитохрому Р450 печінки

Представник фармакологічної групи	Інгібітори системи цитохрому Р450 печінки	Результат взаємодії
Варфарин	Барбітурати, фенітоїн, карбамазепін, рифампіцин, спирт етиловий (хронічне вживання)	Зниження антикоагулянтної активності
Хінідин	Барбітурати, фенітоїн, карбамазепін	Зниження ефективності антиаритмічної дії
Теофілін	Барбітурати, карбамазепін, рифампіцин, тютюнопаління	Послаблення протиастматичної дії

ФАРМАКОДИНАМІЧНІ ВЗАЄМОДІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Фармакодинамічні взаємодії лікарських засобів пов'язані з такими основними механізмами:

• Конкуренція зв'язування з рецепторами

Конкурувати можуть як агоністи, так і антагоністи.

• Зміна кінетики лікарських речовин у місці дії

Це може бути пов'язане зі зміною їх всмоктування, розподілу, метаболізму та елімінації.

• Вплив на синаптичну передачу

Так, резерпін приводить до виснаження запасів катехоламінів, що руйнуються МАО. Якщо одночасно з резерпіном застосовувати інгібітори МАО, то порушиться метаболізм катехоламінів, що призведе до різкого підвищення АТ.

• Взаємодія ефектів лікарських засобів, якщо вони викликають протилежні ефекти

У ряді випадків фармакодинамічні взаємодії лікарських речовин можуть призводити до розвитку побічних реакцій (табл. 5.12).

Як видно (див. табл. 5.12), існує велика кількість різноманітних механізмів взаємодії лікарських засобів. Багато які з них вивчені недостатньо. Тому з метою уникнення можливих лікарських взаємодій та пов'язаних з ними побічних реакцій, слід віддавати перевагу монотерапії (тільки якщо це дозволяє клінічна ситуація) порівняно з комплексним лікуванням.

Небезпечні взаємодії ряду лікарських засобів наведені в табл. 5.13.

ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН З ЇЖЕЮ

При вивченні питань безпеки застосування лікарських засобів зазвичай особливу увагу приділяють їх взаємодії з компонентами, що входять до складу їжі (Викторов А.П. и соавт., 1991; 2000).

На рівні всмоктування лікарських речовин в ШКТ вплив їжі може бути пов'язаний з:

• утворенням комплексів з лікарськими препаратами, зміною pH шлунка та/чи дванадцятипалої кишки;

• перерозподілом лікарських препаратів між хімусом і просвітом ШКТ;

• конкуренцією через однакові транспортні системи з просвіту кишечника в кров.

Таблиця 5.12

Деякі фармакодинамічні взаємодії, що зумовлюють розвиток побічних реакцій

Лікарська речовина 1	Лікарька речовина 2	Результат
Міорелаксанти	Аміноглікозиди	Посилення курареподібного ефекта, оскільки препарати двох груп погіршують нейром'язову передачу
Опіоїди	Нейролептики	Пригнічення діяльності дихального центру
Алкоголь	Ізоніазид Парацетамол	Посилення гепатотоксичних ефектів препаратів
Засоби, що пригнічують ЦНС	Бензодіазепіни Барбітурати Антагоністи H_2-рецепторів	Порушення концентрації уваги
Трициклічні антидепресанти	Адреноміметики	Гіпертонічний криз
Трициклічні антидепресанти	Блокатори М-холінорецепторів	Затримка сечовиділення
Агоністи β-адренорецепторів	Галотан	Екстрасистолія
Блокатори β-адренорецепторів	Верапаміл Дизопірамід Дилтіазем	Посилення негативних інотропного, хронотропного і дромотропного ефектів
Петльові діуретики	Аміноглікозиди	Ототоксичність

Таблиця 5.13

Небезпечні комбінації деяких серцево-судинних лікарських засобів

Найменування взаємодіючих препаратів		Механізм та прояви взаємодії
Інгібітори МАО і трициклічні антидепресанти	Епінефрин, норепінефрин, фенілефрин, ефедрин, тирамін, амфетамін, кокаїн, амфепрамон, кофеїн, продукти, що містять тіамін, та ін.	Збільшення виходу амінів та гальмування інактивації ендогенних і екзогенних амінів призводить до підвищення токсичності та збудження різних відділів ЦНС, гіпертонічного кризу, тахікардії, сильного головного болю (гіпертонічна енцефалопатія), втрати свідомості, крововиливу в мозок
	Резерпін, гуанетидин, леводопа, метилдопа, клонідин	Кардіотонічна дія, тахікардія, порушення проведення і реполяризації, викривлена дія на АТ (різке підвищення АТ), посилення гіпоглікемічної дії
Препарати наперстянки	Похідні амінохіноліну	Підвищення рівня дигоксину в сироватці крові, підвищення кардіотоксичності
	Антиаритмічні засоби (тирацизін, хінідін, аміодарон та ін.), антагоністи кальцію (верапаміл, дилтіазем)	Різке збільшення вираженості кардіотоксичної дії (посилення негативної дромо- і хронотропної дії); зниження провідності, аритмогенна дія
	Тіазидні і петльові діуретики	Гіпоглікемія, посилення токсичності, підвищення вірогідності передозування серцевих глікозидів
	Адреноміметики (епінефрин, норепінефрин, орципреналін), симпатоміметики (ефедрин), метилксантини (кофеїн, теофілін)	Взаємне збільшення періоду аритмогенної дії (посилення гетеротопного збудження)
Нітрати	Сильденафіл	Значне посилення судинорозширювальної та антиагрегантної дії
Адреностимулятори	Галотан	Порушення серцевого ритму (екстрасистолія тощо)

Подібні взаємодії впливають на швидкість і ступінь абсорбції лікарських препаратів, що призводить до зміни їх максимальної концентрації у плазмі крові або часу її досягнення.

Якби взаємодію відзначали лише на етапі всмоктування лікарських речовин із ШКТ, то цього можна було б уникнути, застосовуючи лікарські препарати між прийомами їжі або використовуючи парентеральні шляхи введення. Проте багато харчових продуктів не лише впливають на біодоступність і швидкість всмоктування лікарських препаратів у ШКТ, але й можуть виступати у ролі індукторів/інгібі-

торів ферментів, що беруть участь у лікарському метаболізмі. Так, своєрідною сенсацією з'явилося відкриття впливу грейпфрутового соку на активність системи цитохрому Р450. Їжа може містити вітаміни (А, Е, B_6 та ін.) і мікроелементи (Se, Cu, Zn та ін.), що є кофакторами ферментів, які метаболізують лікарські препарати. Вуглеводи, ліпіди, етиловий спирт — індуктори чи конкуренти інгібіторів ферментів першої фази метаболізму.

Проте, як свідчить практика, більшість лікарів не враховують взаємодії лікарських препаратів з їжею в тих випадках, коли вона виникає на рівні всмоктування. При цьому їжа може як збільшувати, так і зменшувати швидкість всмоктування та біодоступність лікарських речовин у ШКТ. Взаємодія лікарських препаратів з їжею може знизити ефективність проведеної терапії і підвищити ймовірність розвитку побічних реакцій, особливо у пацієнтів груп ризику і тих, які приймають лікарські засоби з вузьким терапевтичним діапазоном.

Взаємодії лікарських препаратів з їжею найчастіше виявляють при пероральному введенні лікарських засобів. Прийом їжі, збільшуючи шлункову секрецію, може призводити до зміни властивостей лікарських речовин або наповнювача, що входить до складу лікарської форми. Їжа з високим вмістом вуглеводів, білків та жирів знижує біодоступність ампіциліну і підвищує — гризеофульвіну, лікарських засобів з високою молекулярною масою (наприклад спіронолактон, нітрофурани, гризеофульвін та ін.), які краще розчиняються в хімусі.

У тих випадках, коли їжа змінює біодоступність лікарського препарату, останній слід призначати натще (не менше ніж за 30 хв до прийому їжі) або через 2–3 год після прийому їжі. З одного боку, їжа посилює секрецію жовчних кислот, в результаті цього зростає розчинність та абсорбція жиророзчинних лікарських речовин (карбамазепін, спіронолактон, варфарин та ін.). З іншого боку, змішування ряду лікарських засобів з їжею може призводити до сповільнення їх всмоктування. До подібних лікарських засобів відносять: дигоксин, парацетамол, ізосорбіду динітрат, фуросемід, сульфадіазин, фенобарбітал, еритроміцин.

Після прийому їжі pH кишечнику стає >7,0. Тому, якщо в цей період прийняти лікарські засоби, що є слабкими кислотами, то спостерігається підвищена інактивація їх кишковим соком. До подібних лікарських речовин відносять ампіцилін, тетрацикліни, напроксен, ацетилсаліцилову кислоту, каптоприл та ін. (табл. 5.14).

Таблиця 5.14

Вплив прийому їжі на всмоктування деяких лікарських засобів

Сповільнення	Відсутність впливу	Зниження	Підвищення
Амоксицилін	Глібенкламід	Тетрацикліни	Гідралазин
Ацетилсаліцилова кислота	Нітразепам Оксазепам		Гідрохлоротіазид
Буметанід	Преднізолон		Фенітоїн
Дигоксин	Хлорпропамід		
Ізосорбіду динітрат	Теофілін		Лабеталол
Цефалоспорини	Ізоніазид		Метопролол
Сульфаніламіди	Леводопа		Пропранолол
Фенобарбітал	Пеніциліни		Спіронолактон
Фуросемід	Соталол		

На результат взаємодії лікарських препаратів та їжі впливає не лише хімічний склад їжі, але й дозування, тривалість прийому лікарських засобів. Так, одночасне застосування кетоконазолу і кока-коли призводить до підвищення концентрації препарату в крові. Одноразове підвищення концентрації препарату не має істотного клінічного значення, проте тривале підвищення концентрації потребує контролю дозування кетоконазолу з метою уникнення ризику розвитку побічних реакцій.

Проте вплив їжі не обмежується зміною біодоступності лікарських засобів. Особливо небезпечне одночасне застосування інгібіторів МАО і продуктів з високим вмістом тираміну. В нормі тирамін метаболізується з участю МАО, тому при прийомі продуктів, що містять значну кількість тираміну, на фоні прийому інгібіторів МАО можливе підвищення АТ (табл. 5.15).

Таблиця 5.15

Продукти з високим вмістом тираміну

Авокадо	Оброблене м'ясо (ферментативне,
Банани	копчене, салямі, шашлик тощо)
Боби	Печінка (яловича, куряча)
Вино	Пиво
Родзинки	Риба (копчена, оселедець)
Інжир	Сметана
Йогурт	Соя
Кава	Сир
Лосось	Шоколад

Продукти, що викликають алергічні реакції, містять гістамін або вивільняють його з тучних клітин (гістамінолібератори), можуть призвести до розвитку псевдоалергічної реакції. Вона може бути помилково оцінена як побічний ефект медикаментозної терапії, що, в свою чергу, може

спричинити необгрунтовану відміну препарату або невиправданого призначення протиалергічних засобів (табл. 5.16А, Б, В).

Таблиця 5.16

Гістаміновмісні харчові продукти та гістамінібератори

А. Продукти, що найчастіше викликають розвиток алергії

Арахіс	Молюски
Банани	Горіхи
Виноград	Помідори
Какао	Риба
Курятина	Соя
Полуниця	Шпинат
Молоко	Яйця

Б. Харчові продукти з високим вмістом гістаміну та його аналогів

Банани	Перець	Шоколад
Вино (деякі сорти)	Помідори	Шпинат
Квашена капуста	Ревень	Яйця
Полуниця	Риба (макрель, тунець, оселедець, тріска)	Сир
Горіхи	Молюски	

В. Харчові продукти — гістамінолібератори

Ананас	Спеції
Полуниця	Цитрусові (особливо апельсин)
Курятина	Шоколад
Молюски	Шпинат
Помідори	Яйця
Соя	

Харчові продукти, що містять вітамін К, є антагоністами варфарину та інших непрямих антикоагулянтів, оскільки на основі вітаміну К в печінці синтезуються деякі з плазмових факторів згортання крові (табл. 5.16Г).

Г. Харчові продукти, що містять вітамін К

Броколі	Люцерна
Брюсельська капуста	Горіхи (особливо грецькі)
Зелені овочі (шпинат, салат та ін.)	Печінка
Зелений чай	Рослинні олії
Кабачок	Соя
Крес-салат	Кольорова капуста

Багато вітамінів, зокрема вітамін B_6, є кофакторами ферментів, що метаболізують лікарські засоби. У зв'язку з цим останні підвищують інтенсивність метаболізму відповідних лікарських препаратів. Так, продукти з великим вмістом вітаміну B_6, збільшують швидкість розщеплення леводопи, знижують концентрацію допаміну у крові та зменшують вираженість протипаркінсонічних ефектів препарату. З іншого боку, дефіцит вітаміну B_6 може знизити інтенсивність метаболізму таких препаратів, як терфенадин, ізоніазид та ін. (табл. 5.16Д).

Д. Харчові продукти з високим вмістом вітаміну B_6

Авокадо	Горох
Боби	Печінка свиняча
Батат (солодка картопля)	Свинина
Печінка яловича	Тунець

Жирна їжа викликає перерозподіл ліпофільних і гідрофільних лікарських препаратів у ШКТ між просвітом кишечнику і хімусом, що змінює швидкість і ступінь їх абсорбції. Так, споживання жирної їжі підвищує абсорбцію альбендазолу, гризеофульвіну, ітраконазолу, мебендазолу та ін. Абсорбція диданозину, індинавіру, зидовудину та інших лікарських засобів сповільнюється під впливом жирів.

Молоко знижує кислотність шлункового соку, тим самим знижуючи біодоступність ряду лікарських засобів (тетрациклінів, фторхінолонів, препаратів заліза, деяких інгібіторів вірусних протеїназ, наприклад нелфінавіру).

Грейпфрутовий сік інгібує основний фермент системи цитохрому Р450 — CYP 3A4 (не лише в печінці, але й у кишечнику) і глікопротеїн Р. Враховуючи такий механізм дії, можна очікувати широкий спектр взаємодії синтетичних лікарських засобів з грейпфрутовим соком, проте лише для обмеженої кількості лікарських препаратів виявлені клінічно значимі взаємодії. Це може бути пов'язано як з обмеженим обсягом подібних досліджень, так і з наявністю альтернативних шляхів метаболізму синтетичних лікарських препаратів. Найбільш значимим є взаємодія грейпфрутового соку з блокаторами кальцієвих каналів, що призводить до підвищення концентрації препаратів, AUC і підвищує ризик розвитку побічних реакцій. При одночасному застосуванні терфенадину, цизаприду і грейпфрутового соку відзначено подовження інтервалу $Q–T$ на ЕКГ і підвищення імовірності розвитку загрозливої для життя поліморфної шлуночкової аритмії.

Пектини одержують з рослинної сировини різного походження: яблук, цитрусових, морських водоростей. Їх застосовують як джерела харчових волокон та ентеросорбентів, також вони ефективні як гепатопротектори. Найцікавішим є пектин, одержаний з морської водорості сімейства Zosteraceae, оскільки він практично не руйнується в ШКТ. Дані широких клінічних випробувань свідчать, що, на відміну від інших пектинів, зазначений не впливає на нормальний мінеральний і вітамінний обмін. У зв'язку з високими сорбційними властивостями одночасне пероральне застосування пектинів і низькомо-

лекулярних лікарських засобів може призводити до зниження їх біодоступності через адсорбцію на пектині.

Їжа та її компоненти можуть впливати на фармакокінетику лікарських засобів. Перш за все це стосується перорального шляху введення, проте деякі компоненти впливають і на розподіл і/чи метаболізм лікарських препаратів.

Проблема взаємодії лікарських засобів та їжі комплексна. Відповідно її мають вивчати і вирішувати групи фахівців, що включають фармакологів, нутриціологів, терапевтів і лікарів інших спеціальностей. На жаль, їжа важко піддається стандартизації. Продукти харчування, отримані на різних територіях, можуть відрізнятися за мікроелементним складом, що визначається ендемічними особливостями. Різні географічні та кліматичні умови допускають вирощування різних сортів овочевих культур, плодово-ягідних дерев і чагарників, розведення порід домашньої худоби, птахів та ін. Всі ці фактори можуть зумовити відмінності в хімічному складі їжі навіть при однаковій дієті. При цьому не можна виключити, що навіть незначні відмінності хімічного складу можуть вплинути на фармакокінетику лікарських препаратів.

Крім того, культурні, національні традиції, рівень життя, інші соціально-економічні фактори впливають не лише на характер продуктів харчування, що використовуються, але й на способи їх зберігання, готування, поєднання декількох продуктів харчування за один прийом їжі тощо. Існує безліч факторів, які можуть вплинути на хімічний склад вживаних нутрієнтів. Тому на сьогодні більшість досліджень присвячена впливу не їжі, а окремих її компонентів на фармакокінетику лікарських препаратів.

Таким чином, нині легше обговорювати проблему взаємодії лікарських препаратів з їжею, ніж вирішити її. Разом з тим, оскільки є взаємодії, які варто враховувати при застосуванні відповідних препаратів, лікар зобов'язаний визначити і обговорити режим харчування хворого з метою зниження імовірності взаємодії препаратів з їжею.

ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З РОСЛИННИМИ КОМПОНЕНТАМИ

Використання рослинних компонентів у ролі лікарських засобів корінням сягає у глибоку давнину. На використанні трав заснована традиційна (народна) медицина країн Азії, Африки, Європи й Америки. Бурхливий розвиток фармацевтичної промисловості призвів до появи широкого спектра синтетичних лікарських речовин. Проте, незважаючи на значний прогрес, досягнутий в галузі створення нових синтетичних лікарських речовин, на сьогодні між сучасною і традиційною медициною встановилися партнерські відносини. За даними ВООЗ у ряді країн використання методів народної медицини переважає над сучасними медичними втручаннями. Так, у ряді африканських країн до 80% медичної допомоги здійснюється народними методами, в Індії — до 65%. Навіть у розвинених країнах методи традиційної медицини досить популярні: в Австралії до 48% випадків надання медичної допомоги становлять методи народної медицини, в Бельгії — 40%, в Канаді — 70%, у Франції — 75% і у США — 42%. ВООЗ у 1991–2002 рр. видав ряд публікацій про методи народної медицини, включаючи публікації з народних методів фітотерапії Китаю, Кореї та В'єтнаму.

До складу багатьох готових форм препаратів як активний компонент входять екстракти та витяжки з лікарських рослин. На рослинних компонентах засновано багато біологічно активних добавок, що становлять суттєву частину фармакологічного ринку. При цьому основними споживачами біологічно активних добавок є люди, які уважно ставляться до свого здоров'я і не довіряють алопатичній медицині.

Екстракти та витяжки з лікарських рослин, що входять до складу деяких комбінованих лікарських препаратів, здатні вступати у взаємодії з синтетичними лікарськими засобами: валеріана лікарська, гінкго дволопастне, панакс женьшень, звіробій продірявлений, агава, кінський каштан, солодка гола, ромашка аптечна, часник, ефедра хвощова, ехінацея пурпурова.

На жаль, для багатьох препаратів рослинної природи відсутні критерії стандартизації, не вивчені активні діючі речовини, не розроблені терапевтичні дозування, практично не відомий механізм дії.

Ефективність і безпека медичного застосування більшості природних лікарських засобів дотепер залишаються невідомими. До 70% пацієнтів, які застосовують фітотерапевтичне лікування, не поінформовані про можливі побічні реакції, що можуть бути викликані цими препаратами, про взаємодію з лікарськими засобами синтетичного походження. Більшість пацієнтів не відносять фітотерапевтичні засоби до лікарських препаратів, тому не звертають уваги і не пам'ятають, які препарати застосовували, яка була ефективність цих лікарських засобів. Багато з них не вважають, що побічні реакції (зокрема алергічні) могли виникнути у зв'язку

із застосуванням лікарських засобів рослинного походження. Багато пацієнтів починають фітотерапію без попередньої консультації з лікарем або фармацевтом, тобто займаються самолікуванням, не виявивши при цьому об'єктивних показань до проведення подібної терапії та потенційного ризику від її застосування. Часто відзначається тривале застосування природних лікарських засобів, що потенційно призводить до зміни активності ферментів, які беруть участь у біотрансформації синтетичних препаратів.

ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З ЕТИЛОВИМ СПИРТОМ

Ряд комбінованих лікарських препаратів для внутрішнього застосування, у тому числі настойки лікарських рослин, седативні засоби, містять етиловий спирт у різних концентраціях — від 1–20 до 81–99%. Алкогольні напої, а також лікарські препарати, що містять у ролі одного з активних компонентів етиловий спирт, вступають у фармакокінетичні й фармакодинамічні взаємодії з більшістю лікарських препаратів. Ці взаємодії не лише знижують ефективність проведеної терапії, але й підвищують імовірність розвитку побічних реакцій. У ряді випадків етиловий спирт принципово не сумісний з лікарським засобом.

Катехоламіни, що вивільняються надниркovими залозами під впливом етанолу, підвищують потребу тканин у глюкозі. Ймовірно, на збільшенні споживання глюкози тканинами ґрунтується потенціювання етиловим спиртом гіпоглікемічних ефектів інсуліну і пероральних гіпоглікемізивних препаратів.

Під впливом етилового спирту відбувається перерозподіл іонів у клітинному та міжклітинному просторі, в результаті порушується їх баланс, причому найнебезпечнішим є порушення балансу калію. Тому поєднане вживання етилового спирту з серцевими глікозидами і діуретиками (особливо калійнезберігаючими) можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком розвитку порушень серцевого ритму.

Важливо відзначити, що під впливом ранітидину та інших блокаторів H_2-рецепторів підвищується біодоступність етилового спирту в зв'язку зі зміною швидкості проходження їжі через шлунок. Подібні ефекти виявлені в ацетилсаліцилової кислоти, ібупрофену та парацетамолу.

Таким чином, слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні етилового спирту і лікарських засобів, особливо хворим хронічним алкоголізмом. У деяких випадках з метою контролю ефективності та/чи безпеки терапії необхідне проведення терапевтичного лікарського моніторингу.

ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ІЗ НІКОТИНОМ

Нікотин та інші речовини, що входять до складу цигарок, можуть впливати на фармакокінетику лікарських засобів (табл. 5.17). Інгаляційним шляхом як у активних, так і у пасивних курців вони потрапляють у системний кровоток. Ароматичні вуглеводи і нікотин, що входять до складу цигарок, метаболізуються за участі трьох основних ізоформ цитохрому P450, CYP 1A1, 1A2 та 2E1 і є індукторами відповідних ферментів. Тому у курців знижена концентрація в плазмі крові таких препаратів, як іміпрамін, флувоксамін, що знижує ефективність терапії при їх застосуванні. Аналогічно цигарковий дим впливає на метаболізм кофеїну, теофіліну, пентазоцину, естрадіолу, гепарину та ряду інших препаратів.

Таблиця 5.17

Взаємодія деяких лікарських засобів із нікотином

Лікарський засіб	Результат взаємодії
Іміпрамін Кломіпрамін Флувоксамін Тразодон Дезипрамін Мексилетин	Підвищення швидкості печінкового метаболізму препаратів, зниження їх концентрації в плазмі крові та зменшення вираженості терапевтичного ефеку
Амітриптилін Нортриптилін	У деяких курців — зниження концентрації препаратів у плазмі крові
Тіотиксен Флуфеназин Галоперидол Лоразепам Оксазепам Діазепам	Підвищення кліренса препаратів, зниження їх терапевтичної ефективності
Хлопромазин Бензодіазепіни	Зниження концентрації препаратів в плазмі крові без значимого клінічного эффекта
Теофілін Кофеїн Метопролол Нітрати Пропранолол Естрадіол	Зниження концентрації препаратів в плазмі крові, зменшення вираженості їх терапевтичної ефективності
Гепарин	Зниження швидкості метаболізма гепарина, зменшення його антикоагулянтного ефекта
Блокатори β-адренорецепторів	Зниження ефективності впливу блокаторів β-адренорецепторів на серцевий ритм і тонус бронхів

Нікотин взаємодіє з більшістю лікарських речовин за рахунок індукції їх метаболізму.

Завершуючи цю главу, слід підкреслити, що наслідки взаємодії лікарських засобів між собою, з їжею, з іншими ксенобіотиками в організмі хворої людини багатогранні й не завжди прогнозовані. Їх вивчення досить складне і потребує значних витрат. Наших знань у цих питаннях недостатньо. Тому лікареві необхідно завжди уважно ставитися до вибору необхідних взаємодіючих препаратів, дієти хворого, умов праці та побуту. Необхідне обов'язкове інформування пацієнта, ознайомлення з інструкцією лікарського засобу, що застосовується, суворе виконання всіх рекомендацій щодо особливостей прийому препаратів та лікування в цілому.

ЛІТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. (2005) Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств. Спецвыпуск серии «Рациональная фармакотерапия». Литтерра, Москва, 268 с.
2. Викторов А.П. (2000) Пища и лекарства, лекарства и пища. Лікування і діагностика, 1: 48–57.
3. Викторов А.П. (2000) Пища и лекарства, лекарства и пища (окончание). Лікування і діагностика, 3: 41–47.
4. Викторов А.П., Передерий В.Г., Щербак А.В. (1991) Взаимодействие лекарств и пищи. Здоровье, Киев, 240 с.
5. Деримедведь Л.В., Перцев И.М., Шуванова Е.В. и др. (2001) Взаимодействие лекарственных средств и эффективность фармакотерапии. Мегаполис, Харьков, 784 с.
6. Крылов Ю.Ф., Вышковский Г.Л. (ред.) (2005) Взаимодействие лекарств. Лекарственных средств-ПАТЕНТ, Москва, 240 с.
7. Моніторинг побічної дії інгібіторів АПФ в Харківській та Сумській областях (2008) Рациональная фармакотерапия, 4(9): 1–2.
7. Пальцев М.А. и др. (2004) Молекулярные механизмы взаимодействия лекарственных средств. Астра Фарм Сервис, Москва, 224 с.
8. Пальцев М.А. и др. (2005) Молекулярные механизмы нежелательных эффектов лекарственных средств. Издательский дом «Русский врач», Москва, 294 с.
9. Рейхарт Д.В. и др. (2007) Осложнения фармакотерапии. Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств. Т. 1. Литтерра, Москва, 256 с.

ГЛАВА 6 ■ КОНТРОЛЬ БЕЗПЕКИ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПРИ ЇХ ЗАСТОСУВАННІ

О.П. Вікторов

Користь від застосування лікарського засобу

Групи ризику хворих, пов'язані з розвитком побічних реакцій лікарських засобів

Побічні реакції лікарських засобів

Класифікація побічних реакцій лікарських засобів

Підходи для встановлення лікарем причинно-наслідкового зв'язку між введенням лікарського засобу і його побічними реакціями

Додаткові тригери, що впливають на розвиток побічних реакцій і зумовлюють збільшення їх вираженості

ЛІТЕРАТУРА 432

Безпека лікарських засобів завжди була, перебуває й буде перебувати в сфері публічних інтересів суспільства, оскільки охоплює найбільш широке коло питань, пов'язаних з життєдіяльністю людини та існуванням соціуму.

Ще в першому десятиріччі XX ст. М.Д. Стражеско у своїй роботі «Строфантин как сердечное средство» (Київ, 1910) звертав увагу колег на побічні реакції дигіталісу.

На початку 80-х років XX ст. ВООЗ сформулювала основні вимоги до сучасного лікарського засобу (Викторов А.П. и соавт. (ред.), 2007) — ефективність, безпека, доступність і прийнятність для пацієнта.

Ефективність і безпека лікарських засобів мають першочергове значення при їх виборі для терапії при відповідних захворюваннях. При цьому існує правило — в першу чергу призначають препарат з найменшою кількістю побічних реакцій, при відсутності адекватної реакції на лікарські засоби — з більш високим ступенем ризику (Лоуренс Р. и соавт., 2002).

В основі практичної реалізації вищенаведеного лежить дотримання співвідношення користь/ризик, що є головним критерієм при проведенні раціональної індивідуальної фармакотерапії відповідно до принципів доказової медицини.

Під поняттям ризик/користь розуміють користь від застосування лікарського засобу, що може визначатися ступенем зниження тяжкості і перебігу захворювання (Викторов А.П. и соавт. (ред.), 2007).

Користь від застосування лікарського засобу

Визначається за такими параметрами:

- ступінь лікування (одужання), поліпшення загального стану пацієнта, зменшення вираженості симптомів захворювання, з приводу якого застосовували лікарський засіб;
- інтенсивність реакції-відповіді організму на введення лікарського засобу;
- тривалість дії лікарського засобу.

Групи ризику хворих, пов'язані з розвитком побічних реакцій лікарських засобів

Відповідно до міжнародних підходів (WHO, Директиви ЄС) ці групи включають (Викторов А.П. и соавт. (ред.), 2007):

- дітей раннього віку (особливо недоношених і немовлят), осіб похилого і старечого віку (паспортний вік не завжди відповідає біологічному), період вагітності;
- хворих з ураженням органів біотрансформації та екскреції лікарських речовин або їх активних метаболітів;
- пацієнтів з обтяженим анамнезом (алергологічним або ін.);
- хворих, яким проводився тривалий курс фармакотерапії;
- пацієнтів, що застосовують одночасно >4 лікарських засобів (при цьому фармакодинамічні і фармакокінетичні процеси стають непрогнозованими);

• хворих, що застосовували лікарські засоби, які викликають подібні побічні реакції.

При поліморбідних станах застосування лікарських засобів у кардіологічних хворих може призводити до небажаних побічних реакцій. Так, у Рекомендаціях Української асоціації кардіологів (2006) вказується, наприклад, на перелік лікарських засобів, які небажано застосовувати при лікуванні пацієнтів із ХСН (табл. 6.1).

Таблиця 6.1.

Лікарські засоби, які небажано застосовувати при лікуванні пацієнтів із ХСН

Групи засобів	Можливі небажані ефекти
НПЗП (інгібітори ЦОГ), у тому числі коксиби	Погіршення ниркового кровотоку, затримка рідини Послаблення дії інгібіторів АПФ та діуретиків Погіршення клінічного прогнозу
Глюкокортикоїди*	Затримка рідини
Антиаритмічні засоби I класу	Поглиблення систолічної дисфункції ЛШ та аритмогенний ефект, збільшення ризику смерті
Антагоністи кальцію** (окрім амлодипіну та фелодипіну)	Поглиблення систолічної дисфункції ЛШ (верапаміл, дилтіазем) Активація САС (дигідропіридини)
Трициклічні антидепресанти, препарати літію	Зниження скоротної здатності міокарда

*Можливе спорадичне парентеральне застосування для корекції гіпотензії;

**обмеження не стосується діастолічної СН.

Таким чином, виникнення побічних реакцій можливе при одночасному застосуванні супутніх лікарських засобів, тобто не тільки серцево-судинних препаратів у комплексі із коригуючими їх дію засобами. Суттєве значення має також вживання їжі та прийом інших лікарських засобів.

У зв'язку із зазначеним вище інформація щодо вищезгаданих можливих ускладнень фармакотерапії та необхідність відповідного контролю з боку лікаря є одним із головних напрямків при здійсненні всього комплексу лікувальних заходів.

На сьогодні зниження ризику серцево-судинних ускладнень розглядається як головне завдання раціональної фармакотерапії в кардіології.

У зв'язку з тим, що практично всі серцево-судинні захворювання мають у своїй основі потенційний ризик небезпечних для життя ускладнень, принципово важливим є питання, які з цих препаратів здатні знизити цю небезпеку. Дані доказової медицини свідчать про те, що лише деякі з них демонструють можливість покращувати прогноз життя хворих (табл. 6.2, 6.3), інші лікарські засоби не здатні мати такого впливу, незважаючи на те, що можуть суттєво впливати на той чи інший показник (наприклад антиаритмічні лікарські засоби).

Таблиця 6.2

Доведена дія різних препаратів інгібіторів АПФ при різних захворюваннях

Захворювання	Інгібітори АПФ
АГ (власний антигіпертензивний ефект)	Усі представники фармакологічної групи (класу)
ХСН	Еналаприл, капроприл, лізиноприл
Гостра стадія ІМ (<2 діб)	Каптоприл, лізиноприл, зофеноприл
Перенесений ІМ	Каптоприл, еналаприл, лізиноприл, зофеноприл, раміприл, трондалоприл
Хронічна ІХС	Раміприл, периндоприл

Таблиця 6.3

Доведена дія різних блокаторів β-адренорецепторів при різних захворюваннях

Захворювання	Блокатори β-адренорецепторів
Перенесений ІМ	Метопролол, карведилол, пропанол
Стабільна стенокардія напруження (антиангінальна дія)	Усі представники фармакологічної групи
ХСН	Метопрололу суцинат пролонгованої дії, бізопролол, карведилол, небіволол (рівень доказовості В)

Зниження ризику ускладнень за допомогою лікарських засобів необхідне на будь-яких етапах розвитку хвороби. Дуже важливо, щоб лікар міг виділяти препарати, які відрізняються зазначеними вище можливостями та міг би пояснити межу такої фармакотерапії хворому, оскільки зазначені лікарські засоби часто не мають ніякого впливу на стан пацієнта і сенс регулярного їх призначення останньому, без відповідних пояснень лікаря, просто незрозумілий.

У табл. 6.4 надається перелік основних лікарських засобів, які застосовуються в кардіології та ефективність і безпека яких доведена з позицій доказової медицини.

Побічні реакції лікарських засобів

1. *Серйозні* (становлять загрозу для життя пацієнта; зумовлюють втрату працездатності; вимагають збільшення періоду госпіталізації; призводять до смерті; викликають розвиток пухлин; викликають вроджені аномалії).

2. *Несерйозні* (кожна з побічних реакцій, що не відповідає по визначенню «серйозної»).

Таблиця 6.4

Ефективність та безпека основних груп лікарських засобів, які застосовуються в кардіології з позицій доказової медицини

I. Антиагреганти та антикоагулянти			
Первинна профілактика серцево-судинних ускладнень	Препарати ацетилсаліцилової кислоти	Небезпека виникнення кровотеч	Необхідний захист слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки (інгібіція протонної помпи — омепрозол, ерадикація Helicobacter pylori, антитромботичні лікарські засоби — дипіридамол і непрямі антикоагулянти — варфарин)
Вторинна профілактика серцево-судинних ускладнень	Ацетилсаліцилова кислота Клопідогрел Тиклопідин	Небезпека кровотеч (ШКТ та внутрішньочерепні крововиливи)	
II. Лікарські засоби, які знижують рівень ХС			
Первинна профілактика	Правастатин Ловастатин Розувастатин	Серйозних побічних реакцій не виявлено	
ІХС	Правастатин Аторвастатин	Серйозних побічних реакцій не виявлено	
СН	Омега-3-полінасичені жирні кислоти	Серйозних побічних реакцій не виявлено	
Судинні захворювання головного мозку	Аторвастатин та інші статини в комбінації з езетимібом та препаратами нікотинової кислоти	Серйозних побічних реакцій не виявлено	
Цукровий діабет	Фібрати (гемофіброл, фенофіброл), статини в комбінації з фібратами (переважно з фенофібратом)	Серйозних побічних реакцій не виявлено	
III. Інгібітори АПФ			
СН	Каптоприл Еналаприл Лізиноприл Раміприл Транкрил	Серйозні та несерйозні передбачені побічні реакції	
Гострий ІМ	Зофеноприл Лізиноприл Раміприл	Ризик серйозних передбачених побічних реакцій	
Хронічна неускладнена ІХС	Раміприл Периндоприл	Серйозні та несерйозні передбачені побічні реакції	
АГ	Інгібітори АПФ не мають переваг перед іншими антигіпертензивними лікарськими засобами	–	
Високий рівень серцево-судинних ускладнень	Раміприл	–	
Високий нормальний АТ (передгіпертензія)	Раміприл	–	
IV. Антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРА II)			
Гострий ІМ	Лозартан Вальзартан — у випадках, коли погано переносяться інгібітори АПФ	Серйозні та несерйозні передбачені побічні реакції	
СН	Кандесартан — у випадках поганої переносимості інгібіторів АПФ	–	
Високий нормальний АТ (передгіпертензія)	Кандесартан	–	

АГ	Вальзартан, але не має переваг перед амлодипіном Лозартан, але не має переваг перед атенололом АРА II використовують при розвитку кашлю, пов'язаного із застосуванням інгібіторів АПФ	–	
Високий рівень серцево-судинних ускладнень	Телмісартан, особливо коли погано переносяться інгібітори АПФ	–	
Вторинна профілактика інфаркту	Епопростан — запобігає ризику, який викликає нітрендипін Телмісартан	–	
Порушення функції нирок	Ірбесартан має переваги над амлодипіном	–	
V. Блокатори β-адренорецепторів			
Гострий ІМ	Метопролол Пропанолол Тимолол Ацебутолол Карведилол Гірші результати дають альпренолол, атенолол Окспренолол та ксамотерол	Серйозні та несерйозні передбачені побічні реакції	
Стабільна стенокардія напруження	Переважна більшість препаратів блокаторів β-адренорецепторів	–	
ХСН	Бізопролол Карведилол Метопрололу сукцинат; у осіб похилого та старечого віку певні переваги має небіволол	–	
АГ	Усі представники групи блокаторів β-адренорецепторів при монотерапії та комплексному призначенні з діуретиками (переважно тіазидними), антагоністами кальцію (переважно амлодипіну, верапамілу, дилтіазему), інгібітори АПФ (переважно периндоприлу), АРА II (переважно лозартану)	–	
Цукровий діабет	Блокатори β-адренорецепторів не є препаратами першої лінії, позитивний ефект в поєднанні з каптоприлом	–	
VI. Діуретики			
АГ	Додаються до інших антигіпертензивних лікарських засобів при недостатньому ефекті, але найбільш ефективні при ізольованій АГ та у пацієнтів похилого віку	Серйозні та несерйозні передбачені побічні реакції	
СН	Є препаратами першої лінії, ефективна комбінація спіронолактону з інгібіторами АПФ та іншими діуретиками	–	
Вторинна профілактика інсульта	У фармакотерапії розглядається ефективна комбінація периндоприлу та індопаміду	–	
VII. Антагоністи кальцію			
Гострий ІМ	Дилтіазем Верапаміл	Передбачені побічні реакції	Всі інші представники групи протипоказані

Стабільна стенокардія напруження	Усі представники фармакологічної групи	Серйозні та несерйозні передбачені побічні реакції	
ХСН	Амлодипін	–	
АГ	Усі представники групи	–	
VII. Нітрати			
	Усі представники групи	Серйозні та несерйозні передбачені побічні реакції	
VIII. Препарати метаболічної дії			
	Триметазидин Тіотріазолін Кверцетин	Серйозні та несерйозні передбачені побічні реакції	
X. Активатори калієвих каналів			
	Нікорандил	Серйозні та несерйозні передбачені побічні реакції	

3. *Очікувані* (побічні реакції, характер або тяжкість яких узгоджується з наявною інформацією про лікарські засоби, наприклад з інструкцією/листом-вкладишем для медичного застосування лікарських засобів).

4. *Несподівані* (побічні реакції, характер або тяжкість проявів яких не узгоджується з наявною інформацією про лікарські засоби, наприклад з інструкцією/листом-вкладишем для медичного застосування лікарських засобів).

Розрізняють 3 ступеня тяжкості перебігу побічних реакцій:

• *Легкий (свербіж, кропив'янка)* — симптоми зникають через 3 дні після початку застосування антигістамінних лікарських засобів.

• *Середній (кропив'янка, набряк Квінке, екзематозний дерматит, поліморфна еритема, лихоманка до 39 °С, полі- або моноартрит, токсико-алергічний міокардит)* — симптоми усуваються через 4–5 днів після застосування протигістамінних препаратів, ГКС у середніх дозах 20–40 мг.

• *Тяжкий (анафілактичний шок, ексфоліативний дерматит, синдром Лайєлла, приєднуються ураження внутрішніх органів, наприклад міокардит з розладами ритму, нефротичний синдром)* — усі симптоми зникають через 7–10 днів після поєднаного застосування антигістамінних препаратів, ГКС, адреноміметичних та інших лікарських засобів.

КЛАСИФІКАЦІЯ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Сучасному рівню знань найбільшою мірою відповідає класифікація O.L. Wade, L. Beely (1976), M.D. Rawlings, J.M. Thomson (1977) у модифікації R.J. Royer (1997), прийнята ВООЗ і яка використовується в роботі національних і регіональних центрів по вивченню побічних реакцій лікарських засобів різних країн, у тому числі і в Україні (Викторов А.П. и соавт. (ред.), 2007).

Класифікація побічних реакцій лікарських засобів (за M.D. Rawlings, J.M. Thomson, 1991)

• Тип А (залежить від дози)
• Тип В (не залежить від дози)
• Тип С (ефекти при тривалому застосуванні, синдром відміни)
• Тип D (відстрочені ефекти, тератогенність)

На сьогодні наведена класифікація є найбільш зручним варіантом, що поєднує багато різних за своєю природою груп побічних реакцій, ускладнень фармакотерапії, цілий блок проблем лікарської токсикології, «лікарську хворобу» та ін. Вона є основою оптимальних умов для аналізу ситуацій, пов'язаних з різними характеристиками і проявами побічних реакцій лікарських засобів, особливо в державах, де система контролю безпеки лікарських засобів створена недавно (останнє стосується України).

Побічні реакції, що залежать від дози (тип А)

Зумовлені фармакологічними властивостями і токсичністю самого лікарського засобу або його метаболітів, прогнозовані на підставі знань фармакологічних властивостей; розвиваються часто, для них характерна відносно невисока летальність. Виникають при медичному застосуванні лікарських засобів, які найчастіше призначаються. Частка реакцій цього типу становить близько 80% усіх побічних реакцій. Більша частина з них виявляється до широкого медичного застосування, тому звичайно належать до передбачених побічних реакцій.

Можуть виникнути при застосуванні лікарських засобів у звичайних рекомендованих дозах (табл. 6.5), найчастіше пов'язані з наступними причинами:

- *надмірний терапевтичний ефект* (наприклад, лікування інсуліном або пероральними гіпоглікемічними лікарськими засобами може викликати розвиток гіпоглікемії);

- *фармакологічні побічні реакції* залежать від фармакологічних властивостей лікарських засо-

бів (наприклад, блокатори β-адренорецепторів, навіть селективні, можуть одночасно з гіпотензивним ефектом викликати бронхоспазм; блокатори М-холінорецепторів, усуваючи спазм гладких м'язів при печінкових або кишкових коліках, можуть підвищувати внутрішньоочний тиск);

- *токсичні побічні реакції* характерні для лікарських засобів з малою широтою терапевтичної дії (наприклад, серцеві глікозиди, цитостатики, антибіотики аміноглікозидного ряду);

- *вторинні побічні реакції* зумовлені наслідками дії лікарських засобів (наприклад, антибіотики можуть пригнічувати нормальну мікрофлору кишечнику; ГКС можуть зумовити розвиток вторинної інфекції; НПЗП — ульцерогенну дію). До них належать також реакції гіперчутливості.

Таблиця 6.5

Частота випадків побічних реакцій при медичному застосуванні каптоприлу залежно від дози у хворих з АГ за даними Рівненського обласного кардіологічного диспансеру у 2000–2001 рр. (дані отримані шляхом анкетування хворих)

Добова доза (мг)	Всього приймали	З них побічні реакції	Монотерапія	З них побічні реакції	Комбінована терапія	З них побічні реакції
150	10	–	8	–	2	–
100	26	6	5	–	21	6
75	92	12	38	4	54	8
50	227	24	98	10	129	14
37,5	10	–	7	–	3	–
25	96	20	39	3	57	17
12,5	36	9	12	3	24	6
6,25	3	1	2	–	1	1
–	500	72	209	20*	291	52*

*Різниця достовірна.

Принципово дії лікаря спрямовані в цих випадках на зниження дози або відміну лікарських засобів, а також на оцінку супутньої фармакотерапії.

Побічні реакції, незалежні від дози (тип В)

Найчастіше є реакціями імуноалергічної природи (наприклад анафілактичний шок, синдром Стівенса — Джонсона), а також деякими генетично детермінованими реакціями; виникають рідко, не пов'язані з дозою лікарських засобів, часто серйозні, їх важко передбачити (непередбачені, несподівані), для них характерна висока летальність; становлять близько 25% усіх зареєстрованих. Виявляють при всіх шляхах введення лікарських засобів, при наявності чутливості організму побічні реакції виникають навіть при застосуванні лікарського засобу в дуже низькій дозі. Звичайно належать до несерйозних побічних реакцій, характеризуються відносно високою летальністю.

Побічні реакції типу В можуть виникати у зв'язку з наступними причинам:

- *побічні реакції імуноалергічного генезу* (кропив'янка, ангіоневротичний набряк (набряк Квінке), анафілактичний шок, синдром Стівенса — Джонсона);

- *побічні реакції генетично детерміновані* (наприклад, дефіцит глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази на фоні застосування таких препаратів, як сульфаніламідів, ацетилсаліцилової кислоти, може викликати гемоліз еритроцитів. При дефіциті метгемоглобінредуктази на фоні застосування таких препаратів, як прокаїн, сульфаніламіди, примахін, може розвинутися метгемоглобінемія). Принципово дії лікаря складаються з відміни лікарського засобу та заборони використання його у майбутньому.

Побічні реакції внаслідок тривалої терапії (тип С)

Виникають, як правило, після тривалої терапії (як наслідок тривалого лікування і дози прийнятих лікарських засобів, а також як наслідок одного із цих факторів); часто розцінюються як серйозні і за своєю природою найчастіше необоротні до моменту їх виявлення; тяжкі для вивчення і виявлення, оскільки завжди чітко визначається часовий інтервал між початком лікування і їх розвитком (синдром відміни, лікарська залежність, кумулятивні ефекти та ефекти пригнічення вироблення гормонів, толерантність); виникають у результаті послаблення або припинення дії адаптивних сил організму, що з'являються в умовах тривалого впливу лікарських засобів.

Побічні реакції типу С проявляються у вигляді:

- *толерантності* (нітрати, центральні агоністи α-адренорецепторів). Наприклад, у розвитку толерантності до нітратів велике значення мають індивідуальні особливості хворого. Вважається, що існує декілька генетично детермінованих типів обміну нітратів в організмі. Тому термін виникнення толерантності до терапії препаратами групи нітратів можуть бути різними. Разом з тим толерантність розвивається при тривалому та частому їх прийомі особливо у високих дозах. Відомо, що при внутрішньовенному та трансдермальному застосуванні толерантність до нітратів розвивається частіше та швидше. Також висока вірогідність її виникнення при нераціональному застосуванні пролонгованих форм.

Для подолання толерантності рекомендується їх призначення у високих дозах з перервою до 12 год (вважається, що за цей час відбувається регенерація сульфгідрильних груп та поновлення

в організмі чутливості до цих лікарських засобів. Тривалі перерви можуть бути істотно небезпечні для хворого. Тому найбільш оптимальною альтернативою є призначення препарату молсидоміну. Головна відмінність цього близького до нітратів лікарського засобу полягає в тому, що його активні метаболіти не впливають на сульфгідрильні групи в клітинах гладких м'язів судин;

- *синдрому відміни* (ГКС, празозин, блокатори β-адренорецепторів, клонідин, непрямі антикоагулянти);

- *лікарської залежності* (деякі психотропні лікарські засоби, наркотичні анальгетики);

- *кумулятивного ефекту* (серцеві глікозиди, інгібітори МАО);

- *ефекту пригнічення вироблення гормонів* (ГКС).

Відстрочені ефекти (тип D)

Включають канцерогенні, мутагенні, тератогенні ефекти, порушення репродуктивної функції та інші, які можуть виникати через місяці або роки після лікування.

До цього типу побічних реакцій належить також пологова патологія/пологовий дефект, який виник після закінчення прийому пацієнтом досліджуваного лікарського засобу до настання вагітності або у випадку прийому досліджуваного лікарського засобу на фоні вагітності. Дії лікаря у цьому випадку залежать від ситуації.

Джерелами інформації про побічні реакції є спонтанні повідомлення лікарів, провізорів та інших медичних працівників, що надходять у відповідні національні (в Україні — відділ фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України) або міжнародні організації (Центр міжнародного моніторингу побічних реакцій лікарських засобів ВООЗ, м. Уппсала, Швеція). Метод спонтанних повідомлень є основним у роботі національних служб контролю у всіх країнах світу. Оцінка результату аналізу отримуваної інформації повинна дати відповідь щодо наявності причинно-наслідкового зв'язку між введенням лікарського засобу і його побічними реакціями.

Підходи для встановлення лікарем причинно-наслідкового зв'язку між введенням лікарського засобу і його побічними реакціями

• Якщо між застосуванням лікарських засобів і виникненням побічних реакцій існує певна послідовність у часі, то це вказує на існуючий між ними взаємозв'язок.

• Прояви побічних реакцій іноді залежать від дози лікарського засобу. Якщо зниження дози лікарського засобу веде до зникнення побічної реакції, то така побічна реакція є дозозалежною, що також свідчить про наявність їх взаємозв'язку.

• На зв'язок між побічною реакцією і застосуванням лікарського засобу може вказувати зникнення побічної реакції або зменшення її проявів при відміні лікарського засобу, а також виникнення аналогічної або більше вираженої побічної реакції при повторному застосуванні лікарського засобу.

• Підтвердженням взаємозв'язку між побічною реакцією і застосуванням лікарського засобу можуть бути дані спостережень інших лікарів щодо подібних побічних реакцій при застосуванні цього ж лікарського засобу.

• Окремі фармакологічні групи лікарських засобів можуть викликати так звані фармакологічні специфічні побічні реакції, які зумовлені механізмом їх дії, що також свідчить про наявність взаємозв'язку.

• При лікуванні основних захворювань у пацієнтів груп ризику (діти, особи похилого і старечого віку, пацієнти з супутньою патологією, жінки в період вагітності та годування грудьми) застосування лікарських засобів може викликати розвиток характерних побічних реакцій.

Встановити причинно-наслідковий зв'язок можна різними способами. Одним з них є якісний метод, що запропонований Центром моніторингу побічних реакцій лікарських засобів ВООЗ (м. Уппсала, Швеція). Відповідно до нього причинно-наслідковий зв'язок може бути класифікований як:

- визначений (достовірний);
- імовірний;
- можливий;
- сумнівний;
- умовний;
- який не підлягає класифікації (табл. 6.6).

Крім традиційного комплексу факторів з боку пацієнта, лікарського засобу, навколишнього середовища в останні роки з'явилися.

Додаткові тригери, що впливають на розвиток побічних реакцій та зумовлюють збільшення їх вираженості

• широке застосування фармакотерапії;

• зміна термінів експертної оцінки реєстрації нових лікарських засобів;

• одночасне виведення на ринок лікарських засобів та їх маркетинг у багатьох країнах світу;

• постійне збільшення кількості генеричних лікарських засобів (в Україні становлять >80%);

• ріст ринку безрецептурних лікарських засобів (коливається від 40 до 60%);

• фетишизація і міфотворчість у фармакотерапії (поширені як серед лікарів та інших медпрацівників, так і серед населення);

Таблиця 6.6

Критерії визначення причинно-наслідкового зв'язку між клінічними проявами побічних реакцій та клініко-фармакологічною характеристикою лікарських засобів

Ступінь достовірності	Критерій
Визначений	Клінічні прояви побічної реакції, які включають порушення лабораторних показників: - виникають у період застосування лікарського засобу (взаємопов'язані за часом) - не можуть бути пояснені наявністю існуючих захворювань та впливом інших факторів і хімічних сполук - регресують після відміни лікарського засобу - виникають знову при повторному застосуванні лікарського засобу
Вірогідний	Клінічні прояви побічної реакції, які включають порушення лабораторних показників: - виникають у період застосування лікарського засобу (взаємопов'язані за часом) - їх не можна пояснити наявністю існуючих захворювань та впливом інших факторів і хімічних сполук - регресують після відміни лікарського засобу - відповідна реакція на повторне застосування лікарського засобу невідома, і вона не є критично необхідною для визначення зв'язку
Можливий	Клінічні прояви побічної реакції, які включають порушення лабораторних показників: - виникають у період застосування лікарського засобу (взаємопов'язані за часом) - можуть бути пояснені наявністю існуючих захворювань та впливом інших факторів і хімічних сполук - реакція після відміни лікарського засобу нез'ясована
Сумнівний	Клінічні прояви побічної реакції, які включають порушення лабораторних показників: - чітко не пов'язані з прийомом лікарського засобу - можуть бути пояснені наявністю існуючих захворювань та впливом інших факторів і хімічних сполук
Умовний	Клінічні прояви побічної реакції, які включають порушення лабораторних показників, важко оцінити. Необхідні додаткові дані для оцінки зв'язку або отримана інформація у цей час аналізується
Не підлягає класифікації	Повідомлення про підозрювану побічну реакцію не можна оцінити внаслідок недостатності інформації або наявності в ній протиріч, при цьому інформація не може бути доповнена або верифікована

• широке застосування лікарських засобів, придбаних через інтернет (без консультативної участі лікаря або фармацевта);

• поширення біологічно активних добавок;

• помилки лікарів і медичного персоналу.

Проаналізуємо останню групу факторів. Як свідчить міжнародна практика, значна кількість побічних реакцій лікарських засобів пов'язані з лікарськими помилками. Ю.Б. Білоусов, К.Г. Гуревич (2005) називають такі

Медичні помилки

• неправильна діагностика, що зумовила невірний вибір препарату для лікування;

• недостатнє виконання приписаного діагностичного обстеження;

• неправильна інтерпретація результатів обстеження;

• недостатні (неправильні) дії після одержання результатів, що не відповідають нормі;

• використання несправного медичного устаткування;

• ускладнення при переливанні крові;

• невиконання інших медичних приписів.

За даними епідеміологічних досліджень найбільш частою лікарською помилкою є невірний вибір лікарського засобу або його неправильне призначення. У 56% випадків ці помилки пов'язані з призначенням дози лікарського засобу без урахування індивідуальних особливостей пацієнта, в 34% — з неадекватною тривалістю терапії, 10% — з помилками середнього медичного персоналу та фармацевтичних працівників лікарняної аптеки. При цьому помилки, пов'язані з неправильним призначенням дози лікарського засобу є такими, які можна потенційно попередити за умови своєчасного використання терапевтичного лікарського моніторингу і принципів фармакокінетичної оптимізації терапії.

На XI Європейському форумі з питань охорони здоров'я, який відбувся в жовтні 2008 р. в австрійському місті Бад-Гастайні, його президент Г. Лайнер звернув увагу присутніх на те, що для

запобігання лікарських помилок розробка, організація та впровадження елементарних правил при наданні медичної допомоги на сьогодні важливіші, ніж створення високоякісних препаратів та розвиток передових технологій.

Найбільш частими причинами виникнення побічних реакцій при застосуванні лікарських засобів є наступні медичні помилки:

- ігнорування лікарями даних анамнезу; положень, викладених в інструкції для медичного застосування лікарських засобів;
- недостатня поінформованість лікарів про численні синоніми торговельних найменувань генеричних препаратів, що містять одну й ту саму діючу речовину;
- недостатні знання лікарів про механізми виникнення медикаментозної алергії, зокрема перехресної;
- недостатні знання лікарів про клініко-фармакологічну характеристику лікарських засобів;
- недостатні знання лікарів про механізми й особливості клінічних проявів наслідків взаємодії лікарських засобів при їх поєднаному введенні.

У США відсоток лікарських помилок становить 3–4%, у Великобританії — 5%, у Франції — 3%; у Великобританії від них щорічно помирає до 70 тис. пацієнтів, у США — від 50 до 100 тис., у Германії — біля 8 тис. В Італії за останні 10 років з цих же причин померло до 5 тис. чоловік. Економічні витрати у зв'язку з медичними помилками становлять від 5,5 до 17% бюджету лікарень.

В Україні, незважаючи на те що частка медичних помилок у структурі побічних реакцій на 01.12.2005 р. не перевищує 0,3%, помилки лікарів, що пов'язані з призначенням лікарських засобів, становлять 78,9%. Останнє в першу чергу пов'язане з відсутністю уваги до анамнезу хворих, і лише 21,1% випадків побічних реакцій є наслідком непоінформованості пацієнтів. Результати проведеного аналізу свідчать про існування прогалин у підготовці фахівців різного профілю, особливо з клінічної фармакології, що зумовлює необхідність вдосконалення та реалізації відповідних освітніх програм при перед- і постдипломній підготовці лікарів. В Україні виділяють захворювання, при яких реєструється значна частина побічних реакцій, основу цієї топ-групи становлять кардіоревматологічі та кардіоваскулярні захворювання. Частота побічних реакцій лікарських засобів при деяких захворюваннях наведена на рис. 6.1.

В Україні з 1996 р. (з часу створення регуляторним органом Державним фармакологічним центром МОЗ України підрозділу по контролю безпеки лікарських засобів при їх медичному застосуванні), тобто в реальних умовах охорони здоров'я, почали накопичуватися дані про побічні реакції лікарських засобів. За цей період банк даних про зареєстровані побічні реакції лікарських засобів перевищує 30 тис. повідомлень (рис. 6.2).

Згідно з цими даними серед побічних реакцій лікарських засобів переважають несерйозні очікувані побічні реакції (80,5%). Проте відзначається тенденція до збільшення кількості інших типів побічних реакцій лікарських засобів (наприклад, серйозні передбачувані побічні реакції зросли з 3,0 до 17,2%), хоча остаточні висновки робити ще рано.

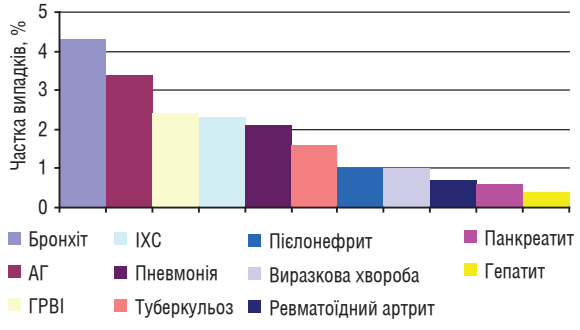


Рис. 6.1. *Частота випадків побічних реакцій лікарських засобів в Україні при деяких захворюваннях (Викторов А.П. и соавт. (ред.), 2007)*

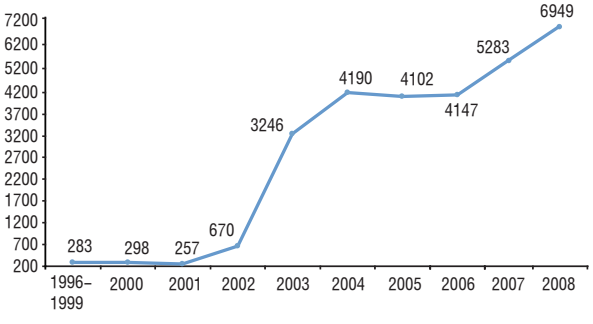


Рис. 6.2. *Динаміка надходження спонтанних повідомлень про підозрювані побічні реакції у 1996–2008 рр. в Україні*

Відомо, що лікарські засоби, що впливають на серцево-судинну систему, є причиною ускладнень у 2–8% хворих. У структурі побічних реакцій, що реєструються в Україні, за даними Державного фармакологічної центру МОЗ України за станом на 01.03.2007 р. основні лікарські засоби, що впливають на серцево-судинну систему, займали 18% (рис. 6.3).

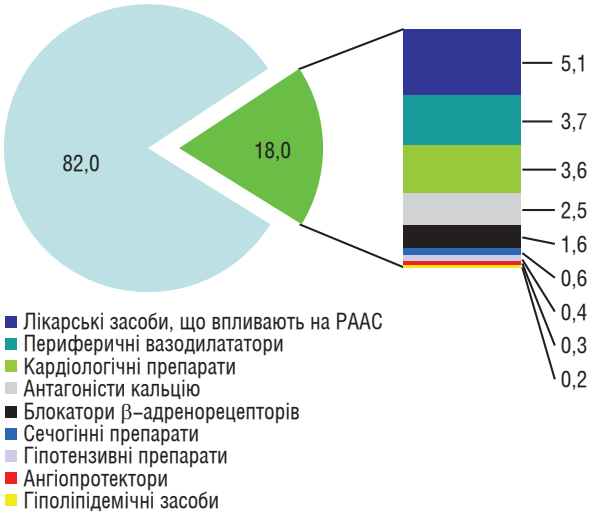


Рис. 6.3. *Основні групи лікарських засобів, що впливають на серцево-судинну систему, при медичному застосуванні яких найбільш часто реєстрували в Україні побічні реакції у 1996–2006 рр.*

Наявність величезного арсеналу лікарських засобів, що впливають на серцево-судинну систему з різними клініко-фармакологічними параметрами, і препаратів, що активно застосовуються у кардіології, вимагає від лікаря глибоких і різнобічних знань з клінічної фармакології. Це дозволить здійснювати ефективну і безпечну раціональну індивідуальну фармакотерапію.

На сьогодні в Україні для медичного застосування дозволено близько 50 найменувань препаратів — блокаторів α-адренорецепторів (70,2% з них становлять лікарські засоби, активною діючою речовиною яких є доксазозин); близько 170 найменувань блокаторів β-адренорецепторів (22,4% з них становлять лікарські засоби, активною діючою речовиною яких є атенолол, 17,7% — метопролол, 15,9% — бізопролол), >120 препаратів антагоністів кальцію (74,2% з них представлені дигідропіридиновими похідними, 15% — фенілалкіламінами, 10,8% — бензодіазепінами), >70 найменувань антиангінальних лікарських засобів, що належать до групи динітратів (27,0% з них є препаратами нітрогліцерину, 21,6% — ізосорбіду мононітрату); серед близько 100 діуретичних лікарських засобів тіазидні діуретики становлять 82,1% усієї номенклатури представників цих препаратів, петльові діуретики — 10,6%, антагоністи альдостерону — 4,2%, інгібітори карбоангідрази — 1,05%).

Серед топ-20 препаратів за частотою реєстрації побічних реакцій лікарських засобів в Україні (рис. 6.4) лікарські засоби, що впливають на серцево-судинну систему різних фармакологічних груп, становлять 25% (еналаприл, пентоксифілін, каптоприл, лідокаїн, ніфедипін).

За кількістю системних порушень з боку органів кровообігу при медичному застосуванні лікарських препаратів в Україні кардіоваскулярні розлади сумарно відзначають в 10,3% випадків (табл. 6.7).

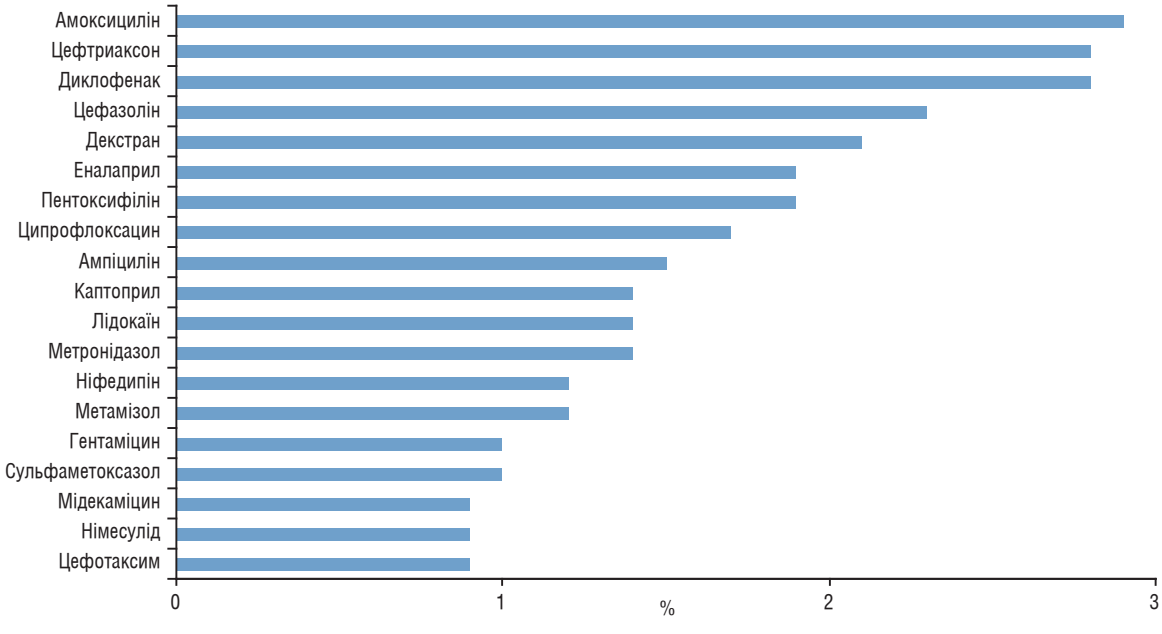


Рис. 6.4. *Лікарські засоби — топ-20 за частотою проявів побічних реакцій*

Таблиця 6.7

Системні прояви побічних реакцій при медичному застосуванні лікарських засобів в Україні (1996–2006)

Системні прояви побічних реакцій	Частка,%
Алергічні реакції	59,7
Порушення з боку ШКТ, у тому числі з боку печінки та жовчовивідних шляхів	12,6
Порушення з боку серцево-судинної системи, у тому числі ритму серця	9,2
Порушення з боку ЦНС і периферичної нервової системи	7,7
Лихоманка, гіпертермічна реакція, у тому числі порушення з боку органів зору, слуху та вестибулярного апарату	4,0
Порушення з боку органів дихання	3,4
Судинні (екстракардіальні) порушення	1,2
Порушення з боку лейкоцитарної формули	0,9
Порушення з боку сечовивідної системи	0,3
Порушення з боку опорно-рухового апарату	0,2
Порушення з боку ендокринної системи	0,1
Порушення з боку тромбоцитів і системи згортання крові	0,1
Феномен «вислизання ефекту»	0,1
Фармакотоксичні ускладнення	0,5

Особливості показників здоров'я населення, що проживає в кожному з регіонів України, значною мірою впливають на споживання (призначення) тих або інших лікарських засобів. Відзначимо, що серед топ-5 фармакологічних груп лікарських засобів, при призначенні яких реєструють побічні реакції, практично в кожній є кардіоваскулярні та ревматологічні лікарські засоби (табл. 6.8).

В основному це препарати, що застосовуються в кардіології (C01), периферичні вазодилататори (C04), блокатори β-адренорецепторів (C07), засоби, що діють на РААС (C09). Інші групи представляють:

A11 — вітаміни

A03 — засоби, що застосовуються при функціональних порушеннях ШКТ

J01 — антибактеріальні засоби для системного застосування

J04 — засоби, що діють на мікобактерії

J05 — антивірусні засоби для системного застосування

B05 — кровозамінники та перфузійні розчини

M01 — протизапальні та протиревматичні засоби

N01 — анестетики (загальні і місцеві)

N02 — анальгетики

N06 — психоаналептики

V08 — контрастні засоби

Таблиця 6.8

Топ-5 фармакологічних груп лікарських засобів за частотою реєстрації побічних реакцій при застосуванні в Україні (2008)

Регіон	Група препаратів				
АР Крим	J01D	M01A	J01C	J01M	C09A
Вінницька обл.	M01A	J01C	J01M	J01D	N02B
Дніпропетровська обл.	J01D	N02B	J01M	M01A	J01F
Донецька обл.	N05A	J01D	J01C	J01M	J04A
Житомирська обл.	M01A	J01C	J01D	J01M	C04A
Закарпатська обл.	J01M	J01Y	B05A	A16A	J04A
Запоріжська обл.	J01D	M01A	J01C	C04A	J05A
Івано-Франківська обл.	J01D	M01A	N05A	J01M	J01C
Київська обл.	J01M	J01D	J01C	N02B	C04A
Кіровоградська обл.	J01D	J01C	J01M	C04A	J04A
Луганська обл.	J01D	J01C	J01M	C04A	J04D
Львівська обл.	M01A	J01C	J01M	C09A	J01F
м. Київ	J01C	J05A	N02B	J01M	J01F
м. Севастополь	J01M	M01A	J04A	C09A	J01C
Миколаївська обл.	M01A	J04A	J01D	J01M	N02B
Одеська обл.	J05A	M01A	B05A	J01F	C09A
Полтавська обл.	N05A	M01A	J01D	N02B	N01B
Ровенська обл.	B05X	J01D	J01C	C08C	J01M
Сумська обл.	J04A	J01D	C04D	M01A	N02B
Тернопільська обл.	J01M	J01D	M01A	J01C	C01D
Харківська обл.	M01A	J01D	J01M	C04A	J01C
Херсонська обл.	J01M	J01C	C04A	C08C	J01F
Хмельницька обл.	M01A	J01M	J01D	B05X	N05A
Черкаська обл.	J01D	B05A	B05X	J01C	C04A
Чернівецька обл.	M01A	N01B	C04A	J01M	J01D
Чернігівська обл.	J01D	B05X	B05A	N02B	C01D

Слід підкреслити, що в 1996–2006 рр. у цей же перелік входили ще й антагоністи кальцію та деякі метаболічні препарати (кислота нікотинова, триметилгідразинія пропіонат та ін.).

Як раніше відзначали, найбільша кількість випадків побічних реакцій при застосуванні лікарських засобів виявляють серед препаратів, що призначаються найбільш широко або у зв'язку з розповсюдженими фармакотерапевтичними технологіями, або внаслідок економічних причин — матеріальних можливостей пацієнта, суспільства та ін.

Нижче наведені порівняльні дані щодо частоти реєстрованих побічних реакцій при використанні найбільш широко застосовуваних лікарських засобів, що впливають на серцево-судинну систему, в Україні і у світі (дані ВООЗ) (табл. 6.9).

Таблиця 6.9

Частота розвитку побічних реакцій при застосуванні лікарських засобів, що впливають на серцево-судинну систему

Лікарський засіб	Частота побічних реакцій,%	
	Україна	ВООЗ
Еналаприл	52,5	57,1
Каптоприл	47,0	42,9
Ніфедипін	63,5	35,6
Пропранолол	37,5	41,2
Атенолол	62,5	58,8
Верапаміл	10,4	21,8
Амлодипін	19,5	20,4

Весь сучасний арсенал лікарських засобів, що впливають на серцево-судинну систему, ВООЗ поділяє на основні й неосновні класи лікарських засобів, що рекомендують для застосування в клінічній практиці. Наприклад, згідно з рекомендаціями ВООЗ 6 класів лікарських засобів належать до основних препаратів для лікування пацієнтів із АГ: тіазидні діуретики, блокатори β-адренорецепторів, інгібітори АПФ, блокатори повільних кальцієвих каналів, антагоністи рецепторів ангіотензину II, блокатори α-адренорецепторів (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., 2003). Інші лікарські засоби не рекомендовані в якості основних препаратів для лікування АГ: похідні раувольфії, клонідин, бендазол, комбіновані препарати, що містять гідралазин, дротаверин та ін.

Для лікування при ХСН у фармакотерапію включено 5 основних класів лікарських засобів: інгібітори АПФ, блокатори β-адренорецепторів, діуретики, серцеві глікозиди і антагоністи альдостерону (табл. 6.10). Не рекомендовані, але мають велику популярність у лікарів-практиків — нітрати.

Таблиця 6.10

Частка фармацевтичного ринку в Україні, яку займають деякі представники основних груп кардіоваскулярних лікарських засобів (2007)

Лікарські засоби	Представники фармакологічних груп, n
Антагоністи кальцію	120 (амлодипін — 40%)
Блокатори β-адренорецепторів	169 (атенолол — 22,4%)
Інгібітори АПФ	193 (еналаприл — 42,4%)
Блокатори рецепторів ангіотензину II	27 (лозартан — 85,1%)

В Росії частота призначення хворим кардіологічного профілю інгібіторів АПФ становить 45–65%, блокаторів β-адренорецепторів — 14–18%, дигоксину — 13–38%, ніфедипіну — >20%, спіронолактону — 4–15%, нітратів — до 50% (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., 2003). Причому в основному застосовують старі та неоригінальні препарати, а також генерики, які у кілька разів поступаються неідеальним європейським показникам. В Україні систематично подібні дані не аналізували, проте, судячи з номенклатури фармацевтичного ринку, співвідношення окремих представників фармакологічних груп принципово не відрізняється від вищенаведених. Про це свідчать зареєстровані в 1996–2006 рр. побічні реакції при застосуванні цих засобів в Україні. Так, за даними відділу фармаконагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України при застосуванні деяких з них (наприклад каптоприлу) побічні реакції реєстрували щодо інших інгібіторів АПФ в 47,0% (за даними ВООЗ — 42,9%, у Великобританії — 12,7%); серед антагоністів кальцію при застосуванні ніфедипіну — 63,55% (за даними ВООЗ — 35,6%), серед блокаторів β-адренорецепторів (атенолол) — 62,5% (за даними ВООЗ — 58,2%, у Великобританії — 7,27%).

Аналіз випадків побічних реакцій при застосуванні інгібіторів АПФ у Харківській та Сумській областях за 2007 р. показав, що у 62% хворих, які отримували інгібітори АПФ, спостерігалися супутні захворювання нирок або печінки, що підвищувало ризик розвитку побічних реакцій (Дроговоз С.М. та співавт., 2008). Механізм цього явища давно вже відомий.

Серед супутньої патології у цієї категорії пацієнтів відзначали хронічний холецистит, дискінезію жовчовивідних шляхів, уролітіаз та ін. На наш погляд, якби лікарі приділяли більше уваги фармакокінетиці інгібіторів АПФ, то деяких побічних реакцій можна було б уникнути. Частота різних типів побічних реакцій наведена в табл. 6.11.

Таблиця 6.11

Частота різних типів побічних реакцій при застосуванні інгібіторів АПФ у Харківській та Сумській областях (2007)

Тип побічних реакцій	%
Несерйозні непередбачувані	8,2
Несерйозні передбачувані	87,6
Серйозні непередбачувані	1,1
Серйозні передбачувані	3,0

З-поміж інгібіторів АПФ лише деякі препарати (каптоприл, лізиноприл) безпосередньо пригнічують активність ферменту, а переважна більшість лікарських засобів цього класу є проліками, тобто перетворюються шляхом гідролізу в печінці, стінках ШКТ, а також у клітинах органів-мішеней на активні метаболіти. Фозиноприл, квінаприл і спіраприл відрізняються від інших інгібіторів АПФ збалансованим подвійним шляхом виведення — через нирки і з жовчю практично в однаковій мірі. Це дозволяє застосовувати їх у пацієнтів з порушенням функції нирок або печінки. Ці особливості інгібіторів АПФ необхідно обов'язково враховувати при виборі лікарських засобів, тобто якщо у хворого існує супутня патологія гепатобіліарної або сечовивідної систем, то ефективність застосування цих проліків буде нижчою або зросте ризик розвитку побічних реакцій.

Аналіз усіх випадків побічних реакцій при застосуванні інгібіторів АПФ показав, що 41% з них становлять побічні ефекти з боку органів дихання (бронхоспазм, сухий кашель); 27% — серцево-судинної системи (тахікардія, артеріальна гіпотензія); 10% — нудота, діарея; 9% — запаморочення, го-

ловний біль, швидка стомлюваність; 7% — алергічні реакції (шкірний висип, ангіоневротичний набряк); 6% — інші реакції (рис. 6.5).

Відомо, що інгібітори АПФ не тільки інгібують утворення ангіотензину II, але й знижують метаболізм брадикініну та субстанції Р, накопичення яких підвищують чутливість рецепторів кашльового центру, а також сенсибілізують периферичний рецепторний апарат кашльового рефлексу.

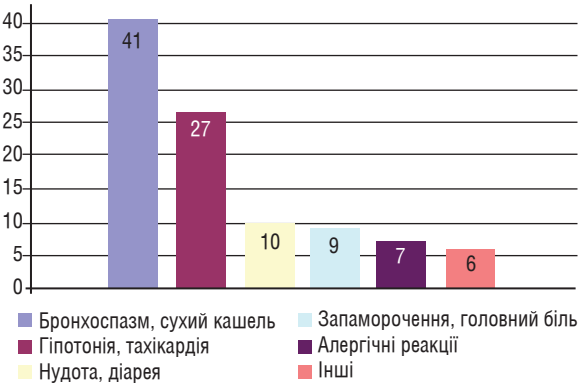


Рис. 6.5. *Розподіл побічних реакцій при застосуванні інгібіторів АПФ у Харківській і Сумській областях за системним принципом (2007)*

У випадку появи побічних реакцій з боку органів дихання на фоні застосування інгібіторів АПФ необхідно виключити інші причини, які можуть викликати подібні симптоми (початкові прояви гострих респіраторних захворювань, супутня патологія бронхолегеневої системи). У разі вираженого кашлю слід розглянути питання про можливість переходу на лікарський засіб інших фармакологічних груп.

З метою зниження ймовірності виникнення побічних реакцій при застосуванні інгібіторів АПФ необхідно:

• відмінити або знизити дозу діуретика за 2–3 доби до початку прийому інгібіторів АПФ;

• починати терапію з низької дози (наприклад по 2,5 мг еналаприлу 1–2 рази на добу);

• першу дозу лікарського засобу приймати ввечері перед сном;

• поступово підвищувати дозу до рекомендованої;

• уникати комбінацій з калійзберігаючими діуретиками чи будь-якими калієвмісними лікарськими засобами (зокрема тими, що входять до складу полівітамінно-мінеральних комплексів);

• дотримуватися обережності при одночасному застосуванні з НПЗП (у тому числі з ацетилсаліциловою кислотою, що використовується як антиагрегант) і ГКС, оскільки ці лікарські засоби порушують утворення простагландинів за рахунок взаємодії з якими брадикінін реалізує свій вазодилатаційний ефект. При цьому ефективність інгібіторів АПФ знижується і зростає ризик розвитку ниркової недостатності.

У 2007 р. перелік топ-лідерів в Україні за частотою реєстрації побічних ефектів (рис. 6.6) дещо змінився за рахунок появи серед них нових і давно добре відомих за здатністю викликати побічні реакції препаратів (кислоти нікотинової, амлодипіну, лізиноприлу, пентоксифіліну).

Серед системних порушень у різних груп препаратів, що впливають на серцево-судинну систему, домінували різноманітні порушення (табл. 6.12).

Для інгібіторів АПФ були характерні порушення функції дихання та алергічні реакції, для антагоністів кальцію — серцево-судинні та алергічні реакції, блокаторів β-адренорецепторів (атенолол) — ускладнення з боку серцево-судинної системи і ЦНС, препаратів дигіталісу — порушення з боку серцево-судинної системи, ЦНС, ШКТ, алергічні реакції.

Побічні реакції, що викликаються серцево-судинними лікарськими засобами, можна по-

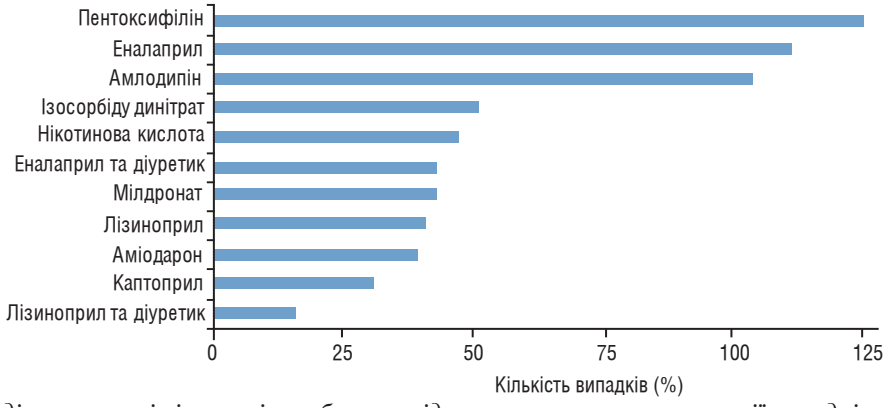


Рис. 6.6. *Кардіоваскулярні лікарські засоби топ-лідери за частотою реєстрації випадків побічних реакцій в Україні (2008)*

Таблиця 6.12

Системні прояви побічних реакцій деяких засобів, що впливають на серцево-судинну систему (1996–2006), %

Системні ускладнення	Амлодипін	Атенолол	Каптоприл	Дигоксин	Еналаприл	Лозартан	Ніфедипін	Верапаміл
Алергічні реакції	12,5	7,9	13,9	12,5	13,8	18,8	10,3	9,1
Феномен «вислизання ефекту»		2,0	0,4					
Зміни шкіри та її придатків	8,9	5,9	20,6		17,7	12,5	15,6	33,3
Лихоманка, гіпертермічний синдром			0,4				1,0	
Порушення електролітного балансу			0,4					
Порушення з боку ендокринної системи			0,4					
Порушення з боку кістково-м'язової системи	1,8							
Порушення з боку органів дихання		5,9	44,4		54,1	25,0	0,5	3,0
Порушення ритму серця		2,0						
Порушення з боку сечовивідної системи		2,0					0,5	
Порушення з боку ЦНС	4,5	13,7	4,5	12,5	3,6	12,5	2,4	
Порушення з боку ШКТ	7,1	7,8	4,9	37,5	2,7	6,3	3,4	27,3
Загальні порушення з боку серцево-судинної системи	51,8	49,0	9,5	18,8	6,9	25,0	55,6	27,3
Судинні (екстракардіальні) порушення	13,4	3,9	0,4		1,2		10,7	
Фармакотоксичні ускладнення				18,8				
Усього побічних реакцій	**11,1**	**5,1**	**24,1**	**1,6**	**33,0**	**1,6**	**20,3**	**3,3**

ділити на кардіальні та екстракардіальні. Кардіальні побічні реакції проявляються у вигляді тахікардії або брадикардії, інших порушень ритму і провідності, зниження або підвищення АТ, порушення скоротності міокарда. Ризик їх виникнення може підвищуватися при комбінованому застосуванні з іншими лікарськими засобами. Так, тіазидні діуретики і резерпін сприяють розвитку інтоксикації серцевими глікозидами. Симпатоміметики навіть у невисоких дозах проявляють аритмогенну дію при поєднаному застосуванні з деякими засобами для анестезії.

Антиаритмічні лікарські засоби можуть впливати на нормальний ритм серця, зумовлювати розвиток блокади або аритмії.

Розвиток ішемії міокарда можуть провокувати трициклічні антидепресанти, дигоксин, прокаїнамід. Дипіридамол, що вводиться внутрішньовенно, викликає синдром «коронарного обкрадання», який проявляється погіршенням кровопостачання ішемізованих ділянок міокарда.

Для різних фармакологічних груп серцево-судинних лікарських засобів характерна своя специфіка проявів побічних реакцій. За даними В.Г. Кукеса (1993) лікування серцевими глікозидами зумовлює інтоксикацію у 26–29% пацієнтів, побічні реакції розвиваються у випадках застосування строфантину, ланатозиду С, ацетилдигітоксину, дигоксину.

Причому прогресування СН веде до підвищення інтоксикації глікозидами з 12 до 46%. Клінічно інтоксикація проявляється серцево-судинними (92%), диспептичними (37%) і нервово-психічними порушеннями (8,4%). Серед серцево-судинних розладів найчастіше відзначають экстрасистолію передсердь (12%) і шлуночків (73%). У 11,6% хворих розвивалася пароксизмальна суправентрикулярна тахікардія, у 15,5% — порушення провідності. Характерним для інтоксикації глікозидами є зниження добового діурезу.

Маючи високий подразнюючий ефект, серцеві глікозиди при їх застосуванні викликають порушення функції ШКТ. З'являється втрата апетиту, можливий розвиток анорексії, нудота, блювання, діарея, біль у животі, епігастральній області. За даними R. Fowler і співавторів (1970) при застосуванні серцевих глікозидів у дітей блювання виникає в 93%. Глікозиди викликають порушення сну у 81% хворих, а при тривалому застосуванні препаратів наперстянки можливий розвиток психозів або психічних розладів. Іноді ці препарати викликають розлади кольорового зору, а у тяжких випадках — ретробульбарні паралічі, ураження зорового нерва, порушення слуху, розвиток невралгії трійчастого, сідничного, ліктьового нервів, люмбалгії.

Серцеві глікозиди проявляють токсичну дію на функцію нирок — можливий розвиток ниркової недостатності.

Найбільш часті порушення при передозуванні серцевих глікозидів розвиваються з боку серцево-судинної системи. Так, препарати наперстянки у 10% хворих викликають відчуття давлячого болю в області серця.

Під впливом серцевих глікозидів порушується електролітний обмін, до якого чутливий,

у першу чергу, серцевий м'яз, причому розвиток гіпокаліємії і гіперкальціємії є основним моментом у виникненні розладів серцевого ритму. Порушення серцевого ритму проявляються у вигляді брадикардії, екстрасистолії, тахікардії синусової, пароксизмальної, передсердної, шлуночкової. Тяжким ускладненням дигіталісної терапії є фібриляція шлуночків, що часто призводить до летального кінця. При лікуванні серцевими глікозидами у ¾ хворих розвивається брадикардія, більше ніж у ½ — AV-блокада. Дуже часто у дітей реєструють випадання пульсу (87%).

Алергічні ускладнення, що викликані серцевими глікозидами, розвиваються вкрай рідко і мають легкий характер. Можлива поява шкірного висипу — еритематозного, папульозного, уртикарного, розвиток кропив'янки і набряку Квінке, свербежу шкіри. У осіб з підвищеною чутливістю іноді відзначають озноб, блідість шкіри, похолодіння кінцівок.

Ускладнення, що викликаються антиаритмічними засобами, можуть мати тяжкий клінічний перебіг. Найчастіше при передозуванні препаратів або швидкому їх внутрішньовенному введенні розвиваються небезпечні для життя стани: зниження АТ — до розвитку колапсу, втрата свідомості, пригнічення дихання і його зупинка, порушення серцевого ритму і зупинка серця, розвиток бронхоспазму, судом за типом епілептиформного нападу. У 25% хворих при внутрішньовенному і пероральному застосуванні прокаїнаміду відзначають розширення комплексу *QRS*, іноді — блокаду пучка Гіса. Помірні дози цього препарату викликають подібний ефект у 10–12% пацієнтів.

При прийомі антиаритмічних засобів виявляють порушення нервово-психічної функції. З'являються головний біль, запаморочення, психомоторне збудження, безсоння, галюцинації, депресивний стан, потьмарення свідомості, марення. Одночасно можуть розвиватися порушення зору і слуху, аж до повної їх втрати.

Алергічні ураження характеризуються появою шкірного висипу, свербежу шкіри, підвищення температури тіла, розвитком ангіоневротичного набряку або кропив'янки, можливий розвиток системного червоного вовчака при тривалому або повторному застосуванні препаратів, описано розвиток пурпури при прийомі хінідину. Ускладнення, що розвиваються у відповідь на введення коронаролітиків, найчастіше мають алергічний, рідше — токсичний характер. Шкірні ураження проявляються у вигляді свербежу шкіри, шкірного висипу, почервоніння або блідості шкіри, кропив'янки, набряку слизових оболонок. Можливий розвиток задишки, нападів ядухи, бронхоспазму, набряку Квінке.

Прийом коронаролітиків іноді викликає біль в області серця, що переходить у стенокардію. Спазмолітичні засоби у деяких випадках стимулюють підвищення внутрішньочерепного і внутрішньоочного тиску, зумовлюючи при цьому розлади зору. Описані анафілактоїдні реакції, що розвинулися внаслідок прийому бендазолу.

Нервово-психічні порушення характеризуються появою запаморочення, головного болю, безсоння, дратівливості. Ураження з боку системи крові характеризуються розвитком минущої метгемоглобінемії, що усувається при відміні препарату.

Побічні реакції при застосуванні блокаторів β-адренорецепторів поділяють на кардіальні (брадикардія, артеріальна гіпотензія, розвиток AV-блокади) і екстракардіальні (запаморочення, депресія, нічні кошмари, безсоння, погіршення пам'яті, стомлюваність, гіперглікемія, гіперліпідемія, м'язова слабкість, порушення потенції).

До прямих побічних реакцій належать посилення СН, тяжка брадикардія і гіпотонія, абдомінальні больові кризи, а також нудота та диспепсія. Зниження ЧСС і УОК ведуть до декомпенсації серцевої діяльності. У хворих із синусовим ритмом під впливом блокаторів β-адренорецепторів може розвинутися тяжка брадикардія і AV-блокада. Посилення бронхоконстрикції у пацієнтів із бронхітом і особливо з БА при прийомі препаратів може викликати напад БА (табл. 6.13).

За даними Державного фармакологічного центру МОЗ України 18% загальної кількості побічних реакцій лікарських засобів викликано засобами, які впливають на серцево-судинну систему. Препарати групи блокаторів β-адренорецепторів займають 5-те місце серед груп серцево-судинних засобів за частотою розвитку побічних реакцій (табл. 6.14).

Проаналізовано методом описової статистики 303 повідомлення про побічні реакції блокаторів β-адренорецепторів, які були отримані з лікувально-профілактичних закладів 25 регіонів України протягом 1996–2007 рр. Більшу частину (60%) випадків зафіксовано серед пацієнтів середнього віку (40–64 роки).

У хворих, що знаходилися в стаціонарі (268 пацієнтів), які приймали блокатори β-адренорецепторів, майже у 10% відзначали побічні реакції, у тому числі 3,8% у вигляді набряку легень, повної блокади або стенокардії. В інших дослідженнях з 1500 хворих, які перебували під наглядом, у 6,28% настав летальний кінець у результаті застосування препаратів і у 15% — ускладнення, пов'язані з їх відміною.

Таблиця 6.13

Імовірні механізми найважливіших дозозалежних побічних реакцій блокаторів β-адренорецепторів (Оголь А.Ж., 2008)

Вплив на адренергічні рецептори	Ефект	Можливий прояв побічних реакцій
Блокада β_1- та β_2-адренорецепторів у міокарді	Негативний хронотропний, інотропний, дромотропний ефект	Брадиаритмії, блокади Посилення СН АГ Маскування проявів гіпоглікемії
Блокада β_2-адренорецепторів у периферичних артеріях (посилення впливу α_1-адренорецепторів)	Вазоконстрикція артерій коронарних, мозкових, ниркових, верхніх і нижніх кінцівок, малого таза	Посилення ангінозного болю, дисциркулярної енцефалопатії, переміжної кульгавості, ниркової недостатності Порушення статевої функції у чоловіків Підвищення АТ
Збільшення кількості β_1-адренорецепторів у міокарді при тривалому прийомі β-адренорецепторів («апрегуляція»)	Посилення позитивної хронотропної та дромотропної дії катехоламінів на міокард при раптовій відміні β-адренорецепторів	Синдром відміни — посилення АГ, ішемії міокарда, тахіаритмій при раптовій відміні β-адренорецепторів
Блокада β_2-адренорецепторів у бронхах	Пригнічення бронходилатуючого впливу	Бронхоспазм або його посилення
Блокада β_1-адренорецепторів у ЦНС із активацією центральних α_2-адренорецепторів	Активація підкіркових центрів при послабленні кіркового контролю (уві сні)	Депресія, астенія, нічні жахи, запаморочення
Блокада β_2-адренорецепторів у β-клітинах підшлункової залози	Зменшення секреції інсуліну та глюкагону	Гіперглікемія та розвиток цукрового діабету
Блокада β_2- та β_3-адренорецепторів* у адипоцитах	Пригнічення ліполізу	Гіпертригліцеридемія, зниження ЛПВЩ

*Властивості підвиду β_3-адренорецепторів вивчаються.

Таблиця 6.14

Частота розвитку побічних реакцій окремих груп лікарських засобів, які впливають на серцево-судинну систему серед побічних реакцій лікарських засобів в Україні взагалі (Викторов А.П., 2007; Оголь А.Ж., 2008)

Назва групи лікарських засобів	Позначення за класифікацією АТС	Частка від випадків побічних реакцій лікарських засобів усіх груп, %
Засоби, які впливають на ренін-ангіотензинову систему	C09	5,1
Периферичні вазодилататори	C04	3,7
Кардіологічні препарати	C01	3,6
Антагоністи кальцію	C08	2,5
Блокатори β-адренорецепторів	C07	1,6
Сечогінні препарати	C03	0,6

Крім абдомінальних больових кризів такий блокатор β-адренорецепторів, як практолол, викликає перитоніт, що вперше було відзначено в 1974 р. A. Marshall і співавторами (Чазов Е.И., Беленков Ю.К., 2004), які описують особисті спостереження перитоніту, що виник у 16 хворих у результаті прийому практололу в дозі 200–400 мг/добу. У більшості випадків пацієнти застосовували блокатор β-адренорецепторів тривалий час (2 роки). Часто у хворих клініці перитоніту передували такі побічні реакції, як ураження шкіри та очей у вигляді сухості, виразки рогівки, часто у поєднанні зі шкірним висипом (89%).

У зв'язку з цим контроль за системними проявами побічних реакцій, які викликають блокатори β-адренорецепторів, має істотне практичне значення (табл. 6.15).

Як зазначено вище блокатори β-адренорецепторів та інгібітори АПФ належать до бронхоконстрикторів, тому вони протипоказані хворим із БА. У клінічній практиці відзначали випадки успішної терапії пацієнтів з ІХС, що тривалий час лікуються цією групою препаратів, проте після перенесеного вірусного захворювання продовження прийому цих препаратів починає провокувати бронхоспазм. Інша розповсюджена група препаратів, що призначається хворим кардіологічного профілю — інгібітори АПФ. Більше ніж у 30% випадків вони призводять до появи кашлю і більше ніж у 4% — викликають загострення БА. Необхідно відзначити, що інгібітори

Таблиця 6.15

Структура системних побічних реакцій при застосуванні блокаторів β-адренорецепторів порівняно з побічними реакціями усіх груп лікарських засобів в Україні (Викторов А.П., 2007; Оголь А.Ж., 2008)

Прояви побічних реакцій за системою ураження	% системного ураження побічних реакцій блокатоірів β-адренорецепторів	% серйозних побічних реакцій блокаторів β-адренорецепторів за системою ураження	% у структурі побічних реакцій усіх груп лікарських засобів (Україна, 1996–2007)
Серцево-судинна система, у тому числі	37,3	25,6	10,4
• порушення ритму і провідності (брадикардія, блокада)	15,2	12,8	0,1
• загальні порушення (артеріальна гіпотензія та ін.)	11,6	7,7	9,1
• екстракардіальні (судинні) побічні реакції	6,6	2,6	1,2
• парадоксальні (тахікардія, гіпертензія, біль у грудях, синдром відміни)	4,0	2,6	–
Алергічні та алергоподібні реакції, у тому числі	27,1	35,9	59,7
• зміни шкіри та її похідних	17,5	-5,1	–
• набряк Квінке	2,0	-15,4	
• анафілактичний шок	1,3	-10,3	
• інші системні реакції	6,3	-5,1	
ЦНС і периферична нервова система та органи чуття	17,5	5,1	7,7
Дихальна система	10,9	28,2	3,4
ШКТ	9,9	2,6	12,6
Пірогенні реакції	1,0	2,6	4,0
Сечостатева система	0,7	–	0,3
Система крові	–	–	1,0
Ендокринна система	–	–	0,1
Опорно-руховий апарат	0,3	–	0,2
Відсутність ефекту	0,7	–	0,1

рецепторів ангіотензину не провокують виникнення кашлю і загострення БА (Чучалин А.Г., 2000).

Більшість токсичних побічних реакцій розвивається у результаті високої токсичності серцевих глікозидів або антиаритмічних лікарських засобів, токсична дія яких проявляється при передозуванні лікарських засобів або їх кумуляції в організмі хворого. Токсичність препаратів проявляється навіть при застосуванні засобу в терапевтичних дозах у осіб з ураженням нирок і гепатобіліарної системи.

В останні роки широке застосування в медичній практиці знайшли діуретичні препарати, багато з яких поряд з чітко вираженим терапевтичним ефектом викликають побічні реакції, в тому числі небезпечні для життя хворого. При лікуванні діуретиками розвиваються водно-електролітні, метаболічні і токсичні ускладнення. У зв'язку зі збільшенням діурезу препарати цієї групи завжди зумовлюють посилене виведення з організму натрію та хлору. Гостра і хронічна гіпонатріємія найчастіше розвивається у осіб, що перебувають на тривалій гіпонатрієвій дієті. Гостра втрата натрію найчастіше розвивається у хворих з набряками на фоні збереженої функції нирок і характеризується швидким зменшенням набряків, схудненням, тахікардією, гіпотонією, адинамією, сонливістю. Для хронічної втрати натрію характерні астенія, м'язові посмикування, нудота і такі психічні розлади, як дезорієнтація, сомноленція. У хворих з декомпенсованою СН і цирозом печінки застосування діуретиків може викликати розвиток гіпонатріємії розведення. Цей вид гіпонатріємії носить в основному субклінічний характер і лише у тяжких випадках проявляється судомами, м'язовими посмикуваннями та втратою свідомості.

Досить небезпечним для життя ускладненням терапії діуретиками є гіперкаліємія. Хоча клінічно гіперкаліємія яскраво не виражена, проте в силу здатності до швидкого прогресування та труднощів корекції вона призводить до зупинки серця в результаті брадикардії з наступною фібриляцією шлуночків.

Метаболічні порушення розвиваються при терапії всіма видами діуретиків і проявляються гіперурикемією. Зумовлюють це порушення обміну ниркова недостатність, ожиріння поєднано з гіпокалорійною дієтою, АГ і цукровим діабетом. До метаболічних порушень при лікуванні діуретиками слід віднести розвиток гіперглікемії, особливо у хворих на цукровий діабет.

Токсичні ускладнення при терапії діуретиками включають реакції з боку крові, ШКТ, шкіри, статевих органів. Характер токсичної дії багато в чому визначається видом діуретика. Так, тіазидні діуретики частіше викликають тромбоцитопенію; сульфаніламідні діуретики — агранулоцитоз; салуретики — некротичний панкреатит; фуросемід, етакринова кислота і триамтерен — гепатит. У осіб із захворюваннями нирок ототоксичний ефект проявляє етакринова кислота; гінекомастію у чоловіків і порушення менструального циклу у жінок викликає тривалий прийом спіронолактону.

Реакції гіперчутливості до цих лікарських засобів відзначають порівняно рідко, хоча вони бувають причиною ураження серця; описані випадки алергічного міокардиту, що розвивається у відповідь на застосування бензилпеніциліну, фенілбутазону, метилдопи та ін. Протипухлинні антибіотики, наприклад доксорубіцин, викликають тяжке ураження міокарда, перебіг якого подібний з клінічною картиною ДКМП.

На підставі накопиченого в 1996–2006 рр. досвіду збору та аналізу інформації про побічні реакції лікарських засобів в Україні кардіоваскулярні препарати можна розглядати за кількістю зареєстрованих випадків побічних реакцій (рис. 6.7).

Засоби, що пригнічують апетит (фенфлурамін, фентермін, дексфенфлурамін), можуть викликати клапанну дисфункцію. Ризик розвитку цієї небажаної реакції підвищується при прийомі препаратів тривалістю >4 міс або у пацієнтів з ожирінням.

Говорячи про побічні реакції лікарських засобів, пов'язаних із впливом на серцево-судинну систему, слід особливо зазначити їх здатність проявляти негативну дію на міокард, що призводить до зміни інтервалу $Q–T$ і варіабельності серцевого ритму.

При нормальному стані серцево-судинної системи період між двома послідовними серцевими скороченнями змінюється від скорочення до скорочення. Цю мінливість прийнято називати *варіабельністю ритму серця*. Варіабельність ритму серця оцінюють на підставі розрахунків результатів 5-хвилинного запису ЕКГ або добового моніторування ЕКГ. Зміна ритму серця — універсальна оперативна реакція цілісного організму у відповідь на будь-який вплив зовнішнього середовища. В основі її лежить забезпечення балансу між симпатичною і парасимпатичною нервовою системою. Саме на цьому ґрунтуються численні методи аналізу варіабельності ритму.

Як зазначано раніше, важливим напрямком діяльності лікаря у взаємовідносинах з хворим, що впливає на ефективність та безпеку фармакотерапії, є формування прихильності пацієнта до запропонованих методів лікування (про це детально викладено в главі 4).

Важається, що низька прихильність є головною причиною зниження вираженості фармакотерапев-

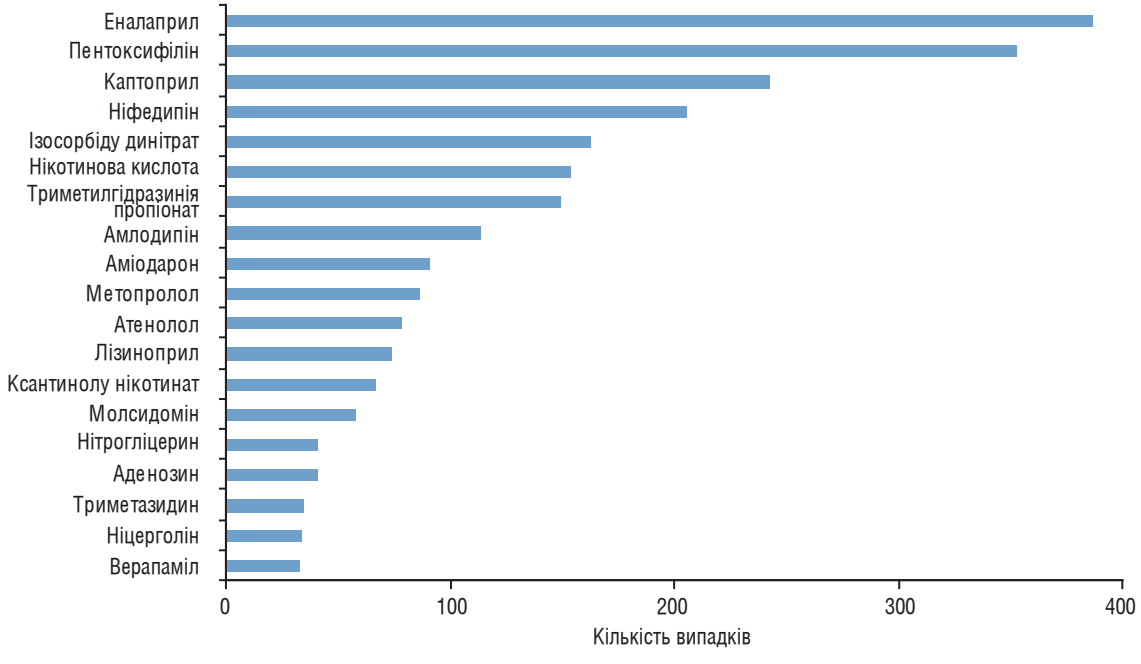


Рис. 6.7. *Лікарські засоби, що впливають на серцево-судинну систему, — лідери за частотою зареєстрованих побічних реакцій в Україні (1996–2006)*

тичного ефекту, яка суттєво впливає на вірогідність розвитку ускладнень основного захворювання, веде до зниження якості життя хворих та збільшення витрат на лікування.

Підводячи підсумки, необхідно підкреслити, що на сьогодні на основі доказової медицини розроблені *принципи раціональної фармакотерапії, тому лікареві необхідно вирішити наступні завдання:*

• Підібрати схему лікування, враховуючи вікові, статеві, етнічні та інші особливості пацієнта, період вагітності або захворювання, які можуть відобразитися на ефективності проведеної терапії або її побічних реакціях.

• Врахувати можливість взаємодії з іншими лікарськими засобами, засобами народної медицини, а також компонентами їжі.

• Попередити пацієнта про можливості розвитку побічних реакцій лікарської терапії, ухвалити рішення щодо необхідності продовження (відміни, корекції) лікування при прояві побічних реакцій.

• Пояснити пацієнтові необхідність вибору такої, а не альтернативної терапії, важливість ретельного дотримання лікарських рекомендацій, можливість або неможливість заміни лікарського препарату на аналогічний.

Перед лікарем постає ще більш складне завдання, коли відсутні свідомо доведені ефективні схеми фармакотерапії або ж не вдалося встановити точний діагноз захворювання.

У будь-якому випадку, призначаючи лікарську терапію та застосовуючи відповідні схеми лікування, *лікар повинен керуватися двома основними постулатами:*

1. Необхідність досягнення максимального позитивного ефекту.

2. Запобігання негативних наслідків лікарської терапії.

Дотримуючись вищевказаних принципів, можна розраховувати на те, що застосовувана фармакотерапія буде раціональною і поряд з іншими лікувально-профілактичними заходами буде мати позитивний вплив на якість життя пацієнта.

Усе це вимагає не тільки активного співробітництва зі службою фармаконагляду лікарів, провізорів, фармацевтів, виробників лікарських засобів і керівників охорони здоров'я всіх рівнів, але й в першу чергу розвитку клінічної фармакології як фундаментальної основи раціональної фармакотерапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Астахова А.В., Лепахин В.К. (2004) Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств. Руководство по фармнадзору. Кошто-центр, Москва, 200 с.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. (2003) Как мы лечим больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в реальной клинической практике. Терап. архив, 8: 5–11.
3. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. (2005) Клиническая фармакинетика. Практика дозирования лекарств. Спецвыпуск серии «Рациональная фармакотерапия». Литтерра, Москва, 268 с.
4. Викторов А.П. (2007) Побочные реакции при применении сердечно-сосудистых средств. Здоров'я України, 21(1): 56–58.
5. Викторов А.П., Мальцев В.И., Белоусов Ю.Б. (ред.) (2007) Безопасность лекарств. Руководство по фармнадзору. МОРИОН, Киев, 240 с.
6. Дроговоз С.М., Бухтіарова Т.П., Деримедвідь Л.В. та співавт. (2008) Моніторинг побічної дії інгібіторів АПФ у Харківській та Сумській областях. Рациональная фармакотерапия, 4(09): 1–2.
7. Зарецкий М.М., Черникова Н.М. (2009) Врачебная ошибка: невежество или халатность? Новости медицины и фармации, 1–2(267–268): 18–20.
8. Катцунг Б.Г. (1998) Базисная клиническая фармакология. В 2 т., т. 1. Пер. с англ. Бином – Невский Диалект, Москва – Санкт-Петербург, 608 с.
9. Лоуренс Д.Р., Беннет П.Н., Браун М. Дж. (2002) Клиническая фармакология. Пер. с англ. Медицина, Москва, 680 с.
10. Оголь А.Ж. (2008) Аналіз структури побічних реакцій блокаторів бета-адренорецепторів в Україні. Ліки, 415: 69–76.
11. Чазов Е.И., Беленков Ю.Н. (общ. ред.) (2002) Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Руководство для практикующих врачей. Литтерра, Москва, 972 с.

СЕКЦІЯ 7

АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ

Є.П. Свіщенко
Ю.М. Сіренко

Глава 1. ЕСЕНЦІАЛЬНА АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ 434

Глава 2. СИМПТОМАТИЧНІ ФОРМИ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ..... 469

ГЛАВА 1 ■ ЕСЕНЦІАЛЬНА АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ

Є.П. Свіщенко, Л.В. Безродна

Визначення і класифікація
Патогенез
Клініка
Лікування
Немедикаментозна терапія
Медикаментозне лікування
Гіпертензивні кризи
ЛІТЕРАТУРА.....467

ВИЗНАЧЕННЯ І КЛАСИФІКАЦІЯ

АГ, за визначенням Комітету експертів ВООЗ — *це постійно підвищений САТ та/або ДАТ.*

Есенціальна гіпертензія (первинна гіпертензія) — *це підвищений АТ за відсутності очевидної причини його підвищення.*

Вторинна гіпертензія (симптоматична) — *це гіпертензія, причина якої може бути виявлена.*

Термін «есенціальна гіпертензія» вперше застосував E. Frank у 1911 р. для визначення підвищення АТ, не зумовленого захворюванням нирок (брайтовою хворобою) або іншою патологією, що спричиняє підвищення АТ. Цей термін не цілком вдалий, тому що англійське слово «essential» означає «істотний, необхідний», у зв'язку з чим поняття «есенціальна гіпертензія» може бути витлумачене як підвищення АТ, необхідне для забезпечення кровопостачання тканин організму. Тому деякі закордонні автори віддають перевагу терміну «первинна гіпертензія». Еквівалентом цих назв є термін «гіпертонічна хвороба» (ГХ), введений Г.Ф. Лангом у 1922 р. і застосовуваний на сьогодні у країнах СНД, зокрема в Росії та Україні. Він більш вдалий, ніж термін «есенціальна гіпертензія», тому що відображає сутність підвищення АТ як хворобливого стану, а не компенсаторного процесу.

ГХ виявляють у 95% осіб з підвищеним АТ. В інших 5% АТ підвищений внаслідок різних захворювань — ураження паренхіми нирок, пухлин надниркової залози, захворювань аорти (коарктація, аортоартеріїт), ниркових артерій і багатьох інших.

Класифікація. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, Європейського товариства гіпертензії і Європейського товариства кардіологів (2007) виділяють кілька рівнів АТ (табл. 1.1).

Відповідно до цієї класифікації АГ — підвищення САТ ⩾140 мм рт. ст. або ДАТ ⩾90 мм рт. ст., якщо таке підвищення стабільне, тобто підтверджується при повторних вимірах АТ (не менше ніж 2–3 рази в різні дні протягом декількох тижнів).

Таблиця 1.1

Класифікація АТ залежно від його рівня

Категорії	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.
Рівень АТ:		
оптимальний	<120	<80
нормальний	<130	<85
високий нормальний	130–139	85–89
АГ:		
1-го ступеня	140–159	90–99
2-го ступеня	160–179	100–109
3-го ступеня	⩾180	⩾110
Ізольована систолічна АГ	⩾140	<90

Поділ рівнів АТ на нормальний і високий умовний, тому що розмежувальна риса між ними відсутня. Однак відомо, що рівень АТ і смертність внаслідок серцево-судинних захворювань перебувають у прямому взаємозв'язку: чим вищий АТ, тим вищою є смертність. Навіть АТ 120/80 мм рт. ст. пов'язаний із більш істотним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань, ніж, наприклад, АТ 110/75 мм рт. ст. Ризик прогресивно підвищується, коли АТ досягає ⩾140/90 мм рт. ст.

Для встановлення стадії АГ використовується класифікація залежно від ураження органів-мішеней (табл. 1.2), рекомендована Українською асоціацією кардіологів (1999; 2004).

Вона являє собою незначно модифіковану класифікацію ВООЗ (1996) і відрізняється від останньої тим, що до неї не включені: ультразвукові прояви атеросклерозу судин як критерій II стадії; стенокардія і оклюзивні захворювання артерій як критерій III стадії. Наявність атеросклерозу судин значно більшою мірою характеризує вираженість

Таблиця 1.2

Класифікація АГ залежно від ураження органів-мішеней

АГ (характеристика)
Стадія I. Об'єктивні ознаки ураження органів-мішеней відсутні
Стадія II. Є об'єктивні ознаки ураження органів-мішеней при відсутності симптомів з їхнього боку або порушення функції: 1) ГЛШ (за даними ЕКГ, ехоКГ, рентгенографії)*; 2) генералізоване або фокальне звуження артерій сітківки; 3) мікроальбумінурія** або незначне підвищення концентрації креатиніну в плазмі крові (115–133 мкмоль/л у чоловіків, 107–124 мкмоль/л у жінок)
Стадія III. Є об'єктивні ознаки ураження органів-мішеней при наявності симптомів з їхнього боку й порушення функції: 1) серця — ІМ, СН IIA–IIIБ стадії; 2) мозку — мозковий інсульт, транзиторна ішемічна атака; гостра гіпертензивна енцефалопатія, судинна деменція; 3) очного дна — крововилив і ексудати в сітківці з набряком диска зорового нерва або без нього (ці ознаки патогномонічні для злоякісної фази АГ); 4) нирок — протеїнурія та/або концентрація креатиніну в плазмі крові >133 мкмоль/л у чоловіків, >124 мкмоль/л у жінок; 5) судин — розшаровуюча аневризма аорти

*Критерії ГЛШ: за даними ЕКГ: індекс Соколова — Лайона >38 мм, Корнелльський критерій >2440 мм/мс; за даними ехоКГ: індекс маси міокарда ЛШ ⩾125 г/м² у чоловіків, ⩾110 г/м² у жінок.
**Мікроальбумінурія: екскреція альбуміну 30–300 мг/добу. Протеїнурія: екскреція альбуміну >300 мг/добу.

атеросклеротичного процесу, ніж АГ. Використання, наприклад, стенокардії або переміжної кульгавості як критерію III стадії ГХ може призводити до невиправданого завищення стадії захворювання.

Цю класифікацію слід використовувати для встановлення стадії як ГХ (есенціальної гіпертензії), так і вторинної АГ.

Діагноз формулюють із указанням стадії захворювання, його ступеня, характеру ураження органів-мішеней, а також ризику ускладнень. Якщо встановлюється діагноз ГХ II стадії, необхідно конкретно вказати, на підставі чого встановлюється ця стадія: наявність ГЛШ або гіпертензивної нефропатії, звуження артерій сітківки. Діагноз ГХ III стадії також необхідно обґрунтувати (наявністю СН, перенесеного мозкового інсульту та ін.).

Відповідно до рекомендацій Української асоціації кардіологів, діагноз ГХ III стадії при наявності ІМ, мозкового інсульту або інших ознак цієї стадії слід встановлювати тільки в тих випадках, коли ці ускладнення з боку серцево-судинної системи розвинулися на фоні тривалого перебігу ГХ, що підтверджується наявними об'єктивними ознаками гіпертензивного ураження органів-мішеней (ГЛШ, генералізоване звуження артерій сітківки та ін.). За відсутності подібних змін слід індивідуально підходити до вирішення питання про наявність ГХ та її стадії. Підвищення АТ на фоні мозкового інсульту або больового синдрому у хворого з ІМ може бути реактивним, минущим. Крім того, ГХ (як і вторинна гіпертензія) може бути в таких хворих супутнім захворюванням на початковій стадії розвитку. У цих випадках встановлюють діагноз ГХ I стадії, незважаючи на гострий або раніше перенесений мозковий інсульт, ІМ або інші захворювання, характерні для III стадії ГХ.

Оцінка ризику. Підвищення АТ — фактор ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи. Чим вищий АТ, тим вищий ризик розвитку інсульту, ІХС і передчасної смерті. Тривалий перебіг гіпертензії призводить до ураження органів-мішеней — серця, головного мозку і нирок. Навіть незначне підвищення рівня АТ становить істотну небезпеку для здоров'я. Так, 60% ускладнень з боку серцево-судинної системи виявляють у хворих з помірним підвищенням ДАТ (не вище 95 мм рт. ст.). Нижче наведені дані про вплив АТ на тривалість життя 35-літнього чоловіка, розраховані асоціацією страхових компаній США (1979):

АТ, мм рт. ст.	Очікувана тривалість життя, років
120/80	73,5
130/90	67,5
140/95	62,5
150/100	55

Спостерігається позитивна кореляція між рівнем АТ і загальною смертністю: чим нижчий САТ або ДАТ (у будь-якому віці), тим нижча смертність, і навпаки. З підвищенням АТ на кожні 10 мм рт. ст. ризик розвитку захворювань серцево-судинної системи підвищується на 10%.

Максимально корисною для хворого визнана стратегія лікування, яка базується на визначенні загального ризику. Під останнім розуміють той ризик ускладнень, що є в цього хворого внаслідок підвищення АТ, ураження органів-мішеней, наявності супутніх серцево-судинних захворювань і основних факторів ризику (табл. 1.3).

Можна виділити кілька груп ризику (табл. 1.4).

До групи звичайного ризику належать особи з АТ <140/90 мм рт. ст. без додаткових факторів ризику. Група людей, що мають додатковий (до звичайного) ризик ускладнень, але він порівняно невисокий,

Таблиця 1.3

Показники, що застосовуються для оцінки сумарного ризику ускладнень (рекомендації Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів, 2007)

Основні фактори ризику

- Вік (у чоловіків >55 років, у жінок >65 років)
- Високий пульсовий тиск (у літніх осіб)
- Тютюнопаління
- Дисліпідемія (загальний ХС >5,0 ммоль/л або ХС ЛПНЩ >3,0 ммоль/л) або ХС ЛПВЩ <1,0 ммоль/л у чоловіків і <1,2 ммоль/л у жінок, або ТГ >1,7 ммоль/л
- Глюкоза плазми натще 5,6–6,9 ммоль/л
- Порушення толерантності до глюкози
- Абдомінальне ожиріння (об'єм талії >102 см у чоловіків і >88 см у жінок)
- Серцево-судинні захворювання у сімейному анамнезі (до 55 років у чоловіків, до 65 років у жінок)

Ураження органів-мішеней

- ГЛШ

ЕКГ-критерії: Соколова — Лайона >38 мм, Корнелльський >2440 мм/мс
ЕхоКГ-критерії: індекс маси міокарда ЛШ для чоловіків ⩾125 г/м^2, для жінок ⩾110 г/м^2

- Ультразвукові ознаки потовщення стінок судин (товщина інтими-медії сонної артерії >0,9 мм) або наявність атеросклеротичної бляшки
- Швидкість пульсової хвилі >12 м/с
- Індекс АТ гомілка/плечова артерія <0,9
- Невелике підвищення концентрації креатиніну (у чоловіків 115–133 мкмоль/л, у жінок 107–124 мкмоль/л)
- Зниження розрахункового показника швидкості клубочковой фільтрації* (<60 мл/хв/1,73 м^2) або розрахунковий кліренс креатиніну** (<60 мл/хв)
- Мікроальбумінурія (30–300 мг/добу)

Супутні захворювання

- Цукровий діабет

Глюкоза плазми крові натще ⩾7,0 ммоль/л
Глюкоза плазми крові через 2 год після навантаження ⩾11,0 ммоль/л

- Цереброваскулярні захворювання (ішемічний інсульт, крововилив у мозок, транзиторна ішемічна атака)
- Хвороби серця (ІМ, стенокардія, перенесена операція реваскуляризації, СН)
- Хвороби нирок: діабетична нефропатія; ниркова недостатність (креатинін сироватки крові в чоловіків >133 мкмоль/л, у жінок >124 мкмоль/л); протеїнурія >300 мг/добу
- Ураження периферичних артерій
- Тяжка ретинопатія (геморагії, ексудати, набряк диска зорового нерва)

*За формулою MDRD; **за формулою Кокрофта — Голта.

Таблиця 1.4

Стратифікація ризику для оцінки прогнозу при АГ

Характеристика захворювання	АГ 1-го або 2-го ступеня АТ 140/90–179/109 мм рт. ст.	АГ 3-го ступеня АТ ⩾180/110 мм рт. ст.
ГХ I стадії. Фактори ризику відсутні або є не більше 2	Помірний ризик	Високий ризик
ГХ I стадії + 3 або більше факторів ризику, або цукровий діабет, або метаболічний синдром	Високий ризик	Дуже високий ризик
ГХ II стадії або цукровий діабет, або метаболічний синдром*	Високий ризик	Дуже високий ризик
ГХ III стадії	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик

*Метаболічний синдром — це поєднання 3 з наступних 5 факторів (див. с. 228): абдомінальне ожиріння; підвищення рівня глюкози натще; АТ ⩾130/85 мм рт. ст.; зниження ХС ЛПВЩ; підвищення рівня ТГ.

виділена як група помірного ризику. Її становлять особи з АТ 140–179/90–109 мм рт. ст., які мають не більше 1–2 факторів ризику атеросклерозу, без ураження органів-мішеней, цукрового діабету або інших показників, наведених у табл. 1.3. Іншими словами, це хворі з ГХ I стадії, 1–2-го ступеня, які мають не більше 2 факторів ризику. Підвищення АТ ⩾180/110 мм рт. ст. підвищує ймовірність розвитку ускладнень і такі хворі вже становлять групу високого ризику. До групи високого ризику належать також хворі з ГХ II стадії. Пацієнти з ГХ III стадії становлять групу дуже високого ризику.

Відповідно до Фремінгемських критеріїв терміни «низький», «помірний», «високий» і «дуже високий» ризик означають 10-річну ймовірність серцево-судинних ускладнень (*фатальних і нефатальних*) <15%, 15–20%, 20–30% і >30% відповідно. З 2003 р. у практику європейської кардіології вводиться ще одна модель оцінки ризику — шкала SCORE, яка дозволяє передбачати ймовірність *фатальних* серцево-судинних подій протягом

10 років. Шкала SCORE відповідає такій імовірності *фатальних* серцево-судинних ускладнень: <4% — низький, 4–5% — помірний, 5–8% — високий і >8% — дуже високий ризик.

ПАТОГЕНЕЗ

Є підстави вважати, що ГХ — відносно нове в історії цивілізації захворювання. У його розвитку беруть участь як генні механізми, так і зовнішні фактори (табл. 1.5).

Роль генетичних факторів у розвитку АГ. Спадкова схильність до АГ вважається одним з найбільш достовірних факторів ризику виникнення і прогресування хвороби та часто виявляється у найближчих родичів. У 80% пацієнтів з АГ близькі або далекі родичі також мають підвищений АТ.

Таблиця 1.5

Основні патогенетичні механізми розвитку АГ

Патогенетичні механізми	Механізм участі у формуванні АГ	Вплив на серцево-судинну систему
Спадковість	Дефект клітинних мембран	Підвищення тонусу гладком'язових клітин
	Підвищення концентрації натрію і кальцію у цитоплазмі	Посилення інотропної функції
	Підвищення здатності гладком'язових клітин судин до гіпертрофії та проліферації	Підвищення ЗПСО
	Дефект системи кінінів	Порушення депресорної функції нирок
Нейрогенні механізми	Підвищення тонусу симпатичної частини вегетативної нервової системи	Підвищення ЧСС. Позитивний інотропний ефект. Підвищення ЗПСО Збільшення венозного повернення крові Підвищення регіонарного опору ниркових артерій
	Підвищення допамінергічної активності в нирках	Посилення реабсорбції натрію і води нирками
	Підвищення порога чутливості аортальних і синокаротидних барорецепторів	Зменшення гальмівних впливів нервової системи на серцево-судинну систему
	Зниження порога чутливості кардіопульмональних барорецепторів	Збільшення симпатичних впливів на нирки
	Збільшення кількості (або чутливості) β-адренорецепторів	Позитивний інотропний ефект Підвищення ЧСС
	Збільшення кількості (або чутливості) α-адренорецепторів	Підвищення ЗПСО Збільшення венозного повернення крові
Порушення функції нирок	Збільшення продукції реніну	Збільшення утворення ангіотензину II
	Недостатня активація системи кінінів	Відсутність адекватної вазодилатації
	Недостатня активація синтезу простагландинів з вазодилатаційною дією	
	Активація синтезу допаміну	Збільшення реабсорбції натрію і води нирками
Вплив гормональних і вазоактивних сполук	Підвищення вмісту ангіотензину II	Підвищення ЗПСО. Позитивна інотропна дія. Збільшення венозного повернення крові. Потенціювання впливу симпатичної нервової системи. Посилення реабсорбції натрію. Стимуляція синтезу і вивільнення альдостерону і вазопресину
	Підвищення рівня альдостерону	Збільшення реабсорбції натрію, збільшення ОЦК. Підвищення ЗПСО
	Зниження вмісту кінінів	Зниження тонусу резистивних судин. Збільшення екскреції натрію і води нирками. Стимуляція симпатичної нервової системи.
	Зниження рівня простагландинів з вазодилатаційною дією	Зниження тонусу резистивних судин. Збільшення екскреції натрію і води. Підвищення ЧСС. Збільшення венозного повернення крові
	Підвищення продукції вазопресину	Збільшення реабсорбції води. Підвищення тонусу судин опору. Зниження порога чутливості барорецепторів
	Підвищення вмісту кортизолу	Посилення впливів симпатичної нервової системи. Посилення реабсорбції натрію

Відповідно до сучасних уявлень, зазначена схильність реалізується у взаємодії з різними факторами навколишнього середовища, ймовірність успадкування АГ становить близько 30%.

На сьогодні існують кілька теорій успадкування схильності до АГ.

Моногенна теорія заснована на припущенні про єдиний для всіх хворих дефект у серцево-судинній системі або в механізмах регуляції АТ, зумовлений порушеннями на рівні одного гена. Цій теорії, однак, суперечать результати експериментальних досліджень: на сьогодні отримано кілька ліній щурів з генетично зумовленою АГ, що істотно відрізняються за механізмами успадкування АГ.

Полігенна теорія заснована на припущенні про дефект декількох генів (поєднань генів), що контролюють розвиток серцево-судинної системи (метаболізм судинної стінки, який визначає відповідь на регулюючі впливи), або ж групи генів, відповідальних за функціонування систем регуляції кровообігу, у тому числі й АТ. Допускається можливість, що в конкретного хворого який-небудь генний дефект є домінантним і визначає особливості виникнення, розвитку і наслідків АГ.

Теорія граничної моделі генетичної схильності до АГ припускає, що підвищення АТ відображає суму порушень активності різних генів, жоден з яких не є домінантним.

На сьогодні наука ще не має у своєму розпорядженні достатньо фактичних даних, щоб віддати перевагу тій або іншій гіпотезі. Не до кінця зрозумілі також конкретні механізми реалізації спадкової схильності до АГ.

Найбільш важливі докази того, що в підвищенні АТ задіяні полігенні механізми, дає біометричний аналіз, що показує існування кореляції між рівнями АТ у родичів. Іншими словами, в батьків з низьким рівнем АТ вища ймовірність народження дітей з низьким АТ і навпаки. Ця значима залежність може бути пояснена не наявністю одного головного опосередковуючого гена, а лише полігенних послідовностей, у яких кожний ген впливає на АТ. Регіони хромосом або гени, що впливають на АТ, визначаються як такі, у яких молекулярна ідентичність між сибсами асоційована з подібними змінами АТ, що спостерігаються частіше, ніж очікується відповідно до теорії ймовірностей. Подібність може визначатися якісно (наприклад оцінка випадків АГ у сибсів) або кількісно (як похідне чисельних розходжень рівнів АТ між сибсами), причому в сучасних дослідженнях для обох видів оцінки використовують статистичні методи.

Є ряд захворювань, що супроводжуються АГ, для яких визначені генні послідовності і тип успадкування (табл. 1.6).

Нижче наведений перелік агентів, що детермінуються генами, які можуть бути відповідальними за розвиток АГ або зумовлюючими підвищення АТ внаслідок мутацій:

Таблиця 1.6

Моногенні гіпертензії

Захворювання	Тип успадкування	Прояви	Відповідальні гени
Дексаметазон-пригнічуваний гіперальдостеронізм	Аутосомно-домінантний	АГ, віріабельний гіперальдостеронізм	Хімеричний ген 11β-гідроксилази/альдостеронсинтази
Синдром уявного надлишку мінералокортикоїдів	Аутосомно-рецесивний	АГ, гіперволемія, гіпокаліємія, низькі рівні реніну й альдостерону	Мутації гена 11β-гідроксистероїддегідрогенази
Синдром Ліддла	Аутосомно-домінантний		Мутації генів субодиниць епітеліального натрієвого каналу SCNNIB і SCNNIG
Псевдогіпоальдостеронізм, тип 2 (синдром Гордона)	-«-	АГ, гіперволемія, гіперкаліємія, нормальна швидкість клубочкової фільтрації	Зв'язок із хромосомами 1q31-q42 і 17p11-q21
Полікістоз нирок	-«-	Кісти нирок, АГ, ниркова недостатність, кісти печінки, аневризми мозкових судин, ураження клапанів серця	Мутації генів PKD1, PKD2
Множинна ендокринна неоплазія (тип 2А)	-«-	Медулярна карцинома щитовидної залози, феохромоцитома, гіперпаратиреоїдизм, АГ	Мутації в RET-протоонкогені

- 6-фосфоглюконатдегідрогеназа;
- АПФ;
- ангіотензиноген;
- рецептор глюкокортикоїдів;
- рецептор інсуліну;
- комплемент C3F;
- β_2-адренорецептор;
- ліпопротеїнліпаза;
- тип 1А-допаміновий рецептор;
- α_{1B}-адренорецептор;
- ендотеліальна NO-синтаза;
- панкреатична фосфоліпаза;
- α_2-адренорецептор;
- рецептор ангіотензину II (AT_1);
- G-протеїн β_3-субодиниця;
- простациклінсинтаза;
- гормон росту.

Роль симпатичної нервової системи в розвитку гострого і хронічного підвищення АТ. У класичних роботах Г.Ф. Ланга вказувалося, що початковою патогенетичною ланкою АГ є надмірне тонічне скорочення артеріол у відповідь на появу вогнища застійного порушення вищих центрів, що регулюють АТ. Його послідовник О.Л. М'ясников (1954) підтвердив первинність психогенного порушення функції вазомоторної системи в регуляції АТ. У подальшому був виявлений тісний зв'язок симпатичної нервової системи з іншими пресорними механізмами, що залежить від стадії захворювання і співвідношення пресорних і депресорних механізмів його прогресування.

Результати досліджень D.J. Reis і співавторів (1984; 1989) дозволили встановити роль різних ядер симпатичної нервової системи в коротко- і довгостроковій регуляції АТ. Контроль АТ інтегрований у ростральному вентролатеральному ядрі (РВЯ) довгастого мозку, що іноді називають *вазомоторним контролюючим центром*. Тіла клітин еферентних стимулюючих серцево-судинну систему симпатичних нейронів перебувають у субрегіоні C_1, що взаємодіє з різними центрами ЦНС, одержуючи від них і посилаючи в них нервові імпульси. Найбільш важливі сигнали в РВЯ надходять із суміжного nucleus tractus solitarius (NTS), що одержує аферентні волокна з баромеханорецепторів каротидного синуса і дуги аорти (аортокаротидні барорефлекси). Сигнали з NTS пригнічують симпатичну активність РВЯ, зменшуючи гостре підвищення АТ.

Інгібуючі барорецепторні системи контролюють активність симпатичної ланки нервової системи: одна з них відповідає за регулювання АТ (аортокаротидні барорефлекси), інша — за зміни серцевого об'єму (кардіопульмональні барорефлекси). Ці дві системи працюють узгоджено, зберігаючи сталість ОЦК і АТ.

Артеріальні барорецептори відіграють важливу роль у процесі «хронізації» АГ через властиву їм нездатність реагувати на тривалі зміни АТ (феномен, відомий як барорефлекторне перемикання). В умовах постійно підвищеного АТ барорецептори зберігають здатність реагувати на короткочасні зміни тиску, але не можуть повернути його до нормальних цифр. Отже, симпатична нервова система не пригнічується належною мірою, навіть при високому АТ. Хронічна «нечутливість» барорецепторів пов'язана зі старінням, підвищеною активністю цієї системи і надмірною дією ангіотензину II.

Порушена чутливість кардіопульмональних барорецепторів також може мати велике значення в підтримці тривалого підвищення активності симпатичної нервової системи й АТ. На це вказує, зокрема, такий факт: при зменшенні ХОК в осіб з граничною АГ активація симпатичних нервів більш виражена, ніж в осіб з нормотензією. В експериментах на собаках з нирковою недостатністю і АГ при навантаженні обсягом відсутні як аортокаротидні, так і кардіопульмональні рефлекси. Продемонстровано також, що порушення кардіопульмональних рефлексів впливає на підвищення активності симпатичної нервової системи з віком.

Роль стресу в розвитку АГ. Стимуляція симпатичної нервової системи внаслідок психічних або фізичних навантажень викликає транзиторне збільшення продукції норадреналіну та, відповідно, підвищення АТ. До найбільш важливих стимулів слід віднести фізичні вправи, які короткочасно підвищують АТ, однак при регулярних заняттях сприяють розвитку тренованості й ефективному зниженню базальної та стимульованої активності симпатичної нервової системи і АТ, а отже, знижують ризик серцево-судинних захворювань (рис. 1.1).

Іншим важливим стимулятором симпатичної нервової системи є *тютюнопаління*: незважаючи на те, що підвищення АТ після викуреної сигарети короткочасне, тривале тютюнопаління може спричиняти тривале підвищення АТ.

До найсильніших стресових факторів, що викликають різке підвищення АТ, часто з розвитком клініки гіпертензивного кризу, належать опіки, травми головного мозку, хірургічні втручання, загальна анестезія, кожний з яких приводить до вираженої активації симпатичної нервової системи. Холодові навантаження або передозування деяких лікарських препаратів (наприклад опіоїдів) також можуть викликати різку активацію симпатичної нервової системи і підвищення АТ.

З кінця 70-х років XX ст. предметом дискусій є гіпотеза, що полягає в тому, що в осіб з гіперреакцією на стрес у вигляді значного підвищення АТ і ЧСС та інших серцево-судинних реакцій високий ризик розвитку хронічної АГ. У дослідження CARDIA (Markovitz J.H. та ін., 1998) були включені >3300 осіб молодого віку, що піддавалися емоційним навантаженням (відеоігри). Період спостереження склав 5 років. Виявлено, що у чоловіків з гіперреакцією на психологічне навантаження у вигляді значного підвищення САТ (на 10–30 мм рт. ст.) був високий ризик розвитку АГ, у той час як у жінок подібної закономірності не було. Такий же зв'язок виявлений у дослідженні A. Steptoe, M. Marmot (2007) — у нормотензивних осіб з уповільненою нормалізацією САТ у постнавантажувальний період (застосовувався ментальний стрес) протягом наступних 3 років гіпертензія розвивалася в 3,5 раза частіше, ніж в осіб з нормальним зниженням АТ у відновлювальний період.

РААС належить до основних регуляторів судинного тонусу, водно-електролітного балансу і рівня АТ. У структурному відношенні вона являє собою каскадну «гормональну вісь», яка включає ланцюг ензиматичних реакцій, внаслідок яких утворюються біологічно активні пептиди — ангіотензини I, II і III. Вивчення вмісту ангіотензину II у крові пацієнтів з ГХ показало відсутність кореляції між рівнем АТ і концентрацією цього пептиду. Разом з тим встановлено, що пригнічення РААС за допомогою препаратів, що блокують утворення або дію ангіотензину II, зумовлює в більшості пацієнтів із ГХ істотне зниження АТ (рис. 1.2).

Ці суперечливі дані знаходять часткове пояснення в гіпотезі, запропонованій J. Laragh і співавторами (1973; 1980). Відповідно до розробленої ними об'ємно-вазоконстрикторної моделі РААС так чи інакше бере участь у всіх видах підвищення АТ. У пацієнтів з ГХ і високою активністю реніну в плазмі крові РААС безпосередньо впливає на вазоконстрикцію і є головним чинником підтримки АГ. У хворих з низькою активністю реніну провідний механізм у підвищенні АТ — це затримка натрію і води; активність реніну знижена внаслідок пригнічення його секреції збільшеним об'ємом крові.

У хворих з нормальною активністю реніну вазоконстрикторний і об'ємний механізми також беруть участь у підтримці АГ. У цих хворих, незважаючи на те що ренін-натрієві профілі перебувають у нормальних межах, рівень реніну неадекватно високий для такого стану натрієвого балансу і такого рівня АТ, тобто має місце непропорційне співвідношення між вазоконстрикторним і об'ємним фактором, що може сприяти підтримці підвищеного рівня АТ.

На сьогодні встановлено, що активація РААС, крім підвищення АТ, є чинником ризику розвитку ускладнень АГ. За даними J. Laragh (1996) у хворих з АГ і однаковим рівнем АТ, але різною активністю реніну в плазмі крові частота розвитку ІХС або інсульту протягом 5 років спостереження становить 11% у групі пацієнтів з помірним підвищенням ак-

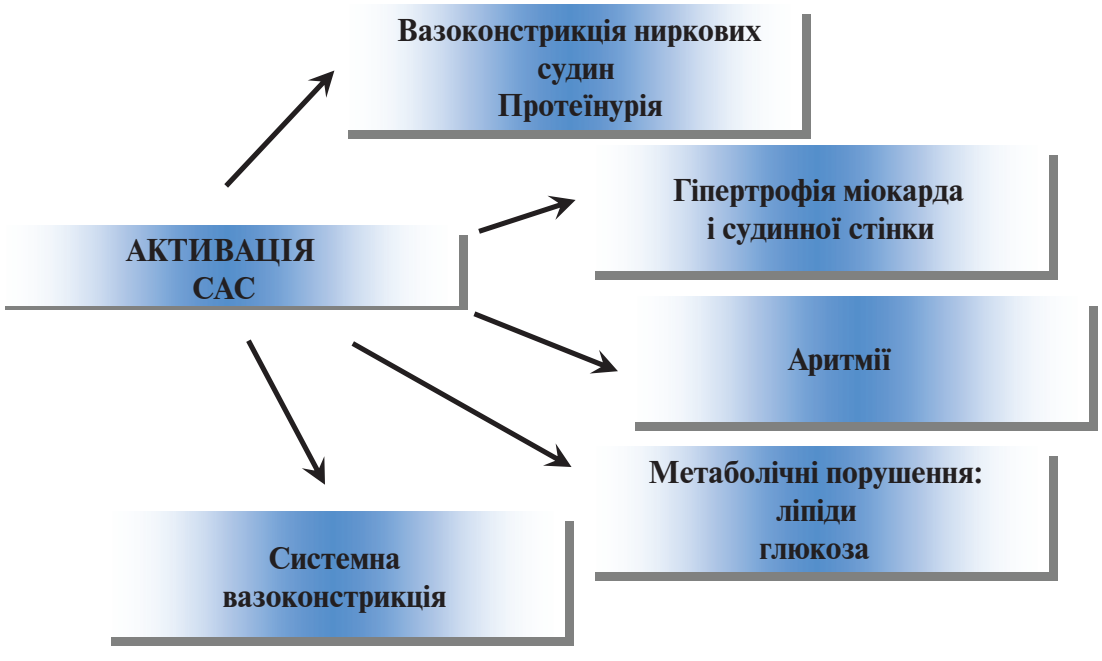


Рис. 1.1. *Роль активації САС*

тивності реніну і 14% — з його значною активацією, однак такі ускладнення рідко бувають у хворих з низьким рівнем активного реніну в плазмі крові. Підвищена активність РААС є також незалежним фактором ризику розвитку ІХС та її ускладнень. Очевидно, це пов'язано зі значною роллю РААС у процесах атерогенезу, гіпертрофії і патологічного ремоделювання міокарда. Встановлено, що ангіотензин II спричиняє атерогенну дію, стимулюючи міграцію макрофагів і нейтрофільних гранулоцитів у судинну стінку, підвищуючи окислювання ХС і ЛПНП. У результаті це призводить до ендотеліальної дисфункції з порушенням вивільнення NO і активацією синтезу потужного вазоконстрикторного агента ендотеліну-1, цитокінів і факторів росту, що відіграють важливу роль у структурному ремоделюванні серця і судин.

Ейкозаноїди виконують роль як про-, так і антигіпертензивних субстанцій. Їх внесок у регуляцію АТ не піддається однозначному трактуванню як через чисельність цих речовин, так і внаслідок їх різноспрямованої біологічної дії. До прогіпертензивних ейкозаноїдів належать, зокрема, тромбоксан A_2 ($ТхА_2$) і простагландин H_2 ($ПГН_2$). У багатьох дослідженнях показано, що зміни в системі *простагландинів* (*ПГ*) класів E_1 і $F_{2\alpha}$ виявляються ще на етапі граничної АГ і характеризуються підвищенням їхнього сумарного рівня і зсувом співвідношення в бік переваги пресорних фракцій. При прогресуванні захворювання сумарний рівень вищевказаних фракцій знижується, однак зберігається перевага пресорних ПГ, причому спостерігається зниження модулюючого впливу $ПГЕ_1$ на симпатичну нейротрансмісію.

У здорових людей надмірній активації вищезгаданих прогіпертензивних ейкозаноїдів протистоїть система антигіпертензивних ПГ — $ПГЕ_2$ і $ПГІ_2$.

Продукти метаболізму арахідонової кислоти значно впливають на кровоносні судини і транспорт іонів, модуляцію й опосередкування дії вазоактивних гормонів. Таким чином, вони також є частиною системи контролю АТ.

Вторинними посередниками дії ангіотензину II служать і ліпоксигеназні субстанції, зокрема 12-гідроксипероксиейкозатетраєнова кислота і продукт її пероксидації 12-гідроксиейкозатетраєнова кислота, які здатні також пригнічувати синтез $ПГІ_2$.

Медіатори судинної стінки й АГ. Відомо, що ендотелій є високоактивним клітинним шаром, що здійснює багато метаболічних функцій, зокрема регуляцію тонусу судин, тромбоцитарного гемостазу, процесів коагуляції, міграції і проліферації гладком'язових клітин стінки судин.

Ендотеліальні клітини здатні продукувати як медіатори з вазодилатаційною активністю (оксид азоту і простациклін), так і вазоконстриктори (тромбоксан А, ендотелін). Отже, зміни функції клітин ендотелію, вироблення ними специфічних медіаторів можуть бути суттєвою ланкою патогенезу порушень регуляції тонусу судин.

На початку 80-х років XX ст. з'явилися повідомлення про те, що ендотеліальні клітини, отри-

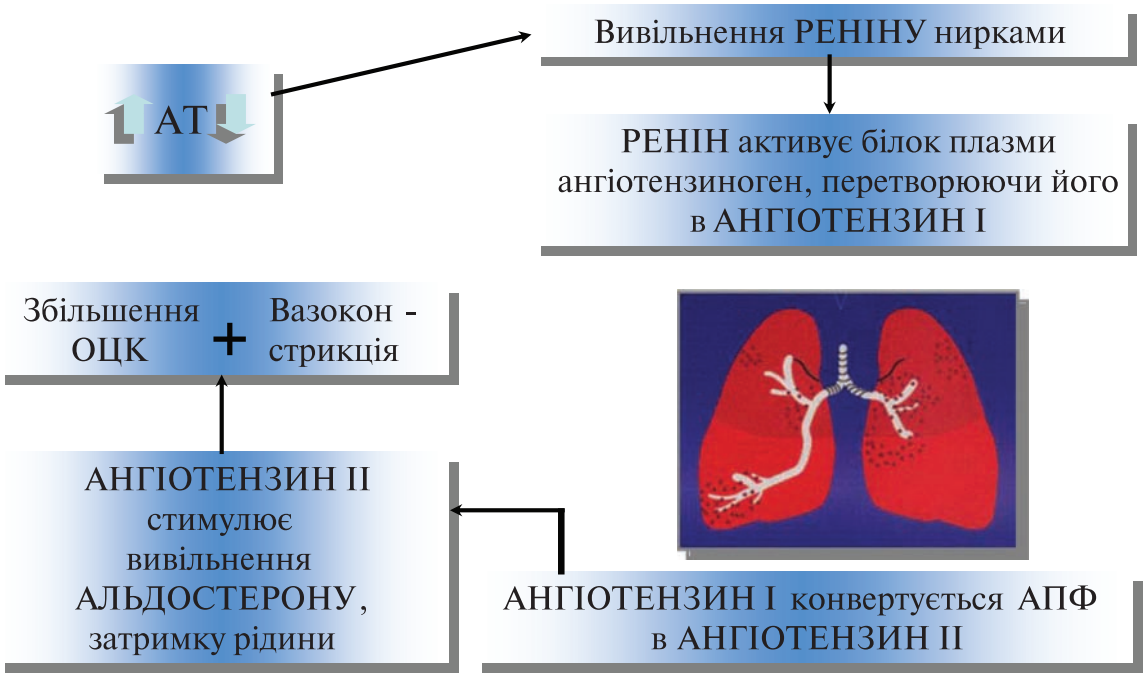


Рис. 1.2. *Система ренін — ангіотензин — альдостерон*

мані з аорти бика та вирощені в культурі тканин, продукують вазоконстрикторний пептид, що був виділений із супернатанту культури клітин ендотелію та названий ендотеліном-1 (ЕТ-1). *Ендотеліни* представляють сімейство регуляторних пептидів, що складаються з 21 амінокислоти, і мають кілька ізоформ: ЕТ-1, ЕТ-2, ЕТ-3 і ЕТ-β.

ЕТ є потужними вазоконстрикторами, що продукуються ендотелієм судин. Роль ЕТ у патогенезі АГ ще недостатньо вивчена: в одних роботах виявлено нормальний вміст цих пептидів у плазмі крові при експериментальній АГ, в інших — парадоксальне зниження відповіді судин на їх введення. Однак більшість дослідників думають, що ефекти ЕТ відіграють важливу роль у патогенезі АГ. Дослідження, проведені з використанням інгібіторів ендотелінперетворювального ферменту (ЕПФ) або блокаторів рецепторів ЕТ свідчать, що ЕТ вносять істотний вклад в підтримку підвищеного АТ (Luscher Th. et al., 1993). Однак рівень циркулюючого ЕТ-1 не завжди визначає регуляцію тонусу судин при АГ, оскільки основним механізмом його дії є локальний вплив на стінку судини.

Роль нирок у розвитку АГ. Рівень АТ регулюється нирками за допомогою механізму тиск — натрійурез: підвищення системного АТ (і відповідно перфузійного тиску в нирках) викликає посилення натрійурезу і діурезу, завдяки чому об'єм позаклітинної рідини, ОЦК і серцевий викид зменшуються до такого рівня, що забезпечує повернення АТ до вихідного. На думку A.C. Guyton та співавторів, у цьому полягає механізм довгострокової регуляції АТ. Він діє за принципом зворотного зв'зку, тобто рівень АТ впливає на натрійурез, що в свою чергу визначає значення системного АТ.

При ГХ функціональні параметри нирки щодо системного АТ істотно зміщені, тому повний обсяг екскреції води і солей можливий лише при підвищеному рівні АТ. Зниження АТ за механізмом зворотного зв'язку активує пресорні механізми, повертаючи його до необхідного для збереження водно-сольового гомеостазу, тобто нирка стає фактором підтримки постійно підвищеного рівня АТ (Постнов Ю.В.) (рис. 1.3).

Порівняно недавно B.M. Brenner і S. Anderson (1992) запропонували гіпотезу, яка пояснює вплив нирок на розвиток АГ зменшенням кількості функціонуючих нефронів, що може бути вродженим або набутим внаслідок хронічного захворювання або хірургічного втручання. Зменшення кількості нефронів і пов'язане з цим зниження екскреції натрію і води неминуче призводять до збільшення ОЦК і АТ. Есенціальна гіпертензія зумовлена, принаймні частково, скороченням сумарної фільтрувальної поверхні нирок внаслідок зменшення кількості клубочків або фільтрувальної площі кожного клубочка. Затримка натрію нирками і підвищення АТ у свою чергу дають поштовх до підвищення тиску в капілярах клубочків та їх склерозування. Останнє ще більше зменшує фільтрувальну площу клубочків, замикаючи порочне коло.

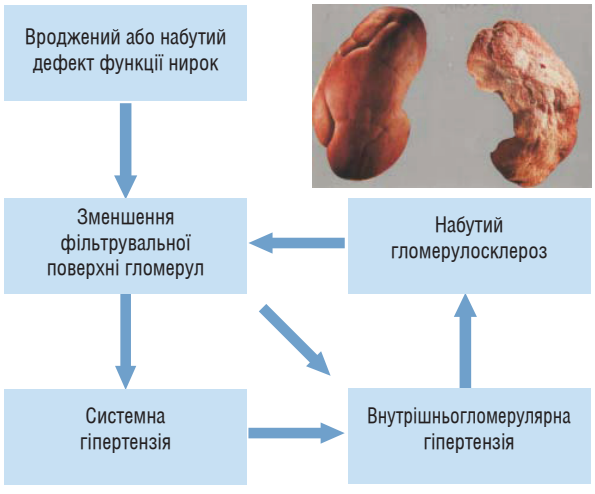


Рис. 1.3. *Нирка — і причина, і жертва гіпертензії*

Кожна нирка містить близько 1 млн нефронів. Їхня кількість може коливатися від 500 тис. до 1,2 млн. Нові нефрони не утворюються після народження, але їхня кількість починає зменшуватися в процесі нормального старіння після 30-річного віку. B.M. Brenner і S. Anderson вважають, що люди, що народилися з відносно невеликою кількістю нефронів (<700 тис. у кожній нирці), схильні до розвитку АГ, у той час як ті, в кого кількість нефронів перебуває на верхній межі розподілу, мають найнижчі значення АТ у межах фізіологічної норми. Гіпертензія може розвиватися і при нормальній кількості функціонуючих нефронів, якщо відбувається зменшення фільтрувальної площі в кожному нефроні. Зменшення площі базальної мембрани (і відповідно площі фільтрації) призводить до затримки натрію і води та підвищення АТ. Отже, основною патогенетичною детермінантою есенціальної гіпертензії автори гіпотези вважають вроджене зменшення кількості функціонуючих нефронів і/або їх фільтрувальної поверхні, що призводить до зниження здатності нирок екскретувати натрій і воду, особливо в умовах навантаження сіллю. Вторинна гіпертензія, пов'язана із захворюванням нирок, зумовлена набутим зменшенням кількості функціонуючих нефронів.

КЛІНІКА

Клініка АГ зумовлена ураженням органів-мішеней: головного мозку, серця, судин і нирок. Ураження зазначених органів тривалий час протікає безсимптомно і вимагає спеціальних методів для його виявлення: ехоКГ для оцінки ГЛШ, УЗД сонних артерій для оцінки гіпертрофії судин і атеросклерозу, розрахунку кліренсу креатиніну і визначення мікроальбумінурії для виявлення гіпертензивної нефропатії. Хворого необхідно ретельно обстежити для виявлення субклінічних уражень органів-мішеней, тому що вони визначають ризик ускладнень і смерті та впливають на вибір лікування. Тривалий період безсимптомних органних уражень закінчується розвитком ускладнень, які можна розділити на дві великі групи:

• зумовлені ушкодженням судин внаслідок тривалого впливу підвищеного АТ (гіпертензивні ускладнення);

• пов'язані з атеросклеротичним ураженням судин. Ці ускладнення можуть розвиватися і при нормальному рівні АТ, однак наявність АГ зумовлює більш ранню появу і більш тяжкий перебіг.

Судинні (гіпертензивні) ускладнення розвиваються внаслідок прямої механічної дії підвищеного тиску на серце і судини. До них належать гіпертензивна енцефалопатія, крововилив у мозок, субарахноїдальний крововилив, ГЛШ, СН, крововилив у сітківку, набряк соска зорового нерва і втрата зору, первинний нефросклероз і ниркова недостатність, розшаровуюча аневризма аорти, фібриноїдний некроз артеріол і злоякісна АГ (табл. 1.7).

Таблиця 1.7

Класифікація ускладнень АГ

Орган-мішень	Ускладнення	
	Гіпертензивні	Атеросклеротичні
Мозок	Гіпертензивна енцефалопатія Крововилив у мозок Лакунарні інфаркти мозку	Минуще порушення мозкового кровообігу (транзиторна ішемічна атака) Інфаркт мозку
Серце	ГЛШ СН	Стенокардія ІМ
Нирки	Первинний нефросклероз Фібриноїдний некроз	Стеноз ниркової артерії
Артерії	Аневризми артерій Розшарування аорти	Переміжна кульгавість Гангрена

Атеросклеротичні ускладнення проявляються ІХС, у тому числі ІМ і раптовою смертю, атеротромботичним інсультом, атеросклеротичним ураженням периферичних артерій, стенозом ниркової артерії та ін. (рис. 1.4).

Ураження головного мозку внаслідок підвищення АТ зумовлене такими причинами:

• атеросклеротичним ураженням великих артерій з наступним атеротромбозом і розвитком ішемічного інсульту;

• гіпертензивним ураженням дрібних артерій і артеріол, що призводить до внутрішньомозкового крововиливу або формування лакунарних інфарктів мозку, або розвитку судинної деменції;

• гострим порушенням ауторегуляції мозкового кровотоку внаслідок прямої дії високого АТ

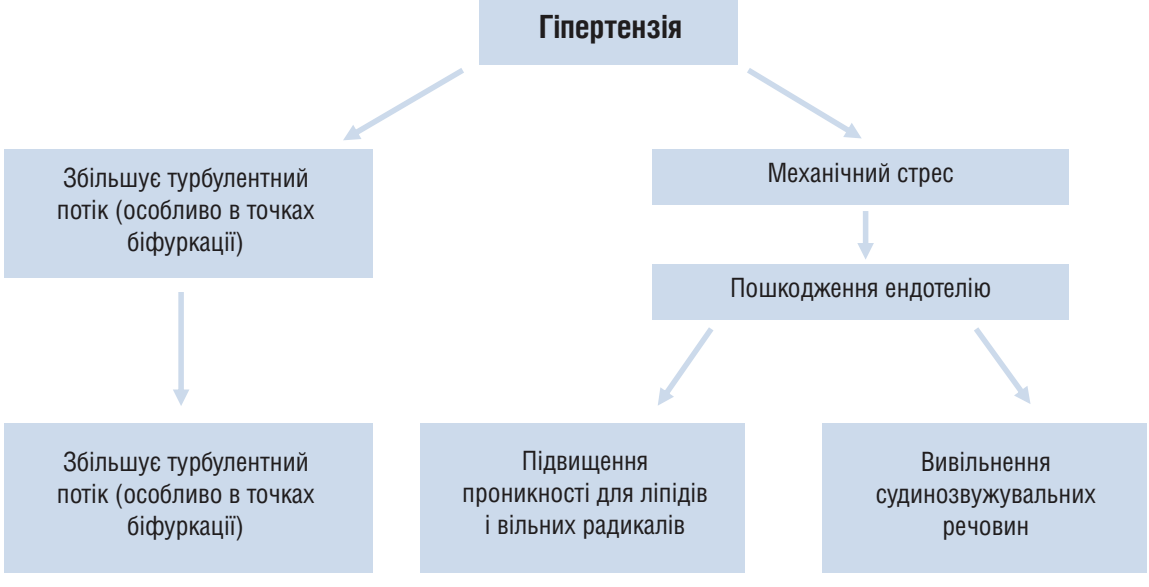


Рис. 1.4. *Гіпертензія сприяє розвитку атеросклерозу*

на судини мозку, що проявляється гострою гіпертензивною енцефалопатією.

Мозковий інсульт і ІХС і на сьогодні лишаються головними причинами смерті хворих з АГ. У той час як у розвинених країнах Європи й Америки смертність від інсульту істотно знизилася, у країнах Східної Європи, Азії, Африки і Південної Америки вона катастрофічно підвищується.

Вважають, що 75% випадків інсульту пов'язані з тромбозами або жировою емболією внаслідок атеросклерозу, 10–15% геморагічних інсультів — з розривами аневризм Шарко — Бушара. Лакунарні інсульти звичайно відбуваються внаслідок оклюзії пенетрувальних судин кільця Віллізієва кола. У значної частини пацієнтів причина розвитку інсульту залишається невідомою (рис. 1.5).

Для зниження частоти розвитку інсульту сьогодні застосовуються різні стратегії, однак безсумнівний пріоритет належить виявленню факторів ризику і розробці методів їх контролю. Основні фактори ризику розвитку інсульту, які можна модифікувати, визначені в епідеміологічних дослідженнях (табл. 1.8).

Лакунарні інфаркти мозку зумовлені оклюзією дрібних пенетрувальних артерій внаслідок фібриноїдного некрозу або (значно частіше) гіалінової дегенерації, яку називають ліпогіалінозом. Лакунарні інфаркти, які реєструють у 2–3 рази частіше, ніж мозкові крововиливи, іноді мають безсимптомний перебіг, їх виявляють тільки при проведенні візуалізуючих процедур (КТ або МРТ). Вони являють собою невеликі глибокі ураження білої речовини мозку, які на томограмах мають вигляд лакун.

Таблиця 1.8

Модифіковані фактори ризику розвитку інсульту

Фактор ризику	Відносний ризик	Поширеність, %
АГ	2,0–4,0	25–40
Захворювання серця	1,0–3,0	10–20
Фібриляція передсердь	6,0–18,0	1–2
Цукровий діабет	2,0–8,0	4–8
Тютюнопаління	2,0–4,0	20–40
Алкоголь*	1,0–4,0	5–30
Гіперхолестеринемія	1,0–2,0	6–40

*Низькі дози алкоголю зумовлюють захисну дію в плані розвитку інсульту, тоді як надмірне споживання алкоголю є фактором ризику.

Дрібні пенетрувальні артерії мозку особливо чутливі до пошкоджувальної дії високого АТ, тому що вони відходять прямо від головного артеріального стовбура. Це сприяє формуванню аневризм, які вперше були описані Шарко і Бушаром у 1868 р. Аневризми або розриваються незабаром після утворення, викликаючи масивну геморагію, або розтягуються і товщають. Надалі в них може формуватися тромб, що призводить до оклюзії артерії.

Ураження дрібних артерій внаслідок АГ суттєво відрізняється від атеросклеротичного ураження великих артерій — в першу чергу тим, що воно має дифузний характер і охоплює медіальний шар артерії, а не її інтиму, як при атеросклерозі. При цьому порушується нормальна будова судини, гладкі м'язи нерівномірно атрофуються, медіальна оболонка судини некротизується, що призводить до пенетрації компонентів плазми

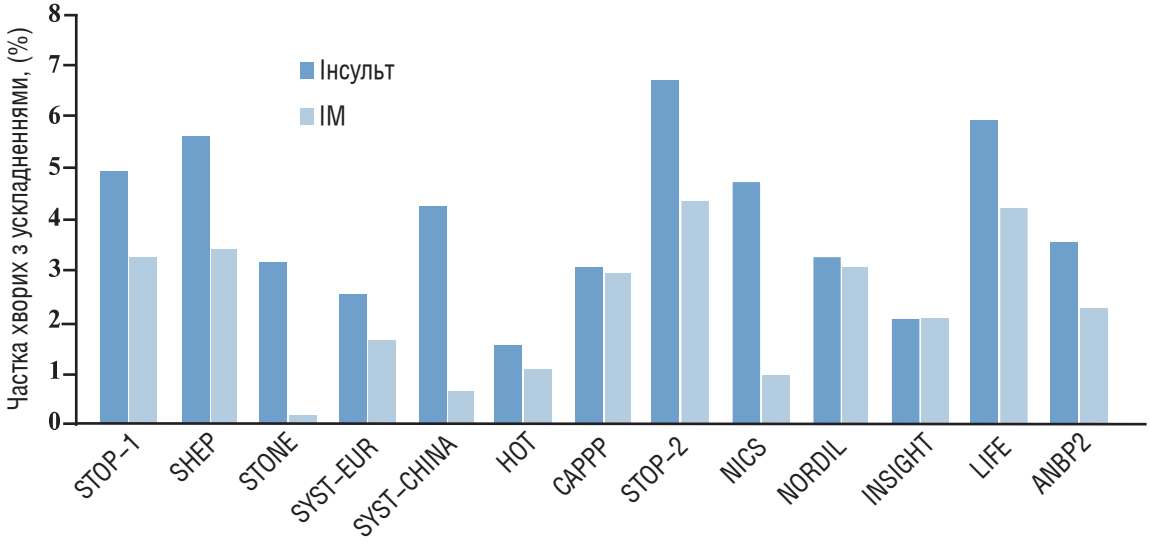


Рис. 1.5. *Частота інсульту та ІМ у пацієнтів з ГХ*

крові (фібрину) і моноцитів всередину судини і закриттю її просвіту.

Лакунарні інфаркти та внутрішньомозковий крововилив часто ускладнюють перебіг АГ в одного хворого. Крім того, невеликий крововилив і лакунарний інфаркт можуть клінічно не відрізнятися. Для діагностики потрібна візуалізація мозку і (зрідка) його артеріографія.

Гіпертензивна енцефалопатія. Зміни системного АТ викликають розширення або звуження судин мозку, що сприяє підтриманню постійного рівня мозкового кровотоку. Цей процес називають ауторегуляцією. Пряме вимірювання мозкового кровотоку в експериментах на тваринах показало, що зниження системного АТ супроводжується розширенням мозкових судин. Ця реакція спрямована на запобігання гіпоперфузії головного мозку. Підвищення АТ, навпаки, зумовлює звуження судин, що запобігає гіперперфузії мозку.

Раптове підвищення АТ, що значно перевищує звичайний для цього хворого рівень, може призводити до порушення ауторегуляції, її «прориву»: звуження судини стає недостатнім для запобігання гіперперфузії мозку. Це супроводжується появою в дрібних артеріях дилатованих ділянок, які чергуються зі звуженими — артерія набуває вигляду чоток або сосисок. З'являються петехіальні крововиливи, вогнищевий, а потім дифузний набряк тканини мозку з розвитком клінічної картини гіпертензивної енцефалопатії, яка являє собою тяжке ускладнення АГ, що призводить, у випадку неефективного лікування, до летального кінця. Навпаки, вчасно розпочате лікування сприяє повній реверсії клінічних симптомів і відновленню порушених функцій.

Судинна деменція — менш часте, ніж інсульт, але настільки ж тяжке ускладнення АГ. У її розвитку, поряд з АГ, важливу роль відіграють вік та гіперліпідемія, що підвищує в'язкість плазми крові і сповільнює мозковий кровотік. Морфологічним субстратом є ураження дрібних артерій (артеріосклероз), що викликає гіпоперфузію субкортикальних відділів мозку. Це сприяє формуванню субкортикальної артеріосклеротичної енцефалопатії, кінцева стадія якої — судинна деменція. Клінічно вона проявляється порушенням пам'яті, особливість якого полягає в раптовому початку і хвилеподібному перебігу в подальшому. У пацієнтів відмічають емоційну лабільність, малорухливість, нестійку ходу, нетримання сечі.

АГ — найбільш значимий фактор ризику розвитку судинної деменції. Зниження АТ у пацієнтів із хронічною АГ поліпшує перфузію мозку, однак надмірне зниження АТ може погіршувати її, тому що ауторегуляція мозкового кровотоку в таких хворих порушена. Швидке зниження САТ <135–150 мм рт. ст. може збільшувати порушення пам'яті і пізнавальних функцій. У доповнення до антигіпертензивної терапії призначають ацетилсаліцилову кислоту: показано, що вона стабілізує перебіг деменції та на 25% знижує ризик розвитку інсульту. Пентоксифілін також може сповільнювати прогресування судинної деменції завдяки зниженню в'язкості крові.

Ураження серця внаслідок АГ — це ГЛШ, СН, ІХС. ГЛШ у пацієнтів з АГ є компенсаторним механізмом подолання підвищеного навантаження, що дозволяє протягом тривалого часу підтримувати задовільний серцевий викид. Її розвиток розглядають як прояв структурної ауторегуляції серцевого м'яза до довгостроково існуючого підвищення АТ. В умовах гострого навантаження, яке раптово виникло, основний механізм підтримки насосної функції полягає в гомеометричній ауторегуляції, тобто посиленні скоротності міокарда. Хронічне навантаження призводить до структурної перебудови міокарда, яка проявляється збільшенням його маси — структурної ауторегуляції (рис. 1.6).

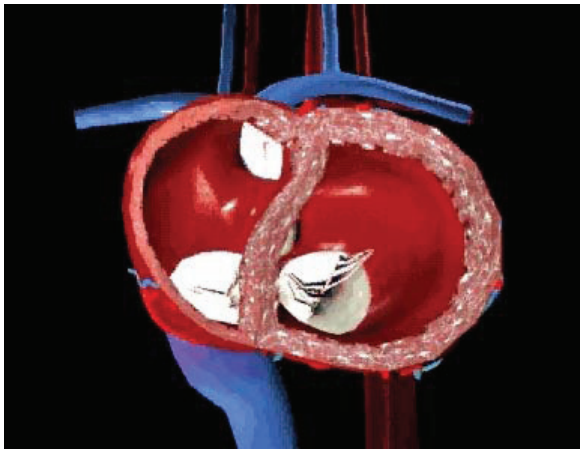
При прогресуванні ГЛШ втрачає компенсаторне значення і перетворюється на важливий незалежний фактор ризику смерті і серцево-судинних ускладнень.

Компенсаторні зміни геометрії ЛШ називають його ремоделюванням, що включає стовщення стінки ЛШ, спрямоване на нормалізацію його напруження.

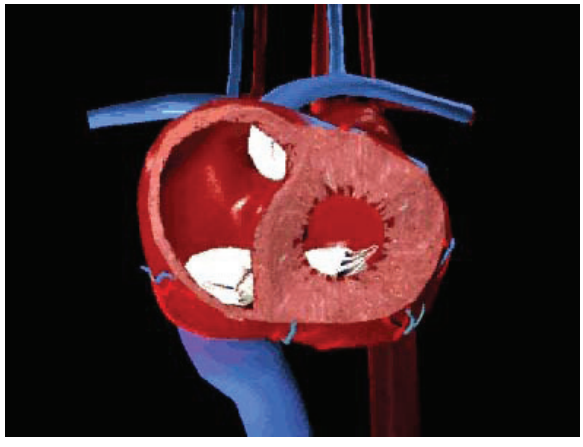
Вважають, що розвиток ГЛШ спрямований на підтримку постійного рівня напруження стінки ЛШ. При АГ підвищення постнавантаження збільшує систолічне напруження (стрес) стінки ЛШ і веде до розвитку концентричної ГЛШ, для якої характерне паралельне нагромадження саркомерів у кардіоміоцитах, потовщення стінки ЛШ при збереженні або зменшенні колишнього розміру його порожнини. У випадку збільшення переднавантаження підвищується діастолічне напруження стінки ЛШ. Розвивається ексцентрична ГЛШ, для якої характерне послідовне нагромадження саркомерів і збільшення порожнини ЛШ.

Відповідно до класифікації Ganau (1992) виділяють наступні типи геометричного ремоделювання ЛШ:

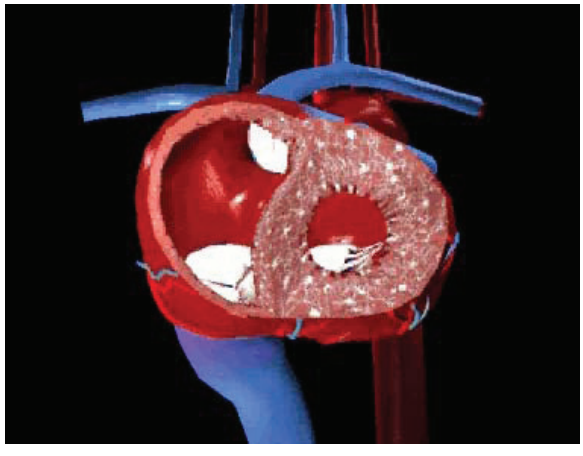
- концентричне ремоделювання ЛШ;
- концентрична ГЛШ;
- ексцентрична ГЛШ:
  - зі збільшенням порожнини;
  - без збільшення порожнини.



Дилатація ЛШ



ГЛШ



ГЛШ і фіброз ЛШ

Рис. 1.6. *Структурна перебудова міокарда*

Для концентричного ремоделювання ЛШ характерне потовщення його стінки без збільшення загальної маси. Розмір порожнини ЛШ при цьому зменшується. Концентрична ГЛШ полягає в збільшенні м'язової маси ЛШ і підвищенні показника відносної товщини його стінки. Ексцентрична ГЛШ полягає в збільшенні порожнини ЛШ і його маси.

Багато авторів виділяють також асиметричну ГЛШ, що є результатом переважного розвитку ГЛШ в області передньої стінки, верхівки серця й особливо перегородки.

Показники ехоКГ, характерні для ГЛШ, наведені в табл. 1.9.

Strauer (1984) виділив три типи ГЛШ: нормостресову (адекватну), при якій розвиток ГЛШ приводить до нормалізації напруження стінки ЛШ; високостресову (неадекватну, з недостатнім розвитком ГЛШ і збереженням підвищеного напруження стінки ЛШ); низькостресову, при якій ступінь ГЛШ неадекватний напруженню стінки ЛШ внаслідок надмірної вираженості ГЛШ стосовно такого рівня постнавантаження.

Таблиця 1.9

Показники ехоКГ, характерні для ГЛШ

Показник	Значення
Діаметр ЛШ, мм	>57 (ексцентрична ГЛШ)
Товщина стінки ЛШ у діастолу, мм	>11
Відносна товщина стінки ЛШ	⩾0,42 (концентрична ГЛШ)
Індекс маси ЛШ, г/м^2:	
у чоловіків	⩾125
у жінок	⩾110

У хворих з нормо- або високостресовою ГЛШ головним механічним стимулом, що індукує розвиток ГЛШ (як концентричної, так і ексцентричної), є напруження стінки ЛШ із підвищенням систолічного стресу в першому випадку і діастолічного — у другому. Однак у хворих з низькостресовою ГЛШ основне значення для розвитку гіпертрофії мають, мабуть, не напруження стінки, а гуморальні фактори (рис. 1.7).

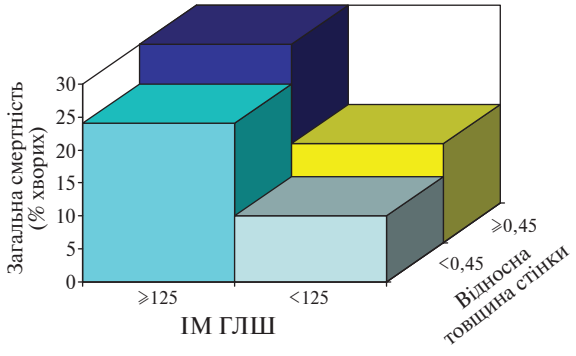


Рис. 1.7. *Зв'язок між смертністю і геометрією ЛШ у пацієнтів із ГХ*

Важливим функціональним наслідком розвитку ГЛШ є порушення коронарної мікроциркуляції. Розвиток ГЛШ у хворих з АГ супроводжується зниженням коронарного резерву навіть при відсутності стенозу коронарних артерій. Вважають, що це наслідок медіальної гіпертрофії коронарних резистивних судин (коронарної мікроангіопатії), яка спричиняє ішемію міокарда.

Один з найбільш ранніх проявів дисфункції гіпертрофованого ЛШ полягає в порушенні діастолічного наповнення. В останні роки стало очевидним, що застійна СН може бути зумовлена аномальною діастолічною функцією, а не зниженням систолічних властивостей ЛШ. Збільшення маси ЛШ і розвиток інтерстиціального фіброзу призводить до зниження його податливості і порушення наповнення в діастолу, зумовлює посилення систоли передсердя, а надалі, через незначний компенсаторний потенціал лівого передсердя — збільшення його розмірів і підвищення тиску в малому колі кровообігу. Інший фактор, що викликає порушення діастолічного наповнення ЛШ в умовах його гіпертрофії, — це погіршення релаксації, порушення АТФ-залежного процесу розмикання актоміозинових зв'язків внаслідок видалення Ca^{2+} з комплексу тропонін — актоміозин. Уповільнення цього процесу або збільшення кількості нерозімкнутих зв'язків призводить до неповного розслаблення міофібрил, порушення релаксації ЛШ, уповільнення і зменшення обсягу наповнення в ранню фазу діастоли. Для пацієнтів з АГ характерне поєднання сповільненого розслаблення ЛШ із підвищенням його діастолічної пружності і зменшенням розтяжності.

Надзвичайно важливим з клінічної точки зору є питання про те, які з антигіпертензивних препаратів найбільш суттєво сприяють регресії ГЛШ. Встановлено, що майже всі антигіпертензивні засоби, в тому числі блокатори рецепторів ангіотензину II, інгібітори АПФ і антагоністи кальцію, спричиняють регресію ГЛШ. Однак прямі вазодилататори — гідралазин і міноксидил — зменшують масу міокарда ЛШ менше ніж у 50% хворих або навіть сприяють прогресуванню ГЛШ. Це пов'язують із збільшенням ОЦК під їхнім впливом, а також із рефлекторною стимуляцією барорецепторів і вторинним підвищенням рівня катехоламінів і реніну в крові. Діуретики, за винятком індапаміду, незважаючи на їх виражену антигіпертензивну дію, також не завжди сприяють регресії ГЛШ. Очевидно, це пов'язано зі стимуляцією САС, а також із підвищенням рівня реніну й ангіотензину в крові. Блокатори β-адренорецепторів також менш ефективно, ніж препарати, що блокують РААС, або антагоністи кальцію, зменшують масу міокарда ЛШ.

На реверсію ГЛШ впливає не тільки вид лікування, але і його тривалість. Як правило, для істотного зниження маси міокарда потрібно близько 3 міс, хоча є повідомлення і про більш швидке досягненні цієї цілі.

До факторів, що спричиняють вирішальний вплив на регресію ГЛШ, останнім часом стали відносити вихідну вираженість кінцево-систолічного напруження (стресу) стінки ЛШ. Хворі з первинно нормальним напруженням стінки ЛШ відповідають на терапію зменшенням маси міокарда, тоді як хворі з низьким стресом стінки, тобто з непропорційно високою стосовно АТ гіпертрофією міокарда, реагують на антигіпертензивну терапію прогресуванням ГЛШ, незважаючи на аналогічне зниження АТ.

Ураження нирок. Ураження нирок внаслідок АГ або, точніше, в результаті патологічних змін у ниркових артеріях дрібного калібру називають *первинним нефросклерозом*, на відміну від *вторинного нефросклерозу*, який розвивається внаслідок захворювань нирок, таких як гломерулонефрит, полікістоз, обструктивні захворювання і т.п. У зарубіжній літературі часто застосовують термін «гіпертензивна нефропатія», що має те ж значення, що й «первинний нефросклероз».

Структурні зміни в нирках, характерні для первинного нефросклерозу, полягають у розвитку фіброзу паренхіми, ураження судин (переважно прегломерулярних дрібних артерій і артеріол) у вигляді їх гіалінозу, фіброплазії інтими, потовщення медії. У пізній стадії клубочки склерозуються, канальці атрофуються. Нирки зменшуються в розмірах, зморщуються, їхня поверхня стає зернистою. Схожі, хоча й менш виражені, зміни в нирках відбуваються в процесі фізіологічного старіння в осіб з нормальним АТ. Тому багато дослідників розцінюють розвиток гіпертензивного нефросклерозу як прискорення природного процесу старіння судинної мережі нирок. Для злоякісної АГ розвиток нефросклерозу є однією з ключових особливостей патогенезу, однак у цьому випадку він має характерну гістологічну картину у вигляді фібриноїдного некрозу в дрібних артеріях і артеріолах.

Індивідуальний ризик розвитку ХНН у хворих з АГ, не зумовленої захворюванням нирок, дуже низький. Однак через надзвичайно високу поширеність АГ серед населення кількість випадків ХНН, зумовлених гіпертензією, досить велика. Це значна проблема для хворого і для системи охорони здоров'я. Хворі з термінальною ХНН підлягають хронічному діалізу, що є дорогою процеду-

рою. Так, у США в 1997 р. на проведення гемодіалізу 300 тис. хворих витрачено 13 млрд дол., у Європі — 10 млрд, у Японії — 9,5 млрд (Remuzzi G., 2000). Наступний після діалізу етап — трансплантація нирки — не менш проблематичний з етичної і матеріальної точки зору. Дешевший шлях — профілактика і лікування АГ. Хоча це не гарантує відсутності ускладнень, але робить їх ймовірність значно нижчою.

Підвищення АТ значно впливає на цей процес. Спостерігається пряма кореляція між рівнем АТ і швидкістю зниження функції нирок. Відповідно до результатів дослідження, проведеного в Балтіморі, швидкість зниження функції нирок і рівень АТ перебувають у прямому взаємозв'язку, однак вона втрачається в осіб із середнім рівнем АТ <107 мм рт. ст. Це значить, що АТ нижче цього рівня, тобто нормальне, перестає впливати на функцію нирок.

У хворих з АГ ризик розвитку ХНН підвищується в міру підвищення АТ: при АТ 160/100–180/110 мм рт. ст. у 11 раз вищий, ніж при оптимальному, а при підвищенні АТ >200/109 мм рт. ст. ризик підвищується ще в 2 рази (дослідження MRFIT).

Клінічні маркери ураження нирок. Специфічних клінічних ознак, які чітко вказували б на наявність гіпертензивної нефропатії (первинного нефросклерозу), немає. У більшості випадків виражений нефросклероз, що виявляється гістологічно, не має клінічних проявів.

Відносно ранніми вказівками на залучення нирок у патологічний процес при есенціальній гіпертензії є мікроальбумінурія, підвищення екскреції із сечею β_2-мікроглобуліну, N-ацетилглюкозамінідази, збільшення вмісту сечової кислоти в плазмі крові (Vermeer S.E. et al., 2002).

Протеїнурією вважають рівень білка в добовій сечі ⩾300 мг, якщо він має постійний (персистувальний) характер. Вміст білка в сечі в межах 30–300 мг/добу класифікують як мікроальбумінурію. Останню реєструють у 10–30% пацієнтів з АГ. Вважають, що її наявність вказує на захворювання нирок у початковій стадії. Мікроальбумінурію розцінюють як предиктор явної нефропатії у пацієнтів з цукровим діабетом, а також як провісник серцево-судинної захворюваності і смертності в осіб із цукровим діабетом і без нього. Відповідно до даних дослідження MONICA ймовірність розвитку ІХС за наявності мікроальбумінурії в 2,4 раза вища, ніж при нормоальбумінурії. Значення мікроальбумінурії при есенціальній гіпертензії до кінця не з'ясоване, однак вважають, що її наявність вказує на початкове ураження нирок і/або на ризик прогресуючого порушення функції нирок у майбутньому. Є дані про те, що мікроальбумінурія відображає порушену здатність нирок адекватно реагувати на надмірне надходження білка з їжею. Вважають також, що вона є маркером дисфункції ендотелію ниркових судин (Kannel W.B., 2000; Vasan R.S. et al., 2002).

Екскреція β_2-мікроглобуліну підвищується переважно у хворих з важкою гіпертензією. Фермент N-ацетилглюкозамінідаза виробляється клітинами ниркових канальців. Підвищення його вмісту в сечі у пацієнтів з есенціальною гіпертензією вказує на залучення нирок; антигіпертензивна терапія знижує його рівень. Вміст сечової кислоти підвищений у 25% хворих з нелікованою гіпертензією; він прямо корелює з опором ниркових судин (Vermeer S.E. et al., 2002).

Характерна риса есенціальної гіпертензії полягає в зниженні ниркового кровотоку, яке виявляється за допомогою радіоізотопного дослідження з ^{123}I-ортойодгіпуратом уже на ранніх стадіях хвороби. Швидкість клубочкової фільтрації на початкових стадіях захворювання залишається нормальною, поступово (як правило, дуже повільно) знижуючись у міру збільшення тривалості і тяжкості гіпертензії.

До пізніх проявів патології нирок належать протеїнурія та/або підвищення вмісту креатиніну в плазмі крові. Остання ознака з'являється при зниженні швидкості клубочкової фільтрації приблизно вдвічі порівняно з нормою, тобто коли втрачена половина функціонуючих нефронів.

Для оцінки швидкості клубочкової фільтрації у загальнолікарській практиці використовують розрахунковий кліренс ендогенного креатиніну (рКК), який можна обчислювати за різними формулами. Найбільш широко використовується формула Кокрофта — Голта (1976).

ЛІКУВАННЯ

Чи необхідна антигіпертензивна терапія? Це питання особливо актуальне в тих випадках, коли підвищення АТ протікає безсимптомно. Відповідь на нього вперше отримана в 1967 р., коли були опубліковані результати дослідження Veterans Administration у США (перше велике дослідження, присвячене вторинній профілактиці АГ), які показали, що лікування м'якої, помірної і тяжкої АГ дозволяє знизити частоту розвитку ускладнень протягом 5 років з 55 до 18%. У подальшому було здійснено багато профілактичних програм, що підтвердили ці результати. Результати метааналізу 14 таких досліджень, у яких брали участь 37 тис. хворих, виявили, що зниження ДАТ тільки

на 5–6 мм рт. ст. асоціюється зі зниженням смертності внаслідок серцево-судинних захворювань на 21%, частоти фатальних і нефатальних інсультів — 42%, фатальних і нефатальних ІМ — 14% (Mac Mahon, 1990).

Коли починати лікування? Доведено, що зниження навіть незначно підвищеного АТ знижує серцево-судинну захворюваність і смертність. Однак АТ — не єдиний фактор, що визначає прогноз при АГ.

Ураження органів-мішеней, таких як серце або нирки, а також дисліпопротеїнемія, цукровий діабет, метаболічний синдром істотно погіршують прогноз захворювання. Наявність одного або декількох з перерахованих факторів може бути більш важливою детермінантою ризику, ніж невелике підвищення АТ. У зв'язку з цим, ухвалюючи рішення щодо проведення медикаментозної терапії, слід зважити всі обставини — і рівень АТ, і наявність факторів ризику (схема 1.1).

Якщо у хворого діагностовано 2-й або 3-й ступінь АГ, тобто САТ ⩾160 мм рт. ст. і/або ДАТ ⩾100 мм рт. ст., слід призначити медикаментозне лікування відразу, незалежно від того, чи є в нього додаткові фактори ризику, тому що саме по собі підвищення АТ до такого рівня досить небезпечне з погляду розвитку ускладнень.

Якщо у хворого виявлений 1-й ступінь АГ, тобто САТ <160 мм рт. ст., а ДАТ <100 мм рт. ст., необхідно повторити вимірювання АТ кілька разів протягом 4 тиж, не призначаючи медикаментозного лікування. У 20–30% таких обстежених АТ при повторних вимірюваннях виявляється нормальним. У цьому випадку можна обмежитися немедикаментозною терапією, рекомендацією повторно вимірювати АТ кожні 3 міс протягом 1 року. Якщо АТ при повторних вимірюваннях у цей 4-тижневий період залишається підвищеним (САТ 140–159 мм рт. ст. або ДАТ 90–99 мм рт. ст.), слід розглянути питання про призначення лікарських засобів. При наявності у хворого, крім підвищеного АТ, інших факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань, особливо ураження органів-мішеней, необхідно відразу починати антигіпертензивну терапію.

Ізольовану систолічну гіпертензію часто виявляють у пацієнтів похилого віку. Вона підлягає медикаментозному лікуванню, мета якого — знизити САТ до 140 мм рт. ст.

Ізольовану систолічну гіпертензію (як правило, м'яку) спостерігають також у підлітків і людей молодого віку. Їм показане немедикаментозне лікування. На сьогодні немає доказів на користь медикаментозного лікування таких пацієнтів.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПІЯ

Немедикаментозне лікування називають модифікацією способу життя, тому що основні його напрямки — це позбавлення від шкідливих звичок (тютюнопаління, надмірного вживання алкоголю), а також збільшення рухової активності, обмеження вмісту в харчовому раціоні кухонної солі, нормалізація маси тіла.

Збільшення маси тіла тісно корелює з підвищенням АТ, а її зниження у хворих з ожирінням спричиняє досить виражену антигіпертензивну

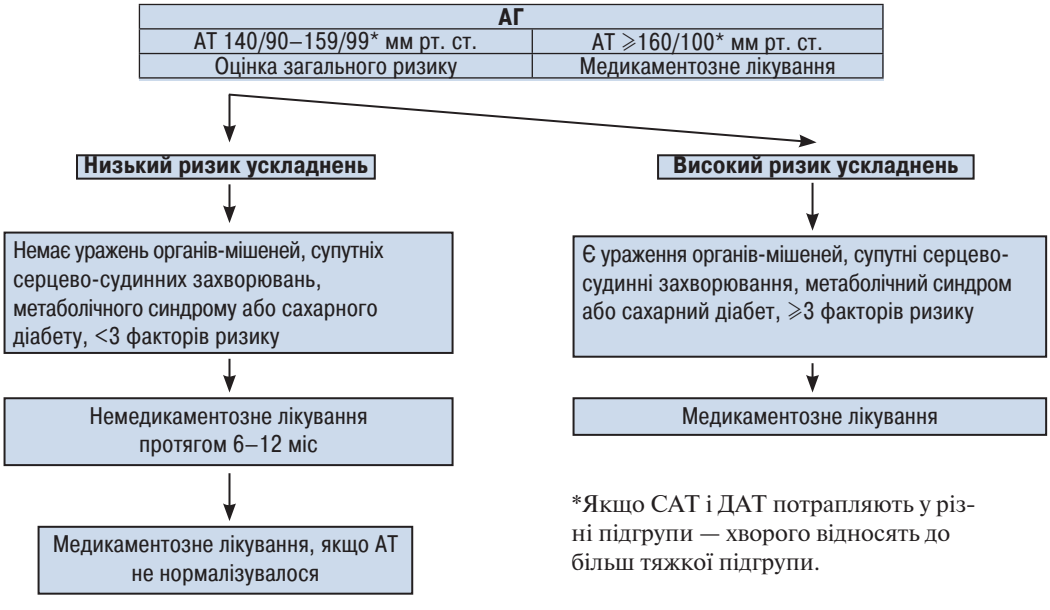


Схема 1.1. *Тактика лікаря у разі виявлення у хворого АГ (рекомендації Українського товариства кардіологів, 1999; 2008)*

дію. Зменшення маси тіла на 1 кг супроводжується зниженням САТ на 3 мм рт. ст., а ДАТ — на 1–2 мм рт. ст.

Надмірне вживання алкоголю може підвищувати АТ і спричиняти резистентність до проведеної терапії. Відповідно до рекомендацій Національного комітету США по АГ вживання алкоголю чоловіками не має перевищувати 1 унції (30 г) етанолу на день, що еквівалентно 60 мл віски, 300 мл вина або 720 мл пива, жінками — 15 г етанолу на день.

Фізична активність сприяє зниженню АТ. Немає необхідності в інтенсивних вправах і значних витратах часу: досить помірних фізичних навантажень у вигляді швидкої ходьби протягом 30–45 хв щодня або хоча б 3–5 разів на тиждень. Фізичні вправи повинні бути терапією вибору для пацієнтів із ГХ I стадії і використовуватися як доповнення до медикаментозної терапії пацієнтів із захворюванням II–III стадії. У численних епідеміологічних дослідженнях встановлена зворотна кореляція між рівнем фізичної активності й АТ, а в проспективних когортних дослідженнях продемонстровано, що частота нових випадків гіпертензії вища серед тих обстежених, у яких нижча фізична активність.

Дослідження із втручанням також свідчать про сприятливий вплив фізичних вправ на рівень АТ. Проведено близько 45 таких досліджень, у більшості яких використані аеробні навантаження (тобто ритмічні рухи за участю великих м'язів): біг, ходьба, плавання, їзда на велосипеді. Результати метааналізу цих досліджень показали, що динамічні аеробні вправи приводять до зниження АТ на 3/3 мм рт. ст. в нормотензивних осіб, 6/7 мм рт. ст. — в осіб з граничною гіпертензією і на 10/8 мм рт. ст. — у гіпертензивних хворих (Fagard, 1995). У дослідженнях, виконаних найбільш ретельно (з рандомізацією пацієнтів, контролем навантажень у групах втручання і порівняння), ефективність фізичних вправ для пацієнтів з АГ виявилася трохи нижчою: середнє зниження АТ склало 7/5 мм рт. ст. Проте вплив динамічних навантажень на рівень АТ у цих дослідженнях порівняний з дією препаратів, які застосовуються у вигляді монотерапії.

У США запропонована національна настанова, що містить рекомендації щодо бажаної частоти, кількості і якості фізичного навантаження. Ключова ідея цих рекомендацій полягає в тому, що для збереження здоров'я слід присвячувати фізичній активності від 30 до 40 хв (або більше) протягом більшості днів тижня, а бажано всі дні без винятку. Важливо відмітити, що стан серцево-судинної системи поліпшується як у тому випадку, коли фізичне навантаження розподілене на кілька коротких курсів (наприклад тривалістю 10 хв кожний), так і тоді, коли навантаження такої ж інтенсивності виконується за один, але більш тривалий період (наприклад 30 хв).

Більшість пацієнтів, у яких АТ підвищений, але інших факторів ризику немає, можуть без побоювань підвищувати рівень своєї фізичної активності, не проводячи ретельне медичне обстеження. Для пацієнтів віком старше 40 років (чоловіки) або 50 років (жінки) Американська колегія спортивної медицини (1995) рекомендує обстеження в тому випадку, якщо вони збираються зайнятися інтенсивними фізичними вправами або якщо, крім гіпертензії, у них є ще хоча б один фактор ризику ІХС (тютюнопаління, гіперхолестеринемія, абдомінальне ожиріння). Хворі із супутньою ІХС потребують не тільки рутинного обстеження, але й проведення навантажувального тестування, незалежно від того, яка інтенсивність планованих навантажень. Метою тестування є визначення рівня припустимого навантаження та індивідуальної максимальної ЧСС. Відповідно до рекомендацій тієї ж колегії фізичні вправи протипоказані, якщо у хворого є ознаки гострої ішемії, застійної СН, аритмія або гостре інфекційне захворювання. Відносні протипоказання — високий рівень АТ (>200/115 мм рт. ст.), клапанні вади серця, аневризма шлуночка, електролітні порушення, хронічні інфекційні захворювання, період вагітності.

Найефективніші аеробні навантаження. Частота тренувань, що рекомендується — 3–5 днів на тиждень або більше, тривалість — 20–60 хв. Інтенсивність навантаження повинна становити 60–90% максимальної ЧСС, тобто 50–85% максимального споживання кисню. Найбільш точним методом визначення максимальної ЧСС у конкретного хворого є навантажувальне тестування на ергометрі або тредмілі. Однак можливе й непряме визначення максимальної ЧСС: з константи 220 потрібно відняти вік. Для визначення нижньої і верхньої границь ЧСС, що відповідають рівням помірного (60% максимальної) й інтенсивного (90% максимальної) фізичного навантаження, максимальну ЧСС множать на 0,6 або 0,9. Наприклад, для 50-річної людини цільова ЧСС при навантаженні становить:

нижня межа = (220–50)·0,6=102 уд./хв;

верхня межа = (220–50)·0,9=153 уд./хв.

Навантаження, при якому досягається 50–69% максимальної ЧСС, розглядається як помірне, якщо досягається ⩾70% максимальної ЧСС — навантаження розцінюють як інтенсивне. У якості альтернативи визначенню ЧСС (для пацієнтів,

у яких виникають складності при підрахунку частоти пульсу) можна використовувати такий орієнтир, як відчуття хворим ступеня навантаження і його оцінка навантаження (легке, помірне або важке).

Раціональна дієтотерапія дозволяє знизити рівень АТ у хворих з м'якою гіпертензією тією ж або більшою мірою, що й монотерапія антигіпертензивними препаратами. Зниження вмісту солі в їжі до 6 г асоціюється зі зниженням САТ на 5–10 мм рт. ст. і ДАТ — на 2,2 мм рт. ст. Зниження АТ у відповідь на обмеження солі більш суттєве у людей похилого віку. Пацієнту із ГХ рекомендують зменшити споживання солі до 5–6 г/добу (1 чайна ложка) або готувати їжу без солі, а вміст 1 чайної ложки використовувати для підсолювання страв.

У дослідженні DASH використання хворими низькосольової дієти, що включає фрукти, овочі і продукти з низьким вмістом жирів, дозволило досягти зниження АТ у пацієнтів з АГ на 11,4/5,5 мм рт. ст. Нижче наведені основні компоненти цієї дієти (табл. 1.10).

Пацієнтам з АГ і «високим нормальним» АТ, особливо людям похилого віку, рекомендується підтримувати адекватний рівень споживання калію (>100 ммоль/добу). Дієта, багата овочами і фруктами, як джерело калію більш доцільна, ніж вживання таблеток або інших добавок, оскільки така їжа містить і інші необхідні речовини (кальцій, магній, вітаміни), які також можуть позитивно впливати на АТ (табл. 1.11).

У деяких випадках додаткове споживання калію небезпечне. Пацієнтам з нирковою недостатністю, цукровим діабетом, що приймають калійзберігаючі діуретики, інгібітори АПФ, не слід призначати додаткове вживання калію. Необхідно коригувати гіпокаліємію, викликану діуретиками або пов'язану із низьким вмістом калію в дієті, особливо в пацієнтів, що отримують дигоксин, і в осіб з ІХС через ризик розвитку аритмій.

Багате джерело калію — це фрукти, овочі, м'ясо, у тому числі птиця і риба. У денний раціон необхідно включати банани, апельсиновий сік, бобові, картоплю. Додаткове споживання калієвих добавок для зниження АТ можна рекоменду-

Таблиця 1.10

Харчові компоненти DASH-дієти

Вид їжі	Кількість порцій у день	Вміст 1 порції	Приклади
Злаки і зернові продукти	7–8	1 шматок хліба, ½ чашки сухих зерен (пластівців), ½ чашки приготовленого рису, локшини або вівсянки	Цільний пшеничний хліб, хліб грубого помолу, крупи і рослинні волокна, вівсяна крупа *Забезпечує енергією і рослинними волокнами*
Овочі	4–5	1 чашка сирих листяних овочів, ½ чашки приготовлених овочів, 170 мл овочевого соку	Помідори, картопля, морква, горох, гарбуз (кабачок); брокколі, бруква (ріпа), листкова капуста, овочевий суп, шпинат, артишоки, солодка картопля, квасоля (боби) *Джерела калію, магнію і волокон*
Фрукти	4–5	225 мл фруктового соку, 1 середніх розмірів фрукт, ¼ чашки сушених фруктів, ½ чашки свіжих, заморожених або консервованих фруктів	Абрикоси, банани, фініки, виноград, апельсини, апельсиновий сік, грейпфрути, грейпфрутовий сік, манго, диня, персики, ананаси, сливи (чорнослив), ізюм, полуниця, мандарини *Джерела калію, магнію й волокон*
Продукти з низьким вмістом жиру і знежирені продукти	2–3	225 мл молока, 1 чашка йогурту, 40 г сиру	Знежирене або 1% молоко, знежирена або з низьким вмістом жиру сироватка, йогурт знежирений або з низьким вмістом жиру, частково знежирений сир мацарелла, знежирений сир *Багате джерело кальцію і білків*
М'ясо, домашня птиця, риба	⩽2	85 г приготовленого м'яса, птиці або риби	Вибирати тільки пісне, видаляти видимий жир, тушити або варити, а не жарити у великій кількості жиру; видаляти шкіру з птиці *Багате джерело білків і магнію*
Горіхи, боби, насіння	4–5 на тиждень	40 г або ⅓ чашки очищених зерен, 3 мл насіння, ½ чашки приготовлених бобів	Мигдаль, фундук, суміші горіхів, арахіс, волоський горіх, насіння соняшника *Джерело енергії, білків і волокон*

Таблиця 1.11

Продукти з високим вмістом калію

⩾400 мг	200–399 мг
Банани, 1 середній	Яблучний сік, 1 чашка*
Дині, 1 чашка нарізаної кубиками	Абрикоси, 3 середніх плода
Молоко знежирене, 1 чашка	Яловичина нежирна (приготовлена), 85 г
Апельсиновий сік, 1 чашка	Буряк (приготовлений), ½ чашки
Картопля, 1 середня бульба	Ожина, 1 чашка
Слива, 10 середніх плодів	Капуста брюссельська (свіжа), ½ чашки
Сливовий сік, ¾ чашки	Морква сира, 1 велика
Червона квасоля, боби (приготовлені), ½ чашки	Селера, 3 черешка
Томатний сік без солі, 1 чашка	Вишня свіжа, морожена, 15 ягід
Курага, 8 плодів	Куряче м'ясо (приготовлене), 85 г
Хурма, 10 середніх плодів	Камбала (приготовлена), 85 г
Гриби, 4 великих	Грейпфрути, ½ плода
Арахіс, 70 г	Грейпфрутовий сік, 1 чашка
Чорнослив, 8 великих плодів	Сочевиця (приготовлена), ½ чашки
Насіння соняшника, 100 г	Квасоля зелена, ½ чашки
Гарбуз печений, ½ чашки нарізаного кубиками	Апельсини, 1 середній
	Свинина знежирена (свіжоприготовлена), 85 г
	Лососина несолена копчена, 85 г
	Шпинат (приготовлений), ½ чашки
	Полуниця різана, 1 чашка
	Томати несолені, консервовані, ½ чашки
	Тунець несолений, ½ чашки
	Індичка необроблена, 85 г
	Кавун, 2 чашки нарізаного кубиками
	Персики, 1 середній
	Ізюм, ¼ чашки

*Чашка місткістю 250 мл.

вати тільки при призначенні хворому діуретиків, що сприяють виведенню калію.

Зменшення маси тіла у осіб з ожирінням. Встановлено, що у осіб з ожирінням частіше виявляють АГ, а зменшення маси тіла сприяє зниженню АТ. Призначення дієти для зниження АТ у осіб з АГ і ожирінням має цілий ряд переваг порівняно з медикаментозною терапією. Завдяки дієті нормалізується знижена толерантність до глюкози, поліпшуються ліпідний профіль і стан суглобів при їх дегенеративних змінах, підвищується переносимість навантажень.

За даними епідеміологічних досліджень існує пряма залежність між надмірною масою тіла і підвищенням АТ. Так, за даними Фремінгемського дослідження, в осіб з ожирінням АГ розвивається в 2 рази частіше, ніж в осіб з нормальною масою тіла.

Одним з патофізіологічних механізмів, які пояснюють взаємозв'язок між АТ й ожирінням, є гіперінсулінемія. При ожирінні спостерігають резистентність скелетних м'язів до дії інсуліну. Для того щоб підтримувати нормальний гомеостаз глюкози, компенсаторно збільшується вміст циркулюючого інсуліну.

Гіперінсулінемія, що виявляється натще або після прийому їжі, характерна для ожиріння. Збільшення змісту інсуліну в плазмі крові може зумовлювати підвищення АТ через затримку натрію нирками, активацію симпатичної нервової системи і підвищення периферичного опору судин. У перехресних дослідженнях виявлена пряма кореляція між вмістом інсуліну в плазмі крові і АТ. Зниження концентрації інсуліну і підвищення чутливості тканин до нього при зменшенні маси тіла може бути одним із механізмів зниження АТ в осіб з ожирінням.

Зменшення маси тіла за рахунок обмеження енергетичної цінності їжі сприяє зниженню АТ незалежно від рівня екскреції натрію з сечею, тобто для пацієнтів з АГ і ожирінням зменшення маси тіла більш важливе, ніж обмеження споживання натрію.

У численних плацебо-контрольованих дослідженнях показано, що для осіб з надмірною масою тіла (ІМТ >25) зменшення її — найефективніший метод немедикаментозного лікування при АГ і профілактики її розвитку.

МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ

Результати рандомізованих досліджень, що оцінюють фатальні і нефатальні події, є найбільш значимими доказами з існуючих. Проведено безліч рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, що вивчали переваги зниження АТ у пацієнтів з АГ. Результати можна підсумувати так:

1. Антигіпертензивне лікування істотно знижує серцево-судинну захворюваність і смертність, але менш істотно впливає на загальну смертність.

2. Поліпшення прогнозу під впливом терапії спостерігають у всіх вікових групах, включаючи хворих з ізольованою систолічною гіпертензією, а також у всіх етнічних групах.

3. Антигіпертензивне лікування найбільш істотно знижує ризик фатального і нефатального інсульту (на 30–40%), ризик коронарних подій також знижується, хоча й менш істотно (на 20%). Лікування значно (в 2 рази) знижує ризик розвитку СН.

Дослідження із застосуванням плацебо на сьогодні не проводяться, тому що призначення плацебо вважають неприйнятним через очевидність користі, яку дає антигіпертензивна терапія.

Протягом останніх 10 років всі дослідження, присвячені лікуванню АГ, мають характер порівняння різних препаратів не із плацебо, а між собою. Плацебо може бути використане додатково до базисної терапії, у таких випадках досліджуваний препарат додають до такої ж базисної терапії. Результати цілого ряду подібних досліджень показали, що якщо в одній з таких груп АТ знижується більше хоча б на кілька мм рт. ст., ніж в іншій, то ризик ускладнень у цій групі знижується на 20–30%. Так, у дослідженні HOPE у групі хворих, що отримували додатково з базисною терапією раміприл, зниження САТ було на 3 мм рт. ст. більш істотним, ніж у групі порівняння, що знизило частоту серцево-судинних ускладнень на 22%. У дослідженні EUROPA зниження АТ було на 5/2 мм рт. ст. більше у хворих, що одержували периндоприл, порівняно з тими, кому до базисного лікування додавали плацебо, що забезпечило зниження серцево-судинних подій на 20%. У цілому більш істотне зниження АТ дає більш істотний превентивний ефект у відношенні ускладнень, незалежно від характеру терапії, що застосовується. Порівняння різних класів антигіпертензивних препаратів між собою свідчить, що вони мають певні особливості відносно попередження ускладнень. Антагоністи кальцію, як показує метааналіз Групи дослідників антигіпертензивних препаратів (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists, 2003; 2005), дещо більш ефективні, ніж блокатори β-адренорецепторів, діуретики та інгібітори АПФ у попередженні інсульту, але менш ефективні в попередженні СН. Щодо попередження ІХС, зниження серцево-судинної смертності і загальної смертності ці групи препаратів між собою істотно не відрізняються. Ефективність блокаторів β-адренорецепторів у попередженні інсульту нижча, ніж у блокаторів рецепторів ангіотензину II і антагоністів кальцію. Це було продемонстровано у дослідженнях LIFE (2002) і ASCOT (2005), у яких ризик інсульту був вищим у групах, що одержували лікування атенололом поєднано з тіазидним діуретиком, порівняно із групами, яким проводилося лікування лозартаном або амлодипіном поєднано з периндоприлом. Інгібітори АПФ володіють додатковою до зниження АТ здатністю попереджати ускладнення ІХС (BPLTT, 2007).

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства гіпертензії і Європейського товариства кардіологів (2007), для лікування АГ слід застосовувати антигіпертензивні препарати п'яти основних класів:

- тіазидні діуретики;
- антагоністи кальцію;
- інгібітори АПФ;
- блокатори рецепторів ангіотензину II;
- блокатори β-адренорецепторів.

Блокатори β-адренорецепторів не рекомендується застосовувати для лікування хворих з метаболічним синдромом і високим ризиком цукрового діабету, особливо в комбінації з діуретиками.

Діуретики застосовують для лікування АГ близько 50 років і дотепер вони залишаються одними з найбільш широко застосовуваних із цією метою лікарських засобів. За даними численних проспективних досліджень, лікування АГ діуретиками сприяє зниженню частоти розвитку ІМ на 14–16%, інсульту — на 38–42%. Серед хворих похилого віку, що приймають комбінацію тіазидного та калійзберігаючого діуретиків, за даними дослідження EWPHE (1985), виявляють зниження смертності внаслідок ІМ на 60%. У результаті досліджень SHEP (1991), MRC (1992), STOP-Hypertension (1991) встановлено, що діуретики ефективніше запобігають ускладненням з боку серцево-судинної системи у пацієнтів похилого віку, ніж блокатори β-адренорецепторів. У дослідженні SHEP було також показано, що застосування тіазидоподібного діуретика хлорталідону дозволяє знизити частоту розвитку СН на 50%.

З початку 90-х років XX ст. у Європі спостерігають тенденцію до зменшенню використання препаратів цієї групи для лікування АГ. Частково це пов'язано з публікацією результатів дослідження з багатофакторної профілактики MRFIT (1985), у якому серед хворих з вихідними змінами ЕКГ у спокої виявляли вищу смертність внаслідок ІХС. Це пов'язували з розвитком фатальних аритмій, зумовлених гіпокаліємією і негативною дією діуретиків на ліпідний профіль. Однак всебічна оцінка результатів інших великих досліджень показала, що роль діуретиків у попередженні смертності внаслідок ІМ недооцінюється. Дослідження HYVET у популяції пацієнтів з АГ похилого і старечого віку продемонструвало достовірне зниження ризику загальної смертності на 21%, фатального інсульту на 39% і СН на 64% при лікуванні індапамідом ретард 1,5 мг. На підставі отриманих у цих дослідженнях даних прийшли до висновку, що діуретики є препаратами вибору при лікуванні хворих похилого віку, па-

цієнтів із систолічною АГ, а також при супутній СН.

У дослідженні ALLHAT вивчена порівняльна ефективність амлодипіну, лізиноприлу, доксазозину і хлорталідону у попередженні ускладнень ІХС. У січні 2000 р. та частина дослідження, в ході якої вивчалася дія доксазозину, була передчасно зупинена, тому що цей препарат виявився менш ефективним у попередженні ускладнень АГ порівняно з тіазидоподібним діуретиком хлорталідоном. Частота їхнього розвитку в групі хворих, що приймали хлорталідон, була на 25% нижчою, ніж у групі, що приймала доксазозин. Підтвердження про високу ефективність діуретиків були отримані також у дослідженні INSIGHT, у ході якого >6 тис. пацієнтів з АГ одержували лікування або гідрохлоротіазидом у комбінації з амілоридом, або ніфедипіном GITS. Загальна частота розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи, смертність внаслідок їх, частота випадків інсульту і сумарна частота інфаркту були практично однаковими у хворих, що приймали діуретики та ніфедипін, а частота розвитку СН і фатального ІМ — відповідно в 2 і 3 рази нижча у хворих, що приймали діуретики. Дослідження STOP-Hypertension-1 (1991), STOP-Hypertension-2 (1999) і NORDIL (2000) показали, що діуретики не поступаються за ефективністю антигіпертензивним препаратам більш нових класів — антагоністам кальцію та інгібіторам АПФ.

Крім антигіпертензивної дії важливою особливістю діуретиків є їхня здатність попереджати ураження органів-мішеней при АГ. Метааналіз рандомізованих досліджень показав, що діуретики, головним чином індапамід, сприяють регресії ГЛШ. Несподіваними стали результати досліджень VACS (1997) і LIVE (1999), у яких більш виражену дію у відношенні ГЛШ мали діуретики і меншою мірою — інгібітори АПФ. Доведено, що діуретики спричиняють також помірну ренопротекторну дію, яка проявляється в зниженні мікроальбумінурії на 10%.

Таким чином, сечогінні засоби продовжують залишатися ефективними препаратами першого ряду в лікуванні АГ, а використання їх у низьких дозах дозволяє значно знизити ризик появи небажаних метаболічних ефектів.

У лікуванні АГ використовуються переважно тіазидні та тіазидоподібні діуретики (табл. 1.12), а калійзберігаючі та петльові діуретики застосовують тільки в певних ситуаціях. Еталонний представник тіазидних діуретиків — гідрохлоротіазид. До тіазидоподібних діуретиків належать хлорталідон, індапамід, метолазон, клопамід та деякі інші препарати. Діуретичний ефект тіазидних діуретиків реалізується внаслідок гальмування реабсорбції іонів натрію переважно в кортикальному сегменті петлі нефрону.

Петльові діуретики діють впродовж усього висхідного відділу петлі нефрону (петлі Генле), у зв'язку з чим і одержали свою назву. Найбільш широко застосовувані з них — фуросемід і торасемід. У лікуванні АГ фуросемід використовують рідко через нетривалість дії (до 6 год) і незначний антигіпертензивний ефект.

Таблиця 1.12

Діуретики, що застосовуються для лікування АГ

Препарат	Добова доза, мг	Тривалість дії, год
Тіазидні діуретики		
Бендрофлуметіазид	2,5–5,0	18
Бентіазид	12,5–50	12–18
Гідрохлоротіазид	12,5–50	12–18
Гідрофлуметіазид	12,5–50	18–24
Метиклоазид	2,5–5,0	24
Політіазид	1,0–4,0	24–48
Трихлоротіазид	1,0–4,0	24
Хлоротіазид	125–500	6–12
Циклотіазид	0,5–2,0	18–24
Тіазидоподібні діуретики		
Індапамід	1,25–2,5	24
Хінетазон	25–100	6–12
Метолазон	0,5–1	24
Хлорталідон	12,5–50	24–72
Петльові діуретики		
Буметанід	0,5–5,0	4–6
Торасемід	5–40	12
Етакринова кислота	25–100	12
Фуросемід	20–480	4–6
Калійзберігаючі діуретики		
Амілорид	5–10	24
Спіронолактон	25–100	8–12
Тріамтерен	50–150	12

Петльові діуретики (фуросемід, буметанід, торасемід) застосовують для лікування АГ при наявності ниркової недостатності, коли підвищення рівня креатиніну в крові досягає 177 мкмоль/л і вище, а також у хворих з СН, коли тіазидні діуретики неефективні.

Для калійзберігаючих діуретиків характерна слабка діуретична і антигіпертензивна дія. До них належать амілорид, спіронолактон і тріамтерен. Самостійного значення в лікуванні АГ вони не мають, однак застосовуються в комбінації з іншими діуретиками для зниження рівня гіпокаліємії.

Спіронолактон є препаратом вибору при лікуванні первинного гіперальдостеронізму і за-

стосовується для симптоматичного лікування АГ при синдромі Кона. Калійзберігаючі діуретики реалізують свій ефект переважно в області дистальних канальців, а також в корковому і мозковому відділах збірних трубок. Вони знижують реабсорбцію іонів натрію, пригнічують екскрецію іонів калію і протонів водню.

Механізм антигіпертензивної дії. На початковому етапі лікування (1–2 тиж) антигіпертензивний ефект діуретиків зумовлений зменшенням ОЦК і позаклітинної рідини внаслідок підвищення екскреції натрію. У цей період протягом кількох днів може спостерігатися деяке підвищення ЗПСО і зменшення серцевого викиду. Ці реакції нетривалі і пояснюються зниженням ОЦК. Через 1–2 тиж терапії починає проявлятися вазодилатаційна дія діуретиків. Вазодилатація є основним механізмом зниження АТ при тривалому застосуванні діуретиків. Певний час (до 1 міс) ці два фактори, що викликають антигіпертензивний ефект, діють паралельно. Потім серцевий викид і ОЦК відновлюються до вихідного рівня. Вазодилатаційний ефект діуретиків зберігається протягом усього наступного періоду лікування.

Механізм вазодилатаційної дії діуретиків остаточно не з'ясований. Його пояснюють рефлекторним впливом часткового зменшення ОЦК і тканинного кровотоку на тонус судин. У зниженні судинного тонусу відіграє роль також регресія гіпертрофії м'язового шару судин при тривалому лікуванні.

Діуретики особливо ефективні в таких клінічних ситуаціях:

- похилий вік;
- ізольована систолічна АГ у людей похилого віку;
- затримка рідини і ознаки гіперволемії (периферичні набряки, пастозність);
- супутня СН (петльові діуретики);
- супутня ниркова недостатність (петльові діуретики);
- остеопороз;
- гіперальдостеронізм (спіронолактон).

Діуретики призначають у невеликих дозах (наприклад гідрохлоротіазид — 12,5 мг/добу щодня, індапамід 1,5 або навіть 0,625 мг). Підвищення дози значно збільшує ймовірність побічних явищ. Тривалість дії гідрохлоротіазиду — 12–18 год, тому його можна призначати 1 раз на добу, а хлорталідон, що має пролонговану дію, — 1 раз на 2–3 доби. Для попередження втрати калію тіазидні діуретики рекомендується комбінувати з калійзберігаючими препаратами (амілорид, тріамтерен) або з антагоністами альдостерону (спіронолактон), крім тих випадків, коли діуретики призначаються в низьких дозах або в комбінації з інгібітором АПФ.

Блокатори β-адренорецепторів протягом останніх десятиліть займали лідируючу позицію серед антигіпертензивних засобів. Це зумовлено їх антигіпертензивною ефективністю, що доведена в ході численних досліджень, і здатністю знижувати ризик ускладнень у хворих з АГ.

Однак в останні роки їхня роль у лікуванні АГ переглядається. Це пов'язано з появою результатів порівняльних досліджень, які показали, що блокатори β-адренорецепторів поступаються блокаторам рецепторів ангіотензину II в запобіганні інсульту (дослідження LIFE, 2002) і сприяють появі нових випадків цукрового діабету серед лікованих ними хворих, особливо при застосуванні в комбінації з тіазидними діуретиками. Рекомендації Європейського товариства гіпертензії і Європейського товариства кардіології (2007) залишають за блокаторами β-адренорецепторів місце серед препаратів першого ряду, однак підкреслюють необхідність уникати їхнього призначення хворим, схильним до розвитку цукрового діабету, і особам з метаболічним синдромом. У хворих з уже наявним цукровим діабетом блокатори β-адренорецепторів також не є препаратами вибору. Це не стосується карведилолу і небівололу — адреноблокаторів з вазодилатаційними властивостями. Ці препарати не підвищують резистентність тканин до інсуліну і не мають діабетогенних властивостей.

Незважаючи на критику на їх адресу, блокатори β-адренорецепторів залишаються важливим компонентом антигіпертензивної терапії. Це зумовлено необхідністю їх призначення при багатьох супутніх захворюваннях, таких як стенокардія, перенесений ІМ, СН, порушення ритму серця, а також тим, що вони не поступаються іншим антигіпертензивним засобам у запобіганні ускладнень ІХС і смертності від серцево-судинних захворювань. Вони є необхідним компонентом лікування хворих з явними ознаками активації САС (тахікардія, високий пульсовий тиск у молодих людей), а також при стрес-індукованій гіпертензії. Слід також враховувати, що практично всі дослідження, присвячені оцінці блокаторів β-адренорецепторів при АГ, були проведені з атенололом. Жоден із сучасних блокаторів β-адренорецепторів (бізопролол, бетаксолол, карведилол, небіволол) не вивчався у пацієнтів з АГ у великих багатоцентрових дослідженнях, тому переносити результати оцінки атенололу на ці препарати немає підстав. Низьку активність атенололу в запобіганні інсульту по-

яснюють недостатньою тривалістю дії (<24 год), а також недостатньою пенетрацією у тканину мозку через гідрофільність препарату.

Виділяють три покоління блокаторів β-адренорецепторів: неселективні (I покоління), β_1-селективні (II покоління) і блокатори β-адренорецепторів з вазодилатаційними властивостями (III покоління) (табл. 1.13). Кожне наступне покоління відрізняється від попереднього появою нових, корисних для клініки властивостей.

Вазодилатаційна дія блокаторів β-адренорецепторів зумовлена або α_1-адреноблокуючою активністю (лабеталол, карведилол), або наявністю β_2-агоністичної активності (целіпролол), або здатністю індукувати утворення NO клітинами ендотелію (небіволол). Карведилол володіє також додатковою прямою вазодилатаційною дією.

Механізм антигіпертензивної дії. Значну увагу при вивченні антигіпертензивної дії блокаторів β-адренорецепторів приділяли їхньому впливу на активність реніну в плазмі крові. Однак не було виявлено чіткої залежності між зниженням АТ і вихідною активністю реніну плазми крові або ступенем її зниження в процесі лікування блокаторами β-адренорецепторів. Зниження активності реніну плазми крові в результаті зменшення його утворення за допомогою блокади β_1-адренорецепторів має більш важливе значення у хворих з переважно гіперреніновою формою АГ. Було показано, що для зниження АТ у хворих з високою активністю реніну плазми крові досить низьких доз пропранололу (160 мг/добу), тоді як при низькореніновій АГ необхідні вищі дози препарату (320–960 мг/добу). Антигіпертензивний ефект в останньому випадку досягається незалежно від впливу на активність реніну плазми крові. Очевидно, зниженням активності РААС повністю пояснити антигіпертензивний ефект блокаторів β-адренорецепторів не можна.

Не одержала повного підтвердження гемодинамічна концепція зниження АТ при блокаді β-адренорецепторів. Відомо, що первинний гемодинамічний ефект блокаторів β-адренорецепторів полягає в зменшенні скоротності міокарда і ЧСС, що в результаті приводить до зменшення ХОК на 15–20% (за винятком піндололу, який має високу внутрішню симпатоміметичну активність). Зниження серцевого викиду супроводжується підвищенням периферичного опору судин у початковий період терапії. Цей ефект пояснюють як підвищенням концентрації катехоламінів у плазмі крові, так і превалюванням α-адренергічного впливу на тонус судин, який супроводжує блокаду β-адренорецепторів. При тривалому застосуванні блокаторів β-адренорецепторів ЗПСО повертається до вихідного або нормального рівня.

Таблиця 1.13

Блокатори β-адренорецепторів

Препарат	Доза, мг/добу	Частота прийому на добу
Кардіоселективні		
Без внутрішньої симпатоміметичної активності		
Атенолол	25–100	2
Бетаксолол	5–40	1
Бізопролол	2,5–20	1
Метопролол	50–200	1–3
Небіволол	5–10	1
З внутрішньою симпатоміметичною активністю		
Ацебутолол	200–1200	1
Целіпролол	200–400	1
Некардіоселективні		
Без внутрішньої симпатоміметичної активності		
Надолол	40–120	1
Пропранолол	40–240	1–3
Тимолол	20–40	
З внутрішньою симпатоміметичною активністю		
Алпренолол	200–800	4
Картеолол	2,5–10	1
Окспренолол	20–160	2–3
Піндолол	10–60	2
З α-блокуючою здатністю		
Карведилол	12,5–50	1–2
Лабеталол	200–1200	2

Антигіпертензивна дія блокаторів β-адренорецепторів не може бути пояснена лише зменшенням ХОК, оскільки він знижується також у тих випадках, коли блокатори β-адренорецепторів не впливають на рівень АТ. Разом з тим виявлена тісна залежність між зниженням АТ і зменшенням периферичного судинного опору. У тих випадках, коли тонус судин, що підвищився після початку терапії блокаторами β-адренорецепторів, не повертається до вихідного рівня, не спостерігають суттєвого зниження АТ.

Антигіпертензивний ефект блокаторів β-адренорецепторів пов'язували з блокадою пресинаптичних β_2-адренорецепторів, стимуляція яких приводить до вивільнення норадреналіну. Встановлено, що рівень норадреналіну в плазмі крові тісно корелює із рівнем ДАТ і вираженістю антигіпер-

тензивного ефекту блокаторів β-адренорецепторів. Проте β_1-селективні блокатори мало впливають на пресинаптичні β_2-адренорецептори, але мають такий же антигіпертензивний ефект, як і неселективні блокатори β-адренорецепторів. Більше того, отримано дані про те, що β_2-селективні блокатори не знижують АТ. Отже, гальмування вивільнення норадреналіну із симпатичних нервових закінчень не є основною ланкою в механізмі дії блокаторів β-адренорецепторів.

Викликає інтерес здатність блокаторів β-адренорецепторів стимулювати синтез простагландинів, що мають судинорозширювальну дію. Блокада β-адренорецепторів підвищує ефективність взаємодії аденілатциклази та цАМФ за допомогою стимуляції утворення простацикліну і підвищення щільності β-адренорецепторів.

Виявлено підвищення рівня передсердного натрійуретичного фактору і зниження вмісту внутрішньоклітинного іонізованого кальцію у гладком'язових клітинах судин при терапії блокаторами β-адренорецепторів, що також має значення в механізмі їх антигіпертензивної дії.

Таким чином, не можна виділити яку-небудь ланку в механізмі зниження АТ під впливом блокаторів β-адренорецепторів. Очевидно, в кожному конкретному випадку превалює той або інший антигіпертензивний механізм. Це залежить від багатьох умов, у тому числі від вихідного стану РААС і САС, гормональних і гемодинамічних факторів.

У пацієнтів з АГ застосування блокаторів β-адренорецепторів має перевагу над іншими антигіпертензивними засобами в наступних випадках:

- молодий і середній вік пацієнта;
- ознаки симпатикотонії (тахікардія, високий пульсовий АТ, гіперкінетичний тип гемодинаміки);
- супутня ІХС (стенокардія та ІМ);
- СН;
- супутня передсердна або шлуночкова екстрасистолія;
- тахікардія;
- гіпертиреоз;
- глаукома;
- мігрень;
- АГ перед хірургічною операцією або після неї.

Антагоністи кальцію. Антагоністи кальцію застосовують для лікування АГ з 1980-х років, хоча й були синтезовані раніше (у 1970-х роках); як і блокатори β-адренорецепторів, вони спочатку розцінювалися як антиішемічні засоби. Зараз антагоністи кальцію належать до найбільш широко застосовуваних антигіпертензивних препаратів в усьому світі. За даними аналізу групи дослідників антигіпертензивних препаратів (BPLTT, 2003) і Staessen (2003) антагоністи кальцію порівняно з плацебо знижують ризик інсульту на 38%, ризик ІХС — 20%, однак підвищують ризик розвитку СН на 21%, хоча це підвищення недостовірне. Порівняно з діуретиками і блокаторами β-адренорецепторів антагоністи кальцію більш ефективно попереджають інсульт (на 8–10%), але менш ефективно — СН (її ризик вищий на 33%, ніж при лікуванні діуретиками і блокаторами β-адренорецепторів). Порівняно з інгібіторами АПФ антагоністи кальцію також більш ефективно попереджають інсульт (на 12%), але менш ефективно — СН.

Антагоністи кальцію представляють неоднорідну за хімічною структурою і фармакокінетичними властивостями групу препаратів із загальним механізмом дії, який полягає в гальмуванні проникнення іонів кальцію в клітину по специфічних повільних кальцієвих каналах (табл. 1.14).

Розрізняють потенціал- і рецепторзалежні кальцієві канали. Головний шлях транспорту Ca^{2+} в клітину лежить через потенціалзалежні кальцієві канали. На їх блокаді заснована терапевтична дія антагоністів кальцію. Ідентифіковано 6 типів кальцієвих каналів: L, T, N, P, Q і R. Клінічне значення встановлене тільки для каналів L-типу (L — від англійського long lasting, що означає «тривалий, довго діючий»). Вони широко представлені в клітинах серцево-судинної системи та інших органів і тканин. Залежно від хімічної структури виділяють чотири основні групи антагоністів кальцію: 1) похідні фенілалкіламіну; 2) похідні бензотіазепіну; 3) похідні дигідропіридину; 4) препарати іншої хімічної структури.

T. Toyo-Oka і W. Nayler у 1996 р. запропонували класифікацію антагоністів кальцію, яка враховує тривалість їхньої дії, їх тканинну селективність, фармакодинамічні і фармакокінетичні особливості. Антагоністи кальцію розділені ними на три групи: препарати першого, другого і третього поколінь (табл. 1.15).

У групу препаратів третього покоління на сьогодні включають також лацидипін, лерканідипін і манідипін, що за тривалістю дії близькі до амлодипіну.

Найвищу вазоселективність мають препарати дигідропіридинової групи. Для верапамілу більш характерна негативна інотропна і хронотропна дія, але у вищих дозах він зумовлює також судинорозширювальний ефект. Дилтіазем, на думку ряду авторів, за вираженістю впливу на судини і міокард займає проміжне положення між ніфедипіном і верапамілом. Інші дослідники вважа-

Таблиця 1.14

Антагоністи кальцію, що застосовуються для лікування АГ

Препарат	Доза, мг/добу	Частота прийому на добу	Примітка
Похідні фенілалкіламіну			
Верапаміл тривалої дії	120–480	1–2	Верапаміл і дилтіазем блокують повільні канали в синоатріальному та AV-вузлах, унаслідок чого можуть викликати брадикардію й AV-блокаду
Похідні бензотіазепіну			
Дилтіазем тривалої дії	120–480	1–2	Верапаміл і дилтіазем блокують повільні канали в синусному та AV-вузлах, унаслідок чого можуть викликати брадикардію й AV-блокаду
Похідні дигідропіридину			
Амлодипін	2,5–10	1	Похідні дигідропіридину мають більш виражений вазодилатаційний ефект, ніж дилтіазем і верапаміл, тому можуть викликати головний біль, почервоніння обличчя, тахікардію, периферичні набряки
Ісрадипін	2,5–10	1–2	
Лацидипін	2–4	1	
Лерканідипін	10–20	1	
Нікардипін тривалої дії	60–120	1	
Нітрендипін	10–20	1–2	
Ніфедипін тривалої дії	20–120	1	
Фелодипін	2,5–10	1	

ють, що дилтіазем за своїми фармакологічними характеристиками близький до верапамілу.

Антагоністи кальцію, що спричиняють негативний хронотропний ефект, подібно блокаторам β-адренорецепторів, мають виражену антиішемічну дію. Вона властива також препаратам третього покоління — амлодипіну і лацидипіну, що не впливають на серцевий ритм і знижують споживання міокардом кисню за рахунок зменшення постнавантаження і поліпшення коронарного кровотоку.

Верапаміл і дилтіазем мають здатність блокувати кальцієві канали водіїв ритму й провідної системи серця. Ця властивість не характерна для

Таблиця 1.15

Класифікація антагоністів кальцію за T. Toyo-Oka і W. Nayler

Група (специфічність)	Перше покоління	Друге покоління		Третє покоління
		ІІА	ІІБ	
Дигідропіридини (артерії > серце)	Ніфедипін	Ніфедипін SR і GITS Нікардипін SR Фелодипін SR	Бенідипін Ісрадипін Манідипін Нікардипін Нівадипін Німодипін Нісолдипін Нітрендипін Фелодипін	Амлодипін Лацидипін* Лерканідипін*
Бензотіазепіни (артерії = серце)	Дилтіазем	Дилтіазем SR		
Фенілалкіламіни (артерії < серце)	Верапаміл	Верапаміл SR		

*Додано авторами.

дигідропіридинових похідних, що пояснюється їхньою дією на різні ділянки L-каналів, а також різною локалізацією місць зв'язування в каналі. Точка прикладання верапамілу, який зумовлює найбільш виражений негативний хронотропний ефект, перебуває всередині каналу, а ніфедипіну — в зовнішній його частині.

Антиаритмічна дія верапамілу і дилтіазему більше виражена, коли ЧСС вища. Це так звана ефективність, що залежить від застосування (use-depended). Вважають, що верапаміл і дилтіазем діють тільки при відкритому L-каналі. Це зумовлено необхідністю досягнення ними ділянок зв'язування, що знаходяться всередині каналу. Чим довше канали перебувають у відкритому стані (наприклад при суправентрикулярних порушеннях ритму), тим ефективніша дія препаратів.

Дигідропіридинові похідні, що мають високу селективність до судин, діють на N-сегменти кальцієвого каналу, які перебувають у початковій його частині. Їх ефективність не залежить від ступеня відкриття кальцієвого каналу. Очевидно, цим можна пояснити відсутність антиаритмічної дії в препаратів групи дигідропіридину.

Механізм антигіпертензивної дії. Антигіпертензивний ефект антагоністів кальцію зумовлений їх прямою або непрямою дією (рис. 1.8).

Пряма дія полягає в блокаді трансмембранного надходження іонів кальцію в клітини через повільні кальцієві канали L-типу, впливі на їх функціональний стан і щільність каналів плазматичних мембран. Зменшуючи надходження Ca^{2+}

у гладком'язові клітини судин, антагоністи кальцію сприяють їх релаксації і зниженню судинного тонусу, а також зменшують перевантаження клітини кальцієм за рахунок попередження активації кальцієвих каналів L-типу вазопресорними агентами: ендотеліном, ангіотензином II, катехоламінами та іншими біологічно активними речовинами.

Рис. 1.8. *Дія антагоністів кальцію на гладкі м'язи і міокард*

Непряма дія антагоністів кальцію пов'язана з їх впливом на гормони та ендотеліальні фактори, що регулюють тонус судин. Встановлено, що антагоністи кальцію поліпшують функцію ендотелію судин, регулюючи виділення ними вазодилататорних (оксид азоту, брадикінін, простациклін Е) і вазоконстрикторних медіаторів (ЕТ-1, ангіотензин II, простагландин $F_{2\alpha}$).

Гемодинамічною основою антигіпертензивної дії антагоністів кальцію є зниження ЗПСО. Вони викликають більш виражений вазодилатаційний ефект у хворих з вихідно підвищеним тонусом судин, знижують АТ тим значніше, чим вищим був його рівень до лікування. Препарати не мають ефекту «першої дози» і рідко знижують АТ нижче нормального рівня.

Антагоністи кальцію зумовлюють переважно артеріолодилатаційну дію, не впливаючи на тонус венозних судин. Цим зумовлена відсутність ортостатичної гіпотензії при їх застосуванні. Існує регіональна чутливість судинного русла до дії цих препаратів. Вони істотно знижують тонус коронарних і периферичних артерій. Менш виражений вплив антагоністи кальцію мають на резистивні судини нирок і практично не впливають на тонус судин шкіри і травного тракту.

Антагоністи кальцію ефективно знижують САТ і ДАТ в умовах спокою і при фізичному навантаженні, однак їх дія на САТ в умовах фізичного навантаження проявляється менш значимо, ніж у спокої. Це характерно, зокрема, для ніфедипіну, а також для верапамілу і дилтіазему, якщо вони застосовуються в низьких дозах. Виявлено залежність антигіпертензивного ефекту від віку пацієнта й АРП: ефективність антагоністів кальцію вища у пацієнтів похилого віку з низькоренін-новою формою АГ.

Вазодилатаційна дія препаратів не супроводжується затримкою рідини в організмі, що пояснюється їхньою здатністю чинити легкий натрійуретичний і діуретичний ефект.

Антагоністи кальцію мають перевагу для лікування АГ у таких випадках:

- середній і похилий вік;
- ізольована систолічна гіпертензія (у пацієнтів похилого віку);
- ГЛШ;
- атеросклероз сонних і коронарних артерій;
- стабільна стенокардія;
- суправентрикулярна тахікардія і екстрасистолія (верапаміл, дилтіазем);
- порушення периферичного кровообігу;
- період вагітності.

Інгібітори АПФ. У клініці використовують чотири способи пригнічення системи ренін — ангіотензин — альдостерон: пригнічення вивільнення реніну за допомогою блокаторів β-адренорецепторів; пряме зниження активності реніну за допомогою аліскірену; зниження активності АПФ за допомогою його інгібіторів; використання конкурентних антагоністів рецепторів ангіотензину II. Інгібітори АПФ — найбільш широко використовувана група препаратів з описаних, а в Україні і деяких інших країнах — і з усіх антигіпертензивних препаратів у цілому (табл. 1.16).

За даними метааналізу BPLTT (2003), інгібітори АПФ порівняно з плацебо знижують ризик розвитку інсульту на 28%, ускладнень ІХС — 22%, СН — 18%. Порівняно з діуретиками або блокаторами β-адренорецепторів інгібітори АПФ не мають істотних відмінностей щодо впливу на ці ускладнення, загальну або серцево-судинну смертність, однак порівняно з антагоністами кальцію вони вірогідно більш ефективно попереджають СН і менш ефективно — інсульт.

Інгібітори АПФ мають добре доведену кардіопротекторну і ренопротекторну дією. Вони рекомендовані для лікування ІХС (хоча не мають антиішемічної дії), тому що в дослідженнях з раміприлом (HOPE) і периндоприлом (EUROPA) установлена їхня здатність знижувати на 20–22% смертність від ІХС і частоту нефатального ІМ. Інгібітори АПФ істотно поліпшують прогноз у пацієнтів із СН. Вони рекомендовані асоціаціями нефрологів, діабетологів і кардіологів до використання у хворих із діабетичною і недіабетичною нефропатією у зв'язку зі

Таблиця 1.16

Інгібітори АПФ, що застосовуються для лікування АГ

Препарат	Доза, мг/добу	Частота прийому на добу	Примітка
Беназеприл	10–40	1–2	Можуть спровокувати гіперкаліємію у пацієнтів з СН або у тих, хто приймає калійзберігаючі діуретики. У хворих, рівень креатиніну в крові яких 220 ммоль/л, дозу інгібіторів АПФ необхідно знизити
Еналаприл	5–40	1–2	
Каптоприл	25–100	2–3	
Квінаприл	10–80	1–2	
Лізиноприл	10–40	1–2	
Моексиприл	7,5–30	1–2	
Периндоприл	5–10	1	
Раміприл	2,5–20	1–2	
Спіраприл	6	1	
Трандолаприл	1–4	1	
Фозіноприл	10–40	1–2	
Цілазаприл	2,5–10	1–2	

здатністю покращувати ниркову гемодинаміку й зменшувати вираженість протеїнурії.

Механізм антигіпертензивної дії. Гальмування перетворення неактивного ангіотензину I в ангіотензин II є основною ланкою в механізмі антигіпертензивної дії інгібіторів АПФ. Вони знижують активність АПФ, зв'язуючись із його активними центрами, що приводить до зменшення перетворення ангіотензину I в ангіотензин II. Порушення утворення останнього супроводжується вазодилатацією і зниженням АТ. На початку лікування інгібіторами АПФ вираженість їх антигіпертензивної дії і зниження концентрації ангіотензину II в плазмі крові залежать від активності РААС: дія препаратів тим сильніша, чим вища її активність. Ця залежність нівелюється через кілька днів або тижнів лікування, тому висока активність РААС не є предиктором ефективності інгібіторів АПФ при тривалій терапії. Разом з тим у хворих з підвищеною активністю РААС і вираженим ефектом «першої дози» лікування інгібіторами АПФ, як правило, дуже ефективне.

Крім основного, існують альтернативні шляхи утворення ангіотензину II за участі хімази, тоніну, катепсину G та інших активних речовин. Інгібітори АПФ не впливають на зазначені механізми. Цей факт, а також те, що в багатьох хворих у процесі терапії інгібіторами АПФ спостерігають подальше зниження АТ, незважаючи на повернення вмісту ангіотензину II до вихідного рівня, свідчить про наявність інших, не пов'язаних із пригніченням АПФ механізмів антигіпертензивної дії цих препаратів. Зменшення розпаду брадикініну, який має вазодилатаційний ефект, — один із них. Існує тісна взаємодія між калікреїн-кініновою системою і РААС. АПФ не тільки сприяє утворенню ангіотензину II, але й, будучи кініназою, викликає руйнування брадикініну.

Характерно, що при цьому концентрація брадикініну в плазмі крові незначно підвищується: основним фактором, що визначає брадикінінзалежні відповіді при лікуванні інгібіторами АПФ, є локальне підвищення продукції кінінів у стінці судини. Брадикінін, стимулюючи брадикінінові рецептори другого типу (БК 2-рецептори), запускає цілий ряд ендотелійзалежних відповідей. Він індукує вивільнення трьох релаксуючих факторів, утворених ендотелієм: оксиду азоту, ендотелійзалежного гіперполяризуючого фактору і простацикліну.

Зменшення секреції альдостерону при лікуванні інгібіторами АПФ пов'язане зі зниженням рівня ангіотензину II. Воно сприяє збільшенню натрійурезу і діурезу, а також зменшенню компенсаторної затримки натрію в нирках у відповідь на вазодилатацію. Тривале застосування інгібіторів АПФ призводить до незначного зниження загального вмісту натрію в організмі.

Зменшення вираженості ендотеліальної дисфункції під впливом інгібіторів АПФ супроводжується поліпшенням релаксації судинної стінки. У дослідженні TREND (1996) встановлено, що інгібітор АПФ квіналаприл у дозі 40 мг 1 раз на добу значно зменшує дисфункцію ендотелію коронарних судин, на 10–20% збільшуючи його відповідь на введення ацетилхоліну в нормотензивних пацієнтів з ІХС.

Гальмування вивільнення ЕТ-1 інгібіторами АПФ за допомогою зниження рівня ангіотензину II викликає безпосереднє поліпшення релаксаційних властивостей судин, а також сприяє зменшенню дисфункції ендотелію.

Основним гемодинамічним механізмом дії інгібіторів АПФ є зниження ЗПСО і системного АТ.

Інгібітори АПФ знижують САТ і ДАТ у стані спокою і при фізичному навантаженні, не впливаючи на ЧСС, оскільки пригнічують контррегуляторні механізми, що активують РААС і САС. У хворих із м'якою й помірною АГ досягти адекватного контролю АТ за допомогою монотерапії інгібіторами АПФ вдається в приблизно 50% випадків. Підвищення ступеня зниження АТ досягається за рахунок обмеження вживання кухонної солі або додаткового призначення діуретиків. Зниження вмісту натрію в організмі стимулює секрецію реніну, підвищуючи тим самим ефективність препаратів.

Зниження інгібіторами АПФ судинного тонусу не супроводжується зміною серцевого викиду. При вихідному порушенні скоротності міокар-

да інгібітори АПФ покращують його інотропну функцію. Зменшення перед- і післянавантаження, зумовлене зниженням АТ і венодилатаційними властивостями інгібіторів АПФ, сприяє таким позитивним гемодинамічним зрушенням, як зниження тиску наповнення ЛШ та тиску у ЛА і правому передсерді.

Інгібітори АПФ відіграють важливу роль в покращанні коронарного резерву, зменшуючи ендотеліальну дисфункцію судин серця і вазоконстрикцію, зумовлену симпатичними впливами.

При зниженні АТ важливе значення має збереження адекватної церебральної перфузії, особливо у хворих похилого віку. Інгібітори АПФ зумовлюють антигіпертензивну дію без порушення мозкової гемодинаміки. Навіть при їх призначенні хворим з низьким рівнем АТ (лікування СН) погіршення мозкового кровотоку, як правило, не спостерігали. Це пов'язано з тим, що інгібітори АПФ зрушують нижню межу його ауторегуляції до нижчого рівня АТ. У ході експерименту відмічено швидке зниження нижньої границі ауторегуляції церебральної гемодинаміки за допомогою інгібіторів АПФ на 20–30 мм рт. ст. без погіршення перфузії мозку.

Інгібітори АПФ поліпшують ниркову гемодинаміку, що пов'язано з їх здатністю зумовлювати дилатаційний ефект переважно на еферентні (постгломерулярні) ниркові артеріоли. У випадках, коли швидкість клубочкової фільтрації значною мірою залежить від тонусу еферентних артеріол нирок, як це спостерігається при двобічному стенозі ниркових артерій, стенозі артерії єдиної нирки, вираженій дегідратації, тяжкій застійній СН, застосування інгібіторів АПФ протипоказане, оскільки може спровокувати неконтрольоване зниження ниркової перфузії і розвиток ГНН.

Призначення інгібіторів АПФ має перевагу в таких ситуаціях:

- супутня СН;
- безсимптомне порушення функції ЛШ;
- нефропатія (діабетична і недіабетична);
- ГЛШ;
- перенесений ІМ;
- атеросклероз сонних артерій;
- протеїнурія, мікроальбумінурія;
- фібриляція передсердь;
- метаболічний синдром.

Блокатори рецепторів ангіотензину II. Ця група антигіпертензивних препаратів використовується в клініці з 1994 р., однак вона відразу зайняла своє місце в лікуванні АГ серед препаратів першого ряду. Накопичені за цей час дані багатоцентрових рандомізованих досліджень показують, що ефективність блокаторів рецепторів ангіотензину II з точки зору зниження АТ, зниження частоти ІМ, загальної серцево-судинної смертності така ж, як у діуретиків і блокаторів β-адренорецепторів, однак вони ефективніше знижують ризик інсульту (21–24%) і СН (16%). Блокатори рецепторів ангіотензину II так само ефективні в попередженні ускладнень ІХС, як інгібітори АПФ, хоча останні, як показав метарегресійний аналіз BPLTT (2007), мають додатковий сприятливий вплив на ризик розвитку ІМ, який не залежить від зниження АТ. Перевагою блокаторів рецепторів ангіотензину II є їх більш виражена церебропротекторна і добре доведена ренопротекторна дія.

Шляхи утворення ангіотензину II. Відповідно до класичних уявлень, основний ефекторний гормон РААС ангіотензин II утворюється в системному кровотоці в результаті каскаду біохімічних реакцій.

Результати досліджень двох останніх десятиліть свідчать, що ангіотензин II утворюється не тільки в системному кровотоці, але й у різних тканинах, де виявлені всі компоненти РААС (ангіотензиноген, ренін, АПФ, рецептори ангіотензину), а також експресія генів реніну й ангіотензину II. Значення тканинної системи зумовлене її провідною роллю в патогенетичних механізмах розвитку захворювань серцево-судинної системи на органному рівні.

Відповідно до концепції про двокомпонентність РААС циркулюючій ланці відводять головну роль у її короткочасних фізіологічних ефектах. Тканинна ланка РААС забезпечує довгострокову дію на функцію і структуру органів.

Вазоконстрикція і вивільнення альдостерону у відповідь на стимуляцію ангіотензином є негайними реакціями, що виникають протягом секунд, відповідно до їхньої фізіологічної ролі, яка полягає в підтримці кровообігу після крововтрати, дегідратації або ортостатичної гіпотензії. Інші ефекти — гіпертрофія міокарда, СН розвиваються протягом тривалого часу. Для патогенезу хронічних захворювань серцево-судинної системи повільні відповіді, які виконуються на тканинному рівні, важливіші, ніж швидкі, що реалізуються системною ланкою РААС.

Рецептори ангіотензину II. Основні ефекти ангіотензину II здійснюються через його взаємодію зі специфічними клітинними рецепторами. На сьогодні виділено кілька типів і підтипів ангіотензинових рецепторів: AT_1, AT_2, AT_3 і AT_4. У людини виявлені тільки AT_1- і AT_2-рецептори (табл. 1.17).

Відомо, що всі серцево-судинні, а також екстракардіальні ефекти ангіотензину II опосередковуються переважно через AT_1-рецептори.

Таблиця 1.17

Функції рецепторів ангіотензину II

AT_1-рецептори	AT_2-рецептори
Вазоконстрикція Стимуляція синтезу і вивільнення альдостерону Реабсорбція натрію в проксимальних канальцях нирок Гіпертрофія міокарда Проліферація гладком'язових клітин Підвищення периферичної активності норадреналіну Підвищення центральної симпатоміметичної активності Стимуляція вивільнення вазопресину Зниження ниркового кровотоку Пригнічення синтезу реніну за принципом негативного зворотного зв'язку	Стимуляція апоптозу Антипроліферативна дія Ембріональна диференціація і розвиток тканин Ріст ендотеліальних клітин Вазодилатація

AT_1-рецептори виявлені в тканинах серця, печінки, мозку, нирок, надниркової залози, матки, ендотеліальних і гладком'язових клітинах, фібробластах, макрофагах, периферичних симпатичних нервах, у провідній системі серця.

Про AT_2-рецептори відомо значно менше, ніж про рецептори AT_1-типу. В організмі дорослої людини AT_2-рецептори у високих концентраціях виявлені в мозковому шарі надниркової залози, матці і яєчниках, а також у судинному ендотелії, серці і різних ділянках мозку. У тканинах ембріона AT_2-рецепторів представлені значно ширше, ніж у тканинах дорослого організму, і є в них переважаючими. Незабаром після народження AT_2-рецептор «вимикається» і активується при певних патологічних станах, таких як ішемія міокарда, СН, ушкодження судин. Те, що AT_2-рецептори найбільш широко представлені в тканинах плода і їх концентрація різко знижується в перші ж тижні після народження, свідчить про їх роль у процесах, пов'язаних із клітинним ростом, диференціацією і розвитком.

Вважають, що AT_2-рецептори опосередковують апоптоз — запрограмовану загибель клітини, яка є закономірним наслідком процесів її диференціації і розвитку. Завдяки цьому стимуляція AT_2-рецепторів зумовлює антипроліферативну дію.

AT_2-рецептори вважають фізіологічною противагою AT_1-рецепторам. Очевидно, вони контролюють надмірний ріст, опосередкований через AT_1-рецептори або інші фактори росту, а також урівноважують вазоконстрикторний ефект стимуляції AT_1-рецепторів.

Механізм антигіпертензивної дії. Ефекти антагоністів ангіотензину II зумовлені їх здатністю зв'язуватися зі специфічними рецепторами останнього. Блокада AT_1-рецепторів антагоністами ангіотензину II призводить до пригнічення його основних фізіологічних ефектів — вазоконстрикції, синтезу альдостерону, вивільнення катехоламінів з надниркової залози і пресинаптичних мембран, виділення вазопресину, а також до вповільнення гіпертрофічних і проліферативних процесів в стінці судин і міокарді.

Основним гемодинамічним ефектом блокаторів AT_1-рецепторів є вазодилатація і, отже, зниження рівня АТ. Антигіпертензивна ефективність препаратів залежить від вихідної активності РААС: у хворих з високою активністю реніну вони діють сильніше.

Усі блокатори AT_1-рецепторів зумовлюють тривалу антигіпертензивну дію, що триває протягом 24 год. Вона проявляється через 2–4 тиж терапії і підсилюється до 6–8-го тижня лікування. Більшість препаратів викликають дозозалежне зниження АТ. Вони не порушують його нормальний добовий ритм. Наявні клінічні спостереження свідчать про те, що при тривалому застосуванні блокаторів ангіотензинових рецепторів (протягом $\geqslant$2 років) не відбувається звикання до їх дії. Скасування лікування не призводить до «рикошетного» підвищення АТ. Блокатори AT_1-рецепторів не знижують рівень АТ, якщо він перебуває в межах нормальних значень (табл. 1.18).

Таблиця 1.18

Блокатори рецепторів ангіотензину II

Препарат	Доза, мг/добу	Частота прийому на добу
Вальзартан	80–320	1
Епрозартан	400–800	1
Ірбесартан	150–300	1
Кандесартан	8–32	1
Лозартан	50–100	1
Ольмезартан	20–40	1
Тельмізартан	20–80	1

При порівнянні з антигіпертензивними препаратами інших класів виявлено, що блокатори AT_1-рецепторів, спричиняючи аналогічний антигіпертензивний ефект, викликають менше побічних явищ і краще переносяться хворими.

Відмінна риса нового класу антигіпертензивних препаратів полягає в хорошій, порівняно із плацебо, переносимості. Побічні ефекти при їх прийомі спостерігаються значно рідше, ніж при використанні інгібіторів АПФ. На відміну

від останніх, застосування блокаторів ангіотензину II не супроводжується накопиченням брадикініну і появою зумовленого цим кашлю. Значно рідше розвивається також ангіоневротичний набряк.

Подібно інгібіторам АПФ ці засоби можуть викликати досить швидке зниження АТ при ренінзалежних формах АГ. У хворих з двобічним звуженням ниркових артерій можливе погіршення функції нирок. У пацієнтів з ХНН існує ризик розвитку гіперкаліємії у зв'язку з пригніченням вивільнення альдостерону в процесі лікування. Застосування блокаторів AT_1-рецепторів у період вагітності протипоказане через високий ризик порушень розвитку плода і його загибелі.

Незважаючи на вищезгадані небажані ефекти, блокатори AT_1-рецепторів вважаються найбільш добре переносимою хворими групою антигіпертензивних препаратів з найнижчою частотою розвитку побічних реакцій.

Перевагу для лікування АГ їм слід віддавати в наступних клінічних ситуаціях:

- СН;
- перенесений ІМ;
- діабетична нефропатія;
- протеїнурія, мікроальбумінурія;
- ГЛШ;
- фібриляція передсердь;
- метаболічний синдром;
- непереносимість інгібіторів АПФ.

На даний час іде пошук нових напрямків в лікуванні АГ. Прямі інгібітори реніну — перший серед нових класів антигіпертензивних препаратів, який показав свою ефективність у доклінічних та клінічних дослідженнях, аліскірен — перший представник цього класу, який успішно пройшов всі стадії випробувань і отримав реєстрацію для клінічного застосування в США та країнах Європи, зокрема в Україні.

Механізм дії аліскірену полягає в пригніченні активності реніну, а також прореніну, який, згідно із сучасними уявленнями, бере участь у перетворенні ангіотензиногену в ангіотензин I. Крім того, ефект цього препарату виявляється за рахунок зв'язування рецепторів реніну на клітинній мембрані. Відомо, що активність реніну плазми крові вірогідно впливає на ризик розвитку серцево-судинних захворювань, зокрема ІМ. Тому важливо не тільки блокувати його ефекти, але й контролювати активність. Аліскірен знижує активність реніну і, тим самим, може знижувати ризик виникнення тяжких серцево-судинних ускладнень. На вивчення цього факту спрямована великомасштабна програма клінічних досліджень ASPIRE HIGHER з включенням більше ніж 35 000 пацієнтів. Результати вже завершених досліджень цієї програми (AVOID, ALOFT, ALLAY, AGELESS) демонструють високу клінічну ефективність аліскірену щодо лікування АГ, а також його кардіо- та нефропротекторних властивостей.

ГІПЕРТЕНЗИВНІ КРИЗИ

Гіпертензивний криз — *це раптове значне підвищення АТ, що майже завжди супроводжується появою або посиленням порушень із боку органів-мішеней або вегетативної нервової системи.*

Критеріями гіпертензивного кризу є:

- раптовий початок;
- значне підвищення АТ;
- поява або посилення симптомів з боку органів-мішеней.

Рівень АТ під час кризу набагато вищий, ніж зазвичай у цього хворого, однак у різних пацієнтів він може значно відрізнятися. Так, для дитини з гострим гломерулонефритом кризом є навіть порівняно невелике — до 160/100 мм рт. ст. підвищення АТ. Для пацієнта похилого віку з розшаровуючою аневризмою аорти такий тиск також небезпечний, він вимагає негайного зниження і розцінюється як криз. У той же час вищий рівень АТ, наприклад 220/120 мм рт. ст., у хворого зі стабільною тяжкою гіпертензією може не супроводжуватися істотним погіршенням стану, пацієнт потребує тільки звичайного планового прийому антигіпертензивних препаратів. Отже, рівень АТ не визначає в цілому поняття кризу. Виключення слід зробити тільки при дуже високому АТ (САТ ⩾240 мм рт. ст., ДАТ ⩾140 мм рт. ст.), навіть якщо симптоми з боку органів-мішеней відсутні. Такий рівень АТ у будь-якого хворого може перевищити можливості ауторегуляції мозкового кровотоку або скорочувальної здатності міокарда і призвести до розвитку гострої гіпертензивної енцефалопатії, СН або інших ускладнень.

Класифікація. Залежно від наявності або відсутності ураження органів-мішеней і необхідності термінового зниження АТ, гіпертензивні кризи можна розділити на такі дві категорії:

- ускладнені — характеризуються гострим або прогресуючим ураженням органів-мішеней, становлять пряму загрозу для життя хворого, вимагають негайного, протягом 1 год, зниження АТ;
- неускладнені — без ознак гострого або прогресуючоого ураження органів-мішеней, становлять потенційну загрозу для життя хворого, вимагають швидкого, протягом декількох годин, зниження АТ (табл. 1.19).

Таблиця 1.19

Класифікація гіпертензивних кризів

Ускладнені гіпертензивні кризи: характер ускладнення	Неускладнені гіпертензивні кризи
ІМ Інсульт Гостра разшаровуюча аневризма аорти Гостра недостатність ЛШ Нестабільна стенокардія Аритмії (пароксизми тахікардії, миготливої тахіаритмії, шлуночкова екстрасистолія високих градацій) Транзиторна ішемічна атака Еклампсія Гостра гіпертензивна енцефалопатія Кровотеча ГНН	Церебральний неускладнений криз Гіпоталамічний пароксизм (діенцефально-вегетативний криз) Кардіальний неускладнений криз Підвищення САТ до 240 мм рт. ст. або ДАТ до 140 мм рт. ст. Значне підвищення АТ у ранній післяопераційний період

Ускладнені гіпертензивні кризи. Перебіг характеризується клінічними ознаками гострого або прогресуючого ураження органів-мішеней. Такі кризи завжди супроводжуються появою або посиленням симптомів з боку органів-мішеней. Вони загрожують життю хворого і вимагають зниження тиску в проміжок часу від кількох хвилин до 1 год (схема 1.2). Лікування здійснюється в умовах палати інтенсивної терапії із застосуванням парентерального введення антигіпертензивних препаратів. До цієї категорії слід віднести також випадки значного підвищення АТ, коли загроза життю виникає не через ураження органів-мішеней, а через кровотечу, нерідко в післяопераційний період.

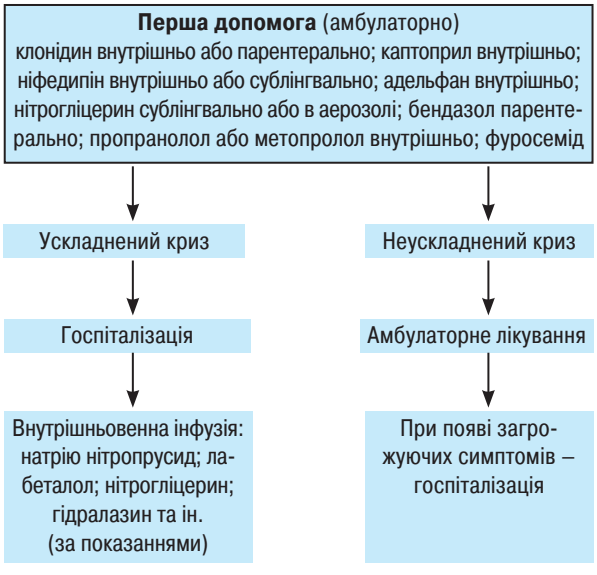


Схема 1.2. *Тактика лікаря при гіпертензивних кризах*

Неускладнені гіпертензивні кризи. Неускладнений криз характеризується відсутністю клінічних ознак гострого або прогресуючого ураження органів, проте при несвоєчасному наданні допомоги хворому може набувати несприятливого перебігу з розвитком ускладнень і навіть з летальним кінцем. Такі кризи супроводжуються, як правило, появою або посиленням симптомів з боку органів-мішеней (інтенсивний головний біль, біль у ділянці серця, екстрасистолія) або вегетативної нервової системи (вегетативно-судинні розлади, тремтіння, часте сечовипускання).

На підставі клінічних особливостей виділяють церебральні і кардіальні неускладнені кризи. Гіпоталамічні пароксизми (за старою термінологією — діенцефально-вегетативні кризи) розглядаються як прояв церебрального кризу. Підвищення САТ до 240 мм рт. ст. або ДАТ до 140 мм рт. ст. слід також розцінювати як гіпертензивний криз незалежно від того, розвинулися симптоми з боку органів-мішеней або ще немає: при середньому рівні АТ, що перевищує 150–180 мм рт. ст., ауторегуляторні механізми, що забезпечують сталість мозкового кровотоку, стають неспроможними, що призводить до розвитку гострої гіпертензивної енцефалопатії або крововиливу. Загрозливим є також значне підвищення АТ у ранній післяопераційний період через ризик кровотечі.

Усі ці клінічні прояви вимагають зниження АТ протягом декількох годин, госпіталізація необов'язкова. Лікування здійснюється шляхом перорального прийому антигіпертензивних препаратів або за допомогою внутрішньом'язових ін'єкцій.

Терміном «гіпертензивна енцефалопатія» позначають клінічний синдром, що характеризується прогресуючими розладами функції мозку внаслідок значного підвищення АТ під впливом будь-якої причини. Він являє собою вкрай тяжкий прояв порушення ауторегуляції мозкового кровотоку. Гіпертензивну енцефалопатію з вираженими клінічними ознаками — сплутаністю свідомості, судомами, вогнищевими неврологічними ознаками виявляють рідко, однак її елементи у вигляді інтенсивного головного болю, нудоти, блювання, порушень зору характерні для будь-якого церебрального кризу.

Лікування. При ускладненому гіпертензивному кризі хворого госпіталізують у палату інтенсивної терапії і негайно приступають до інтенсивної терапії (табл. 1.20).

З урахуванням того, що ринок в Україні безупинно поповнюється новими лікарськими засо-

Таблиця 1.20

Лікування при гіпертензивних кризах в залежності від клінічних проявів

Характер кризу	Лікування	Препарати, що протипоказані для застосування
Гіпертензивна енцефалопатія	Внутрішньовенна інфузія: натрію нітропрусид, лабеталол, німодипін, нікардипін, триметафану камзилат, фуросемід, магнію сульфат, азаметонію бромід, амінофілін Внутрішньо: будь-які антигіпертензивні препарати, крім центральних адренергічних і блокаторів β-адренорецепторів	Препарати, що зумовлюють центральну депресивну дію (клонідин, метилдопа, резерпін) Блокатори β-адренорецепторів без α-блокуючих властивостей (погіршують мозковий кровообіг)
Інсульт	Внутрішньовенна інфузія: натрію нітропрусид, еналаприлат, лабеталол, німодипін (субарахноїдальний крововилив), триметафану камзилат, азаметонію бромід Внутрішньо: каптоприл, нікардипін	Препарати, що різко і тривало знижують АТ або спричиняють центральну депресивну дію (блокатори β-адренорецепторів, клонідин, метилдопа, резерпін, гідралазин, ніфедипін)
Гострий коронарний синдром	Внутрішньовенна інфузія: нітрогліцерин, натрію нітропрусид, триметафану камзилат, лабеталол, пропранолол Внутрішньо: нітрати, блокатори β-адренорецепторів, інгібітори АПФ	Препарати, що викликають тахікардію (гідралазин, міноксидил, ніфедипін, празозин)
Розшаровуюча аневризма аорти	Блокатори β-адренорецепторів, натрію нітропрусид + блокатор β-адренорецепторів, триметафану камзилат + блокатор β-адренорецепторів, еналаприлат	Вазодилататори (гідралазин, міноксидил, дигідропіридинові антагоністи кальцію, празозин)
Еклампсія	Сульфат магнію, лабеталол, антагоністи іонів кальцію, діазепам	Інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II, триметафан камзилат, діуретики, натрію нітропрусид
Гіперкатехоламінемія (феохромоцитома, відміна клонідину)	Внутрішньовенна інфузія: фентоламін, лабеталол, натрію нітропрусид, троподифен Внутрішньо: празозин, можна разом із блокатором β-адренорецепторів	Блокатори β-адренорецепторів (можна призначати тільки в комбінації з блокаторами α-адренорецепторів)

бами (табл. 1.21), наведені практично всі сучасні препарати, навіть ще не зареєстровані в країні, які рекомендують для лікування АГ в екстрених ситуаціях. Однак через дефіцит лікарських засобів згаданої групи в таблицю включені також препарати, які вже виходять із вжитку: триметафану камзилат, клонідин, азаметонію бромід, бендазол.

Ніфедипін у деяких хворих може викликати інтенсивний головний біль, а також неконтрольовану АГ (особливо поєднано з магнію сульфатом), тому його застосування слід обмежити випадками, коли хворі добре реагували на цей препарат раніше (під час планового лікування). Перевагу слід віддавати препаратам короткочасної дії (натрію нітропрусид, нітрогліцерин, триметафану камзилат), оскільки вони дають керований антигіпертензивний ефект. Препарати тривалої дії небезпечні можливим розвитком некерованої гіпотензії. Різке зниження АТ підвищує ризик ускладнень: зменшення мозкового кровообігу (аж до розвитку коми), коронарного кровообігу (напади стенокардії, аритмія, іноді ІМ). Особливо високий ризик ускладнень при раптовому зниженні АТ у хворих похилого віку з вираженим атеросклерозом судин головного мозку.

На першому етапі лікування метою є часткове зниження АТ до безпечного рівня — не обов'язково до нормального. Найчастіше АТ знижують на 20–25%, зазвичай не нижче 160/100 мм рт. ст. У хворих з розшаровуючою аневризмою аорти або гострою лівошлуночковою недостатністю зниження АТ може бути більш агресивним. Хворим із цереброваскулярними порушеннями знижувати АТ слід особливо повільно, при ретельному моніторуванні неврологічного статусу (табл. 1.22).

У випадку розвитку неускладненого кризу, як правило, немає необхідності у внутрішньовенному введенні препаратів. Призначають перорально препарати зі швидкою антигіпертензивною дією або внутрішньом'язові ін'єкції. Ефективне застосування клонідину,

Таблиця 1.21

Парентеральна терапія при ускладнених гіпертензивних кризах

Препарат	Спосіб введення дози	Початок дії	Тривалість дії	Примітки
Вазодилататори				
Натрію нітропрусид	Внутрішньовенно крапельно 0,25–10 мкг/кг/хв (50–100 мг у 50–500 мл 5% глюкози)	Негайно	1–3 хв	Придатний для негайного зниження АТ при кризі будь-якого типу. Вводити лише за допомогою спеціального дозатора при моніторуванні АТ
Нітрогліцерин	Внутрішньовенно крапельно 50–200 мкг/хв	2–5 хв	5–10 хв	Особливо ефективний при ГСН, ІМ
Нікардипін	Внутрішньовенно крапельно 5–15 мг/год	5–10 хв	Від 15 хв до 12 год (при тривалій інфузії)	Ефективний при більшості кризів. Не вводити пацієнтам з СН, пацієнтам з ІХС — обережно
Верапаміл	Внутрішньовенно 5–10 мг, можна продовжити внутрішньовенно крапельно 3–25 мг/год	Через 1–5 хв	30–60 хв	Протипоказаний хворим з СН і тим, хто приймає блокатори β-адренорецепторів
Еналаприлат	Внутрішньовенно 1,25–5 мг	15–30 хв	6–12 год	Ефективний при гострій недостатності ЛШ
Німодипін	Внутрішньовенно крапельно 15 мкг/кг/год, далі 30 мг/кг/год	10–20 хв	2–4 год	При субарахноїдальних крововиливах
Антиадренергічні препарати				
Лабеталол	Внутрішньовенно болюсно 20–80 мг зі швидкістю 2 мг/хв або внутрішньовенна інфузія — 50–300 мг	Через 5–10 хв	4–8 год	Ефективний при більшості кризів. Протипоказаний хворим з СН
Пропранолол	Внутрішньовенно крапельно 2–5 мг зі швидкістю 1,1 мг/хв	10–20 хв	2–4 год	Переважно при розшаровуючій аневризмі аорти і коронарному синдромі
Есмолол	Внутрішньовенно крапельно 250–500 мкг/кг/хв протягом 1 хв, далі 50–100 мкг/кг за 4 хв	Через 1–2 хв	10–20 хв	Є препаратом вибору при розшаровуючій аневризмі аорти та післяопераційній гіпертензії
Триметафану камзилат	Внутрішньовенно крапельно 1–4 мг/хв (1 мл 0,05–0,1% розчину в 250 мл 5% розчину глюкози або ізотонічного розчину NaCl)	Негайно	1–3 хв	При кризах з набряком легень або мозку, розшаровуючій аневризмі аорти
Клонідин	Внутрішньовенно 0,5–1,0 мл або внутрішньом'язово 0,5–2,0 мл 0,01% розчину	Через 5–15 хв	2–6 год	Небажано при мозковому інсульті
Фентоламін	Внутрішньовенно або внутрішньом'язово 5–15 мг (1–3 мл 0,5% розчину)	Через 1–2 хв	3–10 хв	Переважно при феохромоцитомі, синдромі відміни клонідину
Інші препарати				
Фуросемід	Внутрішньовенно болюсно 40–200 мг	Через 5–30 хв	6–8 год	Переважно при гіпертензивних кризах з ГСН або нирковою недостатністю
Магнію сульфат	Внутрішньовенно болюсно 5–20 мл 25% розчину	Через 30–40 хв	3–4 год	При судомах, еклампсії у вагітних

Таблиця 1.22

Препарати, що застосовуються при неускладнених гіпертензивних кризах

Препарати	Дози і спосіб введення	Початок дії	Побічні ефекти
Клонідин	0,075–0,15 мг внутрішньо або 0,01% 0,5–2 мл внутрішньом'язово або внутрішньовенно	Через 10–60 хв Через 15–30 хв	Сухість у роті, сонливість Протипоказаний хворим з AV-блокадою, брадикардією
Ніфедипін	5–10 мг внутрішньо або сублінгвально	Через 5 хв	Головний біль, тахікардія, почервоніння, стенокардія
Каптоприл	12,5–25 мг внутрішньо або сублінгвально	Через 30 хв	Гіпотензія у хворих з ренінзалежною гіпертензією
Празозин	0,5–2 мг внутрішньо	Через 30–60 хв	Ортостатична гіпотензія, тахікардія
Лабеталол	200–4000 мг внутрішньо	Через 30–60 хв	Ортостатична гіпотензія, бронхоконстрикція
Пропранолол	20–80 мг внутрішньо	Через 30–60 хв	Брадикардія, бронхоконстрикція
Метопролол	25–50 мг внутрішньо	Через 30–60 хв	Ті ж
Бендазол	1% 3–5 мл внутрішньовенно або 4–8 мл внутрішньом'язово	Через 10–30 хв	Більш ефективний у комбінації з іншими антигіпертензивними засобами
Пророксан	1% 2–3 мл внутрішньом'язово	Через 15–30 хв	Ортостатична гіпотензія
Діазепам	0,5% 1–2 мл внутрішньом'язово	Через 15–30 хв	Запаморочення, сонливість
Дроперидол	0,25% 1 мл внутрішньом'язово або внутрішньовенно	Через 10–30 хв	Екстрапірамідні порушення

який не викликає тахікардії, не збільшує серцевий викид, тому його можна рекомендувати при стенокардії, крім того, цей препарат може бути призначений хворим з нирковою недостатністю. Ефект настає через 5–15 хв після парентерального введення й через 30–60 хв після перорального прийому. Препарат протипоказаний хворим із проявами кризу з боку ЦНС: седативний ефект може затруднювати об'єктивну оцінку неврологічного статусу. Клонідин не слід рекомендувати хворим з порушенням серцевої провідності, особливо тим, хто приймає серцеві глікозиди.

Застосовують також ніфедипін, який має властивість знижувати ЗПСО, збільшувати серцевий викид і нирковий кровотік. Зниження АТ спостерігається вже через 15–30 хв після його прийому, антигіпертензивний ефект зберігається протягом 4–6 год. Капсулу ніфедипіну слід розжувати і вміст проковтнути. Зазвичай досить 5–10 мг ніфедипіну. При відсутності ефекту через 30–60 хв прийом повторюють. Слід зазначити, що Об'єднаний національний комітет США по високому АТ вважає недоцільним застосування ніфедипіну під час кризу, щоб уникнути небезпеки розвитку мозкової або коронарної ішемії, оскільки швидкість і ступінь зниження АТ при сублінгвальному прийомі препарату важко контролювати. Інгібітор АПФ каптоприл знижує АТ уже через 30–40 хв після прийому завдяки швидкій абсорбції в шлунку. Перевагою препарату є його здатність зсовувати криву ауторегуляції мозкового кровотоку вліво, в результаті чого мозковий кровотік не погіршується, незважаючи на зниження АТ. Зрідка каптоприл викликає надмірну гіпотензію, особливо у хворих з гіповолемією, нирковою недостатністю або реноваскулярною гіпертензією.

Ефективні комбінації з 2–3 препаратів (наприклад ніфедипін + метопролол або ніфедипін + каптоприл) (див. табл. 1.20).

У 80–90-ті роки XX ст. одним з найбільш широко застосовуваних у нашій країні препаратів для купірування кризів був бендазол. Дотепер його використовують лікарі швидкої допомоги і

терапевтичних стаціонарів. Ефективність бендазолу не слід переоцінювати. За здатністю знижувати АТ він поступається клонідину, ніфедипіну, каптоприлу, петльовим діуретикам, а також має суттєвий недолік, який полягає в неможливості прийому внутрішньо.

Для профілактики гіпертензивних кризів вирішальне значення має регулярна терапія хронічної АГ. Лікування поліпшує перебіг захворювання і знижує частоту ускладнень. Виявлення вторинних форм АГ на початку захворювання і диференційований підхід до їх лікування також є обов'язковою умовою попередження кризів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. (2003) Гипертонические кризы: существуют ли реальные противоречия в классификации и лечении? Сердце, 2(3): 116–127.
2. Коваленко В.Н., Свищенко Е.П. и др. (2005) Лечение артериальной гипертензии в особых клинических ситуациях. Каменец-Подольский, 501 с.
3. Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) (2004) Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», Москва.
4. Кушаковский М.С. (1995) Гипертоническая болезнь. СОТИС, Санкт-Петербург, 311 с.
5. Ланг Г.Ф. (1950) Гипертоническая болезнь. Медгиз, Ленинград, 496 с.
6. Рогоза А.Н. (2004) Суточное мониторирование артериального давления (по материалам методических рекомендаций ESH 2003). Функциональная диагностика, 4: 29–44.
7. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. (2002) Гипертоническая болезнь: вторичные гипертензии. Либідь, Киев, 504 с.
8. Свіщенко Є.П., Багрій А.Є., Коваленко В.М. та ін. (Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів) (2004) Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії (3-тє вид., випр. і доп.). Інститут кардіології АМН України, Київ, 86 с.
9. Чазова И.Е., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. (2004) Основные положения проекта второго пересмотра рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 4: 90–98.
10. Чазов Е.И., Чазова И.Е. (ред.) (2005) Руководство по артериальной гипертонии. Media Medica, Москва, 784 с.
11. Assmann G., Schulte H. (1988) The Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. Am. Heart J., 116(6 Pt 2): 1713–1724.
12. Benetos A., Zureik M., Morcet J. et al. (2000) A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. J. Am. Coll. Cardiol., 35(3): 673–680.
13. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al.; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee (2003) Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension, 42(6): 1206–1252.
14. Devereux R.B., Wachtell K., Gerdts E. et al. (2004) Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. JAMA, 292(19): 2350–2356.
15. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology Guidelines Committee (2003) 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J. Hypertens., 21(6): 1011–1053.
16. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts); Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. et al. (2007) European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Eur. Heart J., 28(19): 2375–2414.
17. Hansen T.W., Jeppesen J., Rasmussen S. et al. (2006) Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study. Am. J. Hypertens., 19(3): 243–250.
18. Kannel W.B. (1996) Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. JAMA, 275(20): 1571–1576.
19. Kannel W.B. (2000) Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. Am. J. Hypertens., 13(1 Pt 2): 3S–10S.
20. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. (2005) Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet, 365(9455): 217–223.
21. Kizer J.R., Bella J.N., Palmieri V. et al. (2006) Left atrial diameter as an independent predictor of first clinical cardiovascular events in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study (SHS). Am. Heart J., 151(2): 412–418.
22. Levey A.S., Eckardt K.U., Tsukamoto Y. et al. (2005) Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int., 67(6): 2089–2100.
23. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al.; Prospective Studies Collaboration (2002) Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet, 360(9349): 1903–1913.
24. Mancia G., Grassi G. (2007) European, American and British Guidelines: similarities and differences. In: Black HR, Elliott W.J., editors. Hypertension. A companion to Braunwald's Heart diseases. Saunders-Elsevier., 571–574.
25. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al.; The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) (2007) 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur. Heart J., 28(12): 1462–1536.
26. Muiesan M.L., Salvetti M., Monteduro C. et al. (2004) Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. Hypertension, 43(4): 731–738.
27. Neal B., MacMahon S., Chapman N.; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (2000) Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet, 356(9246): 1955–1964.
28. Ohkubo T., Hozawa A., Yamaguchi J. et al. (2002) Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. J. Hypertens., 20(11): 2183–2189.
29. Thomas F., Rudnichi A., Bacri A.M. et al. (2001) Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. Hypertension, 37(5): 1256–1261.
30. Turnbull F.; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (2003) Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. Lancet, 362(9395): 1527–1535.
31. Turnbull F., Neal B., Algert C. et al.; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (2005) Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Arch. Intern. Med., 165(12): 1410–1419.
32. Vasan R.S., Beiser A., Seshadri S. et al. (2002) Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. JAMA, 287(8): 1003–1010.
33. Vasan R.S., Larson M.G., Leip E.P. et al. (2001) Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. Lancet, 358(9294): 1682–1686.
34. Vermeer S.E., Koudstaal P.J., Oudkerk M. et al. (2002) Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. Stroke, 33(1): 21–25.
35. Willum-Hansen T., Staessen J.A., Torp-Pedersen C. et al. (2006) Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. Circulation, 113(5): 664–670.

ГЛАВА 2 ■ СИМПТОМАТИЧНІ ФОРМИ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Ю.М. Сіренко

ВСТУП 469
РЕНОПАРЕНХІМАТОЗНА АГ 470
Визначення
Епідеміологія
Етіологія і патогенез
Патогенетичні аспекти ренопаренхіматозної АГ, роль РААС
Класифікація
Клінічна картина
Діагностика
Лікування
ЛІТЕРАТУРА.....484
РЕНОВАСКУЛЯРНА АГ 484
Визначення
Епідеміологія
Патогенез
Клінічні форми реноваскулярної АГ
Атеросклероз
Фібромускулярна дисплазія
Неспецифічний аортоартеріїт
Діагностика
Диференційна діагностика
Лікування
ЛІТЕРАТУРА.....494
СИМПТОМАТИЧНІ АГ ЕНДОКРИННОГО ПОХОДЖЕННЯ 495
Визначення
Епідеміологія
Класифікація
Висновок
ЛІТЕРАТУРА.....506

ВСТУП

Термін «вторинна гіпертензія» прийнятий ВООЗ (1978) для визначення АГ, причину якої можна виявити. Він відповідає поширеному в нашій країні терміну «симптоматична АГ».

АГ — найпоширеніше хронічне захворювання у світі і значною мірою визначає високу смертність та інвалідність від серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань. Приблизно кожний третій дорослий страждає від цього захворювання. У 2007 р. в Україні офіційно зареєстровано >11 млн хворих з АГ, що становить >30% дорослого населення країни. Близько 5% усіх хворих з АГ мають певні форми вторинних АГ, при яких за допомогою радикального втручання (частіше хірургічного) пацієнт може бути практично вилікований. Але й 5% хворих з АГ — це сотні тисяч пацієнтів в Україні, яких назавжди можна вилікувати від цієї недуги. До таких форм АГ належить більшість ендокринних гіпертензій.

Перед лікарем, який приймає пацієнта із синдромом АГ, завжди стоїть кілька діагностичних питань і перше серед них — яка форма АГ у хворого — есенціальна чи вторинна? Для встановлення правильного діагнозу АГ необхідно відштовхуватися від симптомів, що не характерні для есенціальної гіпертензії. Для останньої властиві: розвиток у осіб віком між 30–50 роками; повільно прогресуючий перебіг, часто безсимптомний характер хвороби до появи ураження органів-мішеней. Поштовхом для розширеного обстеження пацієнта з АГ повинні стати: юнацький і молодий вік, раптовий початок або погіршення захворювання, тяжка АГ — АТ >180/120 мм рт. ст., рефрактерний або злоякісний характер перебігу, наявність будь-яких симптомів, властивих вторинним АГ.

Пацієнти із вторинною або симптоматичною АГ становлять приблизно 5–10% усіх хворих з підвищеним АТ, а частка ендокринних АГ у загальній популяції хворих з АГ за даними різних авторів — 0,2–1%. За даними відділення симптоматичних артеріальних гіпертензій Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» АМН України, серед 3495 первинних хворих, які перебували у відділенні протягом 1994–2003 рр., вторинні форми АГ склали 26,8%. Частота різних форм вторинних АГ у нашому спостереженні представлена на рис. 2.1. Безумовно, що у загальній популяції хворих з АГ і відповідно на прийомі у дільничного (сімейного) лікаря їх частка буде менша.

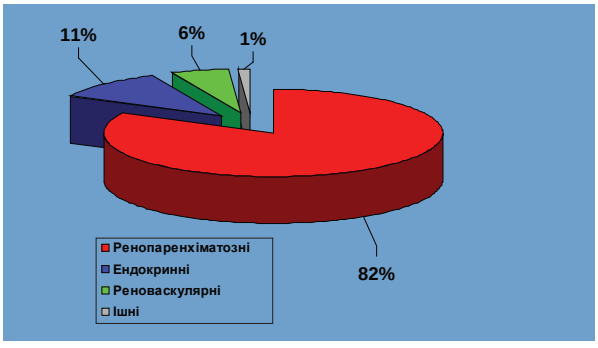


Рис. 2.1. *Частота різних типів вторинних АГ серед первинних хворих, госпіталізованих у спеціалізоване відділення для хворих з АГ*

У 99% пацієнтів з вторинними АГ відзначають такі її форми: ренопаренхіматозні, реноваскулярні та ендокринні.

До ренопаренхіматозних АГ належать усі типи АГ при ураженні паренхіми нирок. Кодування за МКХ-10: I12 — гіпертензивна [гіпертонічна] хвороба з переважним ураженням нирок. Сюди належать усі захворювання, включені в рубрику N18, N19, N26. Крім цього, використовують код I15.1 — гіпертензія вторинна відносно до інших уражень нирок.

До реноваскулярних АГ належить АГ при атеросклерозі ниркових артерій, фібромускулярній дисплазії і неспецифічному аортоартеріїті. Код діагнозу за МКХ-10: I15.0 — реноваскулярна гіпертензія.

До ендокринних АГ належать:
- феохромоцитома;
- первинний мінералокортицизм;
- гіперкортицизм (синдром і хвороба Кушинга);
- акромегалія;
- гіперпаратиреоз;
- гіпер- і гіпотиреоз;
- первинний гіперренінізм;
- ендотелінпродукуючі пухлини.

Код діагнозу за МКХ-10: I15.2 — гіпертензія вторинна по відношенню до ендокринних порушень.

Слід підкреслити, що в більшості випадків вторинних АГ прогноз життя хворого визначається розвитком серцево-судинних ускладнень, але звичайне рутинне застосування антигіпертензивних препаратів у більшості випадків не дозволяє стабілізувати стан хворого та попередити виникнення ускладнень. Діагностика і лікування хворих із вторинними формами АГ є предметом професійної діяльності лікарів різних спеціальностей: терапевтів, кардіологів, ендокринологів, нефрологів, хірургів. Але, як відомо, у семи няньок дитина без ока. Поява нових методів діагностики та лікування протягом останніх 25 років значно розширили можливості медицини в цьому напрямку. Своєчасне хірургічне втручання при деяких нозологічних формах дозволяє у значної кількості хворих досягти нормалізації АТ і припинити постійний прийом антигіпертензивних засобів. У більшості випадків для досягнення успіху необхідна чітка робота цілої команди. Потенційна курабельність вторинних АГ вимагає від кожного фахівця чіткого розуміння своєї ролі в сучасному алгоритмі ведення таких пацієнтів.

АГ, яка виникає у хворих на цукровий діабет, не належить до групи ендокринних АГ і розглядається як есенціальна (первинна) АГ у комбінації із цукровим діабетом, або як вторинна ренопаренхіматозна — при діабетичному ураженні нирок.

РЕНОПАРЕНХІМАТОЗНА АГ

ВИЗНАЧЕННЯ

Ренопаренхіматозна (ренопаренхімна) АГ — синдром, при якому стійке підвищення АТ зумовлене ураженням паренхіми при різних захворюваннях нирок.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Ренопаренхіматозна АГ — найбільш часта форма вторинної АГ. Частота її серед усіх хворих з АГ — 5–7%. У спеціалізованих відділеннях, де перебувають хворі з рефрактерними формами АГ, частота ренопаренхіматозної досягає 30–40%. За даними відділення симптоматичних артеріальних гіпертензій Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» АМН України, серед 3495 первинних хворих АГ, які лікувалися у відділенні протягом 1994–2003 рр., діагноз «ренопаренхіматозна АГ», підтверджений інструментальними та лабораторними дослідженнями, був поставлений 784 пацієнтам, що становить 22,4%. Таким чином, ренопаренхіматозна АГ є другою за частотою причиною хронічного підвищення АТ після есенціальної АГ.

На початку XIX ст. англійський лікар R. Bright описав взаємозв'язок захворювань нирок, розвитку серцево-судинних ускладнень і смерті у таких пацієнтів. Цей момент можна вважати початковим у дослідженні ролі ниркових факторів при АГ. У 30–50-ті роки XX ст. колективи дослідників під керівництвом H. Goldblatt, F. Gross та деяких інших поклали початок дослідженню біохімії РААС. Це сприяло накопиченню даних про нормальну та патологічну фізіологію серцево-судинної системи, патогенез АГ і її ускладнення. Отримані в останні десятиріччя факти дозволили кардинально змінити наші уявлення про ці процеси, а також розробити принципово нові класи ефективних лікарських засобів.

ЕТІОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ

Як ми вже відзначали, ураження паренхіми нирок з наступним підвищенням АТ може виникнути внаслідок різних нозологічних форм захворювань нирок. Незалежно від етіологічного фактора, який призвів до первинного ураження нирок, подальший перебіг захворювання, його прогресування характеризується загальними закономірностями патогенетичних механізмів та стадійністю. З часом, при відсутності адекватного лікування, виникає порушення функції нирок, яке поступово прогресує до її крайнього прояву — ХНН. При цьому АГ спочатку може бути наслідком, а потім важливим патогенетичним фактором подальшого прогресування захворювання. Така схожість патогенетичих факторів прогресування ураження нирок призвела до впровадження в клінічну практику з початку 2000-х років поняття «хронічне захворювання (ураження) нирок» (ХЗН) за аналогією з «серцево-судинним захворюванням». Цей термін був запропонований АНФН і в цей момент є прийнятим фахівцями в усьому світі. За літературними даними залежно від стадії ХЗН підвищений АТ виявляють у 60–90% таких хворих. Поява АГ у хворих на ранніх стадіях ХЗН асоціюється зі швидким подальшим прогресуванням ураження нирок і розвитком ХНН.

Традиційно в нашій країні кардіологи і терапевти велику увагу приділяють лікуванню пацієнтів зі СН і ІХС і вважають компетенцією нефрологів ведення пацієнтів із захворюваннями нирок. Але найбільш частими причинами виникнення ураження нирок у сучасному світі вважаються АГ і цукровий діабет. При цьому, з одного боку, підвищений АТ є причиною ХЗН, з другого — ренопаренхіматозна АГ є другою за частотою причиною хронічного підвищення АТ після есенціальної. За останні 10 років кількість таких пацієнтів з ХЗН у США та Західній Європі подвоїлася. У США у 1998 р. було 326 тис. таких хворих, у 2000 р. — уже 372 тис., а у 2010 р. очікується 650 тис. Приблизно 20–25% хворих із ХНН — це пацієнти з так званим гіпертензивним нефросклерозом (у нашій країні більш розповсюдженим вважається термін «первинно зморщена нирка»), який є прямим наслідком прогресування ураження нирок при АГ. Більше того, серцево-судинні ускладнення і смерть внаслідок зазначених уражень у пацієнтів з ХЗН відзначають частіше, ніж смерть від ниркової недостатності. Таким чином, необхідно розглядати ХЗН як незалежний фактор виникнення серцево-судинних ускладнень і кардіальної смерті. Виникнення навіть незначних ознак порушення функції нирок (підвищення вмісту креатиніну, зниження кліренсу креатиніну, поява мікро- і макроальбумінурії) означає достовірне значне підвищення ризику розвитку серцево-судинних ускладнень і кардіальної смерті.

ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ РЕНОПАРЕНХІМАТОЗНОЇ АГ, РОЛЬ РААС

Основними механізмами, які підтримують підвищення АТ при ХЗН, вважають підвищення ЗПСО і затримку рідини. Відповідно найбільш ефективними засобами для контролю АТ будуть вазодилататори і діуретики, а також препарати, які блокують РААС.

Як відомо, РААС забезпечує в організмі регуляцію кровообігу, водно-сольового обміну, бере участь у процесах диференціації тканин, запалення, регенерації, розвитку гіпертрофії, склерозу. У загальних рисах функціонування РААС здійснюється таким чином: секреція нирками ензиму реніну в кров є першим етапом у каскаді реакцій, які призводять до продукції вазоконстрикторного пептиду — ангіотензину II (А II). Крім того, ренін і АПФ беруть участь в активації А II у тканинах усього організму, зокрема в нирках, міокарді, судинах, мозковій тканині та інших, що мають відношення до сфери регуляції. Циркулююча РААС відповідає за швидкі й короткочасні ефекти (наприклад компенсаторні реакції під час виникнення кровотечі, гострої СН або гіпертензивного кризу), тоді як тканинна РААС — тривалі ефекти на органному рівні (структурно-функціональні зміни судин і серця при АГ, ХСН та ін.). Нирки відіграють провідну роль у регуляції АТ, яка реалізується шляхом впливу А II на кровообіг у нирці та функції канальців. Причому вплив А II однаковий як при есенціальній, так і вторинній АГ. Надлишок А II внаслідок активації РААС відіграє провідну роль у прогресуванні ХЗН, затримці натрію при АГ і СН, вивільненні альдостерону.

Основні ниркові ефекти РААС представлені в табл. 2.1. У фізіологічних умовах у нирках при зниженні перфузійного тиску постійний рівень гломерулярної фільтрації підтримується шляхом підвищення тонусу еферентних артеріол і підвищенням ниркового судинного опору. Крім того, А II також регулює тонус мезангіальних клітин і кількість гломерулярних капілярів, які беруть участь у процесі фільтрації (площа фільтрації). У випадку виникнення гіповолемічних ситуацій під впливом А II знижується ниркова екскреція натрію за допомогою регуляції клубочкового кровообігу, процесів фільтрації та реабсорбції.

Таблиця 2.1

Ниркові ефекти РААС

Регуляція ренального кровообігу
Регуляція швидкості гломерулярної фільтрації: а) вазоконстрикція аферентної та еферентної артеріоли б) скорочення мезангіуму в) зміна коефіцієнта проникності фільтрувальної мембрани
Канальцева реабсорбція натрію
Вплив на концентраційний механізм
Модуляція ренальної симпатичної активності
Медіація запалення
Вплив на гіпертрофію та гіперплазію
Взаємодія з нирковими простагландинами

Провідна роль нирок у розвитку й підтримці АГ вимагає обговорення ролі ренальних ефектів А II, які викликають зміни у водно-сольовому гомеостазі та регуляції АТ. Затримка натрію реалізується шляхом кількох механізмів: ренальної вазоконстрикції, прямого впливу А II на стан канальців і підвищення секреції альдостерону. На моделі АГ у щурів з однобічним накладанням кліпси на ниркову артерію (модель Goldblatt) показано, що підвищений рівень А II впливає на обидві нирки, і в неоперованій нирці виникають зміни порушення екскреції натрію як у стані нормотензії, так і при підвищенні тиску. У щурів зі спонтанною АГ також показано, що вплив А II на нирки призводить до порушення їх екскреторної функції, причому цей факт пов'язують з генетично зумовленим підвищенням чутливості до А II на рівні рецепторів.

Участь А II у розвитку й підтримці підвищеного рівня АТ показано в клінічних умовах при есенціальній АГ. Вазоконстрикція судин нирки, яку відзначають при АГ, у більшої частини хворих зумовлена відповіддю нирки на підвищений рівень А II в органі. У літературі підкреслюється зв'язок між змінами ренальної гемодинаміки і їх впливом на регуляцію натрієвого гомеостазу нирками з розвитком АГ і підтримкою хронічно підвищеного АТ. Таким чином, А II сприяє проявленню патологічного процесу у нирках, що в свою чергу сприяє розвитку АГ. Крім вазоконстрикторної дії, А II як стимулятор клітинного росту, в тому числі для клітин гладких м'язів, відіграє ключову роль у розвитку гломерулосклерозу, викликаючи гіпертрофію мезангіальних клітин.

При ХЗН активація РААС є одним із провідних компонентів патогенезу захворювання. При цьому у значної частини таких хворих визначається нормальний або дещо знижений рівень активності реніну плазми крові у той час, як активність РААС у тканинах, у тому числі в нирках, підвищується в кілька разів. У численних дослідженнях доведена роль РААС, особливо її локальної експресії в нирках, у прогресуванні ХНН. Різні гемодинамічні і негемодинамічні ефекти РААС, включаючи підвищення системного та інтрагломерулярного тиску, активацію росту ниркових тканин та прогресування в них запалення, підвищення реабсорбції натрію, створення умов для протеїнурії (підвищення мезангіальної проникності для макромолекул) беруть участь у прогресуванні захворювання. Показано, що активація РААС у нирках відбувається переважно в ділянках, які оточують уже сформовану рубцеву тканину.

Таким чином, при ХЗН має місце системна і локальна активація РААС, яка у свою чергу призводить до підвищення ступеня ушкодження нирки: порочне коло замикається. Взаємозв'язок АГ і факторів патогенезу ХЗН зображено на рис. 2.2.

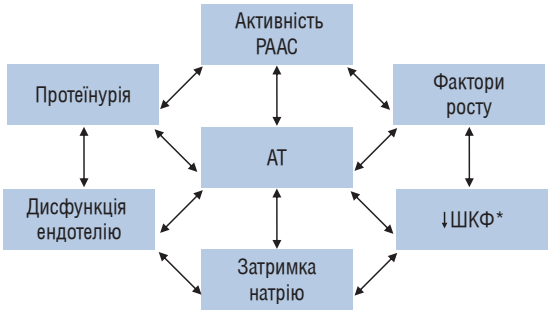


Рис. 2.2. *Взаємозв'язок АГ та інших факторів у патогенезі прогресування ХЗН*

*ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації.

Ще один важливий механізм прогресування ХЗН пов'язаний із протеїнурією. У нормі із сечею екскретується незначна кількість білка. Постійне підвищення вмісту білка в сечі є важливим симптомом ураження нирок. Специфічність екскреції білків — альбуміну або низькомолекулярних глобулінів залежить від типу захворювання нирок. Так, наприклад, екскреція альбуміну є важливим маркером ХЗН внаслідок АГ, цукрового діабету або патології клубочків. Підвищення екскреції низькомолекулярних глобулінів є маркером тубулоінтерстиціального ураження нирок.

Важливою причиною виникнення протеїнурії вважається порушення автономної регуляції кровообігу в нирках. При ХЗН, АГ, цукровому діабеті високий АТ передається на клубочкові артеріоли і виникає стабільна внутрішньоклубочкова гіпертензія, яка призводить до гіперфільтрації та протискування білка через мембрану під дією високого гідростатичного тиску. Крім того, виникненню протеїнурії сприяє порушення функції ендотелію та підвищення проникності базальної

мембрани. Транспорт білка через мембрану призводить до розвитку в ній патологічних процесів: порушення проникності, активації запалення, її стовщення і, нарешті, порушення функції. Таким чином, при ХЗН протеїнурія — не тільки симптом захворювання, але й важливий патогенетичний механізм його прогресування.

КЛАСИФІКАЦІЯ

Для оцінки функціонального стану нирок використовується кілька різних класифікацій. На нашу думку, найбільш простою і раціональною слід визнати класифікацію АНФН, яка виділяє 5 стадій ураження нирок (табл. 2.2). Показник ШКФ прийнятий як найкращий індекс для оцінки загальної функції нирок як у здорових, так і у пацієнтів з патологією. Як відзначалося, у нормі показник ШКФ залежить від статі, маси тіла й знижується з віком. Тривале (>3 міс) зниження величини ШКФ <60 мл/хв/1,73 м^2 є критерієм діагнозу ХЗН незалежно від наявності інших ознак ураження або захворювання нирок, оскільки при такому значенні цього показника слід констатувати втрату половини нормальної функції нирок, що означає високий ризик розвитку ниркових і серцево-судинних ускладнень.

В Україні існує класифікація ХНН, яка була затверджена наказом МОЗ України № 05/462 від 30.09.2003 р. (табл. 2.3). Відмінності між наведеними класифікаціями полягають у тому, що перша характеризує стадію захворювання, а друга лише стадію ХНН. Відомо, що на ранніх стадіях ураження при АГ відзначають підвищення ШКФ (>133 мл/хв/1,73 м^2) і появу мікроальбумінурії. Цей стан ще не є ХНН, про яку можна говорити тільки при зниженні ШКФ, але ознаки ураження нирок уже можна констатувати. На ранніх стадіях ХЗН (пієлонефриту, гломерулонефриту) відзначають зміни в осаді сечі, протеїнурію, морфологічні порушення за даними УЗД, проте при збереженні нормальної ШКФ ХНН ще не діагностується. Тому класифікація АНФН є більш універсальною і придатною для практики.

Таблиця 2.2

Стадії ХЗП згідно з АНФН

Стадія	Назва	ШКФ (мл/хв/1,73 м^2)
1	Ураження нирок з нормальною або підвищеною ШКФ	⩾90
2	Ураження нирок зі незначно зниженою ШКФ	60–89
3	Ураження нирок з помірно зниженою ШКФ	30–59
4	Ураження нирок зі незначно зниженою ШКФ	15–29
5	Кінцева стадія ниркової недостатності	<15 або гемодіаліз

Таблиця 2.3

Ступені ХНН

Ступінь	ШКФ (мл/хв/1,73 м^2)	Рівень креатиніну (мкмоль/л)
1	<90>60	>123<176
2	<60>30	>176<352
3	<30>15	>352<528
4	<15	>528

КЛІНІЧНА КАРТИНА

Клінічна оцінка пацієнтів із ХЗН і АГ

У пацієнтів із ХЗН необхідно визначити тип ураження (захворювання) нирок, коморбідні стани, тяжкість порушення функції нирок (кількісно), ризик прогресування ниркової дисфункції, наявність і ризик розвитку серцево-судинних і ниркових ускладнень. Захворювання нирок визначають при наявності клінічних ознак їх ураження, а також значимих характерних змін в аналізах крові, сечі або показниках візуалізуючих обстежень. Перелік основних причин ХЗН наведений у табл. 2.4.

Таблиця 2.4

Типи ХЗН

Діабетичне ураження нирок	- тип I і II цукрового діабету
Недіабетичне ураження нирок	- ураження клубочків (аутоімунне захворювання, системна інфекція, дія токсичних речовин і ліків, пухлина) - ураження судин (патологія великих артерій, АГ, мікроангіопатія) - тубулоінтерстиціальна патологія (інфекція сечовивідних шляхів, сечокам'яна хвороба, обструкція сечовивідних шляхів, дія токсичних речовин та ліків) - кістозне ураження (полікістоз нирок)
Ураження трансплантованої нирки	- реакція відторгнення - дія токсичних речовин та ліків (у тому числі циклоспорину) - гломерулопатія трансплантата - вторинні ураження клубочків

Усім хворим при підозрі на наявність ХЗН необхідно контролювати рівень АТ. Крім того, слід визначити рівень креатиніну в сироватці крові (критичним, на думку експертів, є значення 133 мкмоль/л (1,5 мг/дл) для чоловіків і 124 мкмоль/л (1,4 мг/дл) для жінок) і обчислити ШКФ, а також провести загальний аналіз сечі з мікроскопією осаду і визначенням протеїнурії. При наявності ознак патології обов'язковим є проведення УЗД нирок, визначення електролітного балансу крові й спеціальних аналізів сечі для визначення добової протеїнурії (при необхідності мікроальбумінурії), лейкоцитурії та концентраційної функції нирок. Клінічними передумовами для розширеного обстеження повинні бути наявність АГ, цукрового діабету, аутоімунних захворювань, інфекції сечовивідних шляхів, сечокам'яної хвороби, обструкції нижнього відділу сечовивідних шляхів (у тому числі аденоми простати), неоплазм нирок і сечового тракту, сімейний нирковий анамнез, перенесений епізод ГНН, втрата нирокової маси (операція, травма, інфаркт), недостатня маса тіла при народженні, застосування нефротоксичних речовин. Крім того, необхідно визначити рівень ХС і його фракцій у сироватці крові. У пацієнтів з ХЗН частіше, ніж у загальній популяції, відзначають дисліпідемії, які, безумовно, підвищують ризик серцево-судинних ускладнень.

У табл. 2.5 представлений взаємозв'язок між клінічними проявами при ХЗН, а в табл. 2.6 — взаємозв'язок між типом ураження нирок і клінічними проявами.

У рекомендаціях Європейського товариства гіпертензії і Європейського товариства кардіологів (2007) та Української асоціації кардіологів (2008) значна увага приділяється стратифікації ризику виникнення серцево-судинних ускладнень залежно від рівня АТ, наявності загальних факторів ризику, ураження органів-мішеней і клінічних станів, пов'язаних з АГ, що визначає терапевтичну тактику ведення хворих. Згідно з цими рекомендаціями наявність незначного порушення функції нирок при рівні АТ >130–139/85–89 мм рт. ст. характеризується високим (20–30%) або дуже високим (>30%) ризиком виникнення серцево-судинних ускладнень протягом наступних 10 років і потребує активного терапевтичного втручання. Порушення функції нирок визначається за підвищенням рівня креатиніну в сироватці крові (>107 мкмоль/л у жінок та >115 мкмоль/л у чоловіків), зниженням величини клубочкової фільтрації (<60–70 мл/хв) і наявністю мікро- (30–300 мг/добу) або макропротеїнурії (>300 мг/добу).

ДІАГНОСТИКА

Лабораторні та інструментальні методи обстеження пацієнтів з ХЗН

Визначення ШКФ. Найбільш точно діагноз ХЗН може бути встановлений за допомогою лабораторних та інструментальних методів дослідження. Навіть у здорової дорослої людини з віком функція нирок погіршується: в середньому після 40 років ШКФ знижується на 1% за рік (1–2 мл/хв). Наявність ХЗН прискорює зниження функції нирок, а розвиток АГ ще більше прискорює цей процес — у нелікованих пацієнтів з ХЗН і АГ зниження ШКФ становить 12–15 мл/хв. Моніторинг ШКФ дозволяє лікареві чітко прогнозувати перебіг захворювання та оцінювати ефективність лікувальних заходів.

Таким чином, основою для оцінки функції нирок є визначення ШКФ. У клініці для її визначення використовують ряд різних методів, які дозволяють лікареві в реальних умовах оцінювати ступінь ураження нирок. Найбільш точним методом є визначення ШКФ за принципом кліренсу — «очищення», який вперше запропонував Van Slyke у 1929 р. У клініці для характеристики величини ШКФ методом прямого виміру кліренсу найчастіше застосовуються такі речовини, як інулін, ендогенні креатини, сечовина, ЕДТА-^{51}Cr (ЕДТА — етилендиамінтетраоцетова кислота), ДТПА-^{99m}Tc (ДТПА — диетилентриамінопентаоцетова кислота), ^{125}I, ^{131}I натрію йоталамат і згідно з останніми дослідженнями — цистатин-С.

Широке впровадження радіоізотопів у медичну практику зробили більш доступним визначення величини ШКФ за допомогою сполук, які екскретуються нирками тим же шляхом, що й інулін: ЕДТА-^{51}Cr, натрію йоталамат, ДТПА-^{99m}Tc.

Виміри проводяться за стандартною методикою кліренсу, коли речовина, мічена ізотопом, вводиться внутрішньовенно, після чого через певні проміжки часу беруть 1 або частіше 2 проби крові та збирають сечу. За активністю ізотопу в сечі та крові, відповідно до концентрації сполук, визначають величину кліренсу. Цей метод є золотим стандартом (кореляція із кліренсом інуліну 0,97) для визначення величини ШКФ.

Таким способом ШКФ можна визначити окремо для кожної нирки. Особливу увагу слід приділяти тому, щоб перед проведенням до-

слідження хворий вів звичайний спосіб життя і не мав значних обмежень щодо вживання рідини.

Переваги цього методу дослідження — точність визначення ШКФ і відносна простота виконання. Недоліки: 1) необхідність мати спеціалізовану лабораторію з підготовленим персоналом і дорогою технікою; 2) відносно висока вартість дослідження, що не дозволяє проводити дослідження всім хворим з АГ; 3) неможливість, особливо для реносцинтиграфії, частого проведення й відповідно застосування для контролю терапевтичного втручання.

Враховуючи актуальність визначення стану нирок широкого кола пацієнтів (з АГ, ХЗН) та технічні труднощі визначення кліренсів речовин, були запропоновані розрахункові методи оцінки фільтраційної функції нирок тільки за концентрацією креатиніну сироватки крові з урахуванням статі, віку, маси тіла і раси пацієнта.

Найбільш широко й тривало застосовується формула Cockroft — Gault (1976):

$$КК = \frac{[(140 - \text{вік}) \times (\text{маса тіла})]}{72 \times (\text{креатинін сироватки крові})} \times (0{,}85 \text{ у жінок}),$$

де КК (кліренс креатиніну) вимірюється в мл/хв, маса тіла — у кг, вік — у роках, креатинін сироватки крові — у мг/дл (при необхідності для перерахунку мкмоль/л ділять на коефіцієнт 88). Величина КК дорівнює стандартизованому відповідно до площі тіла рівню ШКФ. Ця формула використовується для визначення наявності і ступеня ниркової недостатності, при підборі дози препаратів, які екскретуються нирками, при оцінці ефективності терапії з метою попередження або сповільнення прогресування ХЗН.

Крім того, найбільше розповсюдження за більшу точність одержала в останні роки скорочена формула дослідження MDRD

Таблиця 2.5

Симптоми і синдроми при ХЗН

Клінічні прояви	ШКФ (мл/хв/1,73 м²)	Протеїнурія	Зміни в осаді сечі	Зміни при візуалізуючому обстеженні	Інший стан
Зниження ШКФ	15–89	НА	НА	НА	Ускладнення, пов'язані зі зниженням ШКФ
Кінцева стадія ХНН	<15 або на діалізі	НА	НА	НА	Уремія, анемія, дисліпідемія, АГ
Нефритичний синдром (нефрит)	НА	Зазвичай >1,5 г/добу	Еритроцити	НА	Набряки, підвищений АТ
Нефротичний синдром (нефроз)	НА	>3,5 г/добу	Еритроцити, циліндри	НА	Набряки, зниження рівня альбуміну крові, підвищення рівня ліпідів, АГ
Нирковий тубулярний ацидоз	Зазвичай у нормі	Зазвичай <1,5 г/добу	Зазвичай у нормі	Зазвичай у нормі	Водно-електролітні порушення, гіпоізостенурія
ХЗН із ознаками ураження сечового тракту	НА	Зазвичай <1,5 г/добу	НА	Зазвичай є порушення	Наявність бактеріурії, камінців, ознак обструкції
Асимптомні зміни в аналізі сечі (протеїнурія, гематурія, піурія)	>90	<3,5 г/л	Еритроцити, лейкоцити, циліндри	НА	Ні
Асимптомні зміни при рентгенологічному і радіологічному обстеженні	>90	Зазвичай у нормі	Зазвичай у нормі	Гідронефроз, розширення чашечно-мискової системи (при пієлографії), розширення трубочок, кісти, асиметрія розмірів або функції	Ні
АГ, пов'язана з ХЗН	НА	±	±	±	Підвищений АТ

Примітки: НА — не застосовується для характеристики; ± — може бути, може не бути.

Таблиця 2.6

Симптоматика при різних типах ураження нирок

Захворювання нирок	Клінічні прояви
Діабетичне ураження нирок (при I і II типі)	Асимптомні зміни в сечі (альбумін-, протеїнурія), нефротичний синдром
Гломерулярне ураження:	
проліферативний гломерулонефрит	Нефротичний синдром, асимптомні зміни в сечі (гематурія і протеїнурія)
незапальні захворювання	Нефротичний синдром, асимптомні зміни в сечі (протеїнурія)
Ураження судин нирок:	
судини великого калібру	Підвищений АТ, асимптомні аномалії при візуалізуючому обстеженні, у подальшому зниження функції та розміру нирки з боку ураження
судини середнього калібру	Підвищений АТ, асимптомні зміни в сечі (протеїнурія)
судини малого калібру	Підвищений АТ, асимптомні зміни в сечі (гематурія)
Тубулоінтерстиціальне захворювання:	Симптоми ураження сечового тракту, нирковий тубулярний ацидоз, асимптомні зміни в сечі (піурія, циліндрурія), асимптомні зміни при візуалізуючих дослідженнях, порушення концентраційної функції нирок
тубулоінтерстиціальний нефрит	Нирковий тубулярний ацидоз, асимптомні зміни в сечі (протеїнурія, піурія, циліндрурія)
Незапальні захворювання	Асимптомні зміни при візуалізуючому дослідженні
Кістозні захворювання	Симптоми ураження сечового тракту, асимптомні зміни в сечі, асимптомні зміни при візуалізуючому дослідженні
Захворювання трансплантованих нирок	Підвищений АТ, асимптомні зміни в сечі (піурія, протеїнурія), нефротичний синдром

(Modification of Diet in Renal Disease), у якій враховується вік, стать, раса та рівень креатиніну сироватки крові:

ШКФ = 186 × (креатинін сироватки крові)$^{-1,154}$ × (вік)$^{-0,203}$ × (0,742 якщо жіноча стать) × (1,210 якщо негроїдна раса),

де ШКФ — у мл/хв/1,73 м^2, вік — у роках, креатинін сироватки крові — у мг/дл.

У багатоцентрових дослідженнях, у тому числі MDRD, була доведена достатня точність розрахункових методів визначення ШКФ для використання на популяційному рівні, а також економічна недоцільність використання прямих методів оцінки ШКФ для широкої популяції хворих. Визначення ШКФ за формулою Cockroft — Gault у дорослих як стандарт рекомендований АНФН і визнається в усьому світі. Ця формула простіша для розрахунків (не потрібно визначати складний корінь) і, на думку провідних експертів України, є досить точною для нашої популяції, оскільки кількість пацієнтів негроїдної раси в повсякденній практиці дуже незначна.

У відділенні симптоматичних артеріальних гіпертензій Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» було проведено проспективне дослідження щодо визначення динаміки стану нирок у хворих з ренопаренхіматозною АГ на фоні лікування.

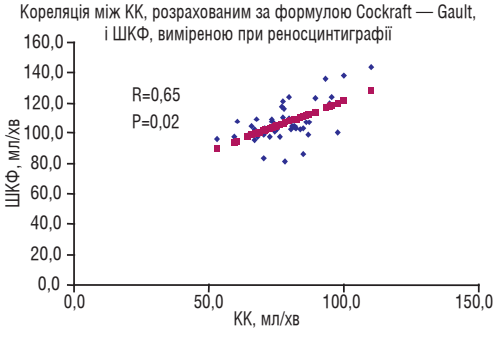


Рис. 2.3. *Взємозв'язок між величиною ШКФ, визначеною за допомогою реносцинтиграфії та КК за формулою Cockroft — Gault*

У дослідження був включений 51 пацієнт з різним ступенем ренопаренхіматозної АГ і середнім віком 56,5±1,2 року. Жінки склали 37,3%, чоловіки — 62,7%. Тривалість спостереження склала в середньому 29,4±1,1 міс. У ході дослідження показана відсутність достовірної різниці між величиною ШКФ, визначеною за формулою Cockroft — Gault, і радіоізотопної реносцинтиграфії, а також існування достовірної кореляції між цими показниками — 112,2±7,8 проти 106,1±1,9 мл/хв (R=0,65, p=0,02) (рис. 2.3).

Таким чином, немає необхідності проводити більш високовартісні дослідження функції нирок (у тому числі реносцинтиграфію). Застосування розрахункового методу визначення ШКФ дозволяє швидко і з достатньою точністю виявити

та оцінити ступінь ураження нирок. Крім того, за допомогою розрахункового методу можна проводити моніторинг стану нирок з тією частотою, яка буде необхідна (ізотопну реносцинтиграфію не рекомендується застосовувати частіше 1 разу на рік).

У 7-й доповіді Американського національного об'єднаного комітету з діагностики та лікування АГ (2003) до переліку основних серцево-судинних факторів ризику додана мікроальбумінурія або рівень ШКФ (розрахований) <60 мл/хв/1,73 м^2. Таким чином, відповідно до сучасних вимог обчислення цього показника повинно стати рутинною практикою для кожного кардіолога. У нормі величина ШКФ становить 110–120 мл/хв/1,73 м^2. При цьому у різних людей при однаковому рівні креатиніну сироватки крові можуть відзначати різний рівень ШКФ і відповідно різний рівень ураження нирок і кардіоваскулярний ризик, який підтверджує необхідність визначення ШКФ.

Усім пацієнтам з ХЗН (у тому числі при АГ) слід проводити визначення креатиніну сироватки крові та величини ШКФ не менше 1 разу на рік. Частіше його необхідно визначати при наявності рівня ШКФ <60–70 мл/хв/1,73 м^2 або КК <60 мл/хв; швидкому прогресуванні погіршення стану нирок (зниження ШКФ >4 мл/хв/1,73 м^2 або КК >4 мл/хв за рік); наявності факторів ризику більш швидкого прогресування дисфункції нирок (анемія, високий АТ, цукровий діабет, запалення та ін.); призначенні терапії, спрямованої на сповільнення прогресування ураження нирок (призначення інгібіторів АПФ або блокаторів рецепторів А II — БРА II).

Це дозволяє прогнозувати перебіг захворювання з визначенням строків розвитку ХНН, а також оцінювати ефективність лікувальних заходів, спрямованих на сповільнення прогресування захворювання.

Визначення мікро- і макропротеїнурії. У практичній діяльності виділяють протеїнурію при збільшенні екскреції альбуміну та інших білків, альбумінурію — при збільшеній екскреції саме альбуміну, а також мікроальбумінурію. Крім того, бажано обчислювати співвідношення протеїн (альбумін)/креатинін у сечі. Клінічне трактування зазначених показників наведене в табл. 2.7.

Для визначення альбумінурії та мікроальбумінурії необхідно використовувати спеціальні лабораторні набори. У більшості випадків застосовують смужкові експрес-тести, які дозволяють швидко без спеціальної підготовки й додаткового устаткування визначати наявність і рівень протеїнурії у будь-якій медичній установі.

Наявність мікроальбумінурії у хворих з АГ є незалежним чинником ризику ураження нирок, а також розвитку серцево-судинних ускладнень — наявність мікроальбумінурії підвищує ризик більше ніж у 2 рази. У деяких сучасних рекомендаціях мікроальбумінурія визначається як маркер системного ураження ендотелію.

Ризик розвитку серцево-судинних ускладнень і прогресування ураження нирок пропорційно зростає з підвищенням рівня екскреції білка. Величина добової протеїнурії >1 г є критичною і такі хворі потребують додаткових терапевтичних заходів, у тому числі більш жорсткого контролю АТ (див. нижче). Оцінка добової екскреції білка із сечею може бути як кількісною ознакою ураження нирок, так і використовуватися в динаміці для оцінки ефективності терапевтичних заходів.

ЛІКУВАННЯ

Враховуючи прогресуючий характер перебігу ХЗН, завдання лікаря — виявлення таких хворих на ранніх стадіях захворювання, коли функція нирок не змінена (рівень ШКФ високий) і призначення максимально агресивної терапії, спрямованої на нормалізацію АТ і нефропротекцію для сповільнення виникнення та прогресування ниркової дисфункції. Таким чином, при ранній діагностиці та лікуванні можна попередити або сповільнити несприятливий перебіг захворювання (як АГ, так і ХЗН).

Стратегія антигіпертензивної терапії при ХЗН

Загальні положення. Антигіпертензивна терапія призначається для:

а) зниження АТ (клас рекомендацій I, рівень доказовості A);

б) знижения ризику серцево-судинних захворювань у хворих з АГ (клас рекомендацій I, рівень доказовості B) і без (клас рекомендацій I, рівень доказовості B);

в) уповільнення прогресування ураження нирок у хворих з АГ (клас рекомендацій I, рівень доказовості A) і без (клас рекомендацій I, рівень доказовості A, C).

Антигіпертензивну терапію слід погодити з іншим лікуванням ХЗН як головну частину комплексного підходу. При наявності розбіжностей між лікуванням, спрямованим на сповільнення прогресування ураження нирок і зниження ризику серцево-судинних захворювань, остаточне рішення повинно базуватися на індивідуальній стратифікації ризику у конкретного хворого.

Таблиця 2.7

Визначення протеїнурії та альбумінурії

Показник	Метод аналізу сечі	Нормальні значення	Мікроальбумінурія	Альбумінурія або клінічно виражена протеїнурія
Загальний білок	24-годинна екскреція	<300 мг/добу	Не визначається	>300 мг/добу
	Смужковий тест на протеїнурію	<30 мг/дл	Не визначається	>30 мг/добу
	Білок сечі/креатинін	<200 мг/г	Не визначається	>200 мг/г
Альбумін	24-годинна екскреція	<30 мг/добу	30–300 мг/добу	>300 мг/добу
	Смужковий тест на альбумінурію	<3 мг/дл	>3 мг/дл	Не визначається
	Альбумін сечі/креатинін	<17 мг/г (для чоловіків) <25 мг/г (для жінок)	17–250 мг/г (для чоловіків) 25–355 мг/г (для жінок)	>250 мг/г (для чоловіків) >355 мг/г (для жінок)

Мета антигіпертензивної терапії при ХЗН:

- зниження АТ;
- сповільнення прогресування ураження нирок;
- зниження серцево-судинного ризику.

Стратегія лікування включає модифікацію способу життя, дієту, призначення антигипірертензивних засобів, а також інших препаратів.

Терапевтична мета: рівень АТ, протеїнурія, ступінь зниження ШКФ. Сучасні цільові настанови при лікуванні ХЗН представлені в табл. 2.8.

Таблиця 2.8

Цільові установки при лікуванні АГ у пацієнтів з ХЗН

Цільовий показник	Рекомендований рівень
Цільовий АТ	Для всіх <130/80 мм рт. ст. При протеїнурії ⩾1 г/добу — <125/75 мм рт. ст.
Рівень протеїнурії	Максимальне зниження до його відсутності
Зниження ШКФ	<2 мл/хв/1,73 м^2 за 1 рік

Зниження АТ саме по собі призводить до зниження ризику прогресування ХЗН. При цьому абсолютний ефект (кількість випадків на 1000 пацієнтів за рік) у попередженні серцево-судинних ускладнень при зниженні АТ на 10/5 мм рт. ст. становить >7–10 випадків; на 20/10 мм рт. ст. — >11–17 випадків. Аналіз даних багатоцентрових досліджень, проведених за останні роки, показує, що для попередження прогресування ураження нирок у хворих з АГ необхідно забезпечити жорсткий контроль АТ, а також коригувати інші фактори ризику (гіперглікемія, дисліпідемія та ін.). Останні рекомендації ВООЗ і МТГ (Міжнародне товариство по гіпертензії) JNC-7 (7-ма доповідь Об'єднаного національного комітету, 2003) і Європейських товариств гіпертензії і кардіологів (2007) визначають як цільовий рівень АТ — 130/80 мм рт. ст., а при виявленні протеїнурії >1 г/добу — <125/75 мм рт. ст.

Усі класи антигіпертензивних препаратів, знижуючи АТ, знижують ступінь ураження нирок. У прямих порівняльних дослідженнях антигіпертензивних препаратів різних класів було показано, що застосування інгібіторів АПФ більшою мірою ніж діуретиків, блокаторів β-адренорецепторів, антагоністів кальцію зменшує макро- і мікроальбумінурію, сповільнює прогресування ниркової дисфункції і підвищує виживаність хворих з АГ та ураженням нирок. В останні роки аналогічні дані отримані для БРА II. Наявність таких доказів дозволила визначити інгібітори АПФ і БРА II як препарати вибору для лікування пацієнтів з АГ з ураженням нирок. Експерти підкреслюють, що зазначені ефекти препаратів безпосередньо не пов'язані з їх впливом на рівень АТ. На сьогодні інтенсивно дискутується ефективність одночасного комбінованого призначення інгібіторів АПФ і БРА II при ХЗН і АГ. Попередні результати показують вищу ефективність такої комбінації порівняно з монотерапією (дослідження CALM (Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria study) і COOPERATE (Комбіноване лікування БРА II та інгібіторами АПФ при недіабетичних захворюваннях нирок).

Водночас у мегадослідженні ONTARGET у хворих високого серцево-судинного ризику було показано, що одночасне призначення раміприлу та тельмізартану підвищувало ймовірність появи ниркових ускладнень (ХНН, гіперкаліємії) порівняно з монотерапією.

У табл. 2.9 представлені загальні рекомендації АНФН 2004 р. щодо застосування антигіпертензивної терапії у пацієнтів з ХЗН.

Дані багатоцентрових досліджень показують, що для досягнення цільового АТ у пацієнтів із ХЗН було необхідно застосовувати комбінацію від 2,6 (UKPDS — United Kingdom Prospective Diabetes Study) до 3,6 (MDRD — Modification of Diet in Renal Disease) — 3,7 (AASK — African-American Study of Kidney Disease and Hypertension) препаратів. При виборі антигіпертензивних засобів особливу увагу слід приділяти раціональному комбінуванню та максимальному спрощенню схеми їх прийому за рахунок використання готових комбінованих препаратів. Простота схеми прийому призначених ліків буде сприяти підвищенню комплаєнтності хворих до призначеної терапії. Слід підкреслити, що у хворих з ренопаренхіматозною АГ практично обов'язковим другим компонентом антигіпертензивної терапії повинен бути діуретик (див. нижче).

Важливими складовими лікування АГ і ХЗН для попередження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень і прогресування ураження нирок, крім антигіпертензивних препаратів, є жорсткий контроль рівня глюкози крові (при цукровому діабеті), обмеження дієтичного споживання протеїнів, ліпідознижувальна і антитромбоцитарна терапія, корекція анемії та дисбалансу електролітів (при їх наявності).

Патогенетичне обґрунтування ефектів блокаторів РААС при ренопаренхіматозній АГ

Ефективна антигіпертензивна терапія забезпечує захист органів-мішеней і таким чином сприяє зниженню ризику виникнення серцево-судинних ускладнень і смерті. Проте до сьогодні більшість експертів дуже песимістично оцінювали значення традиційної антигіпертензивної терапії (діуретики і блокатори β-адренорецепторів) для попередження прогресування нефросклерозу. Відомо, що локальна активація РААС відіграє ключову роль у виникненні й прогресуванні ураження нирок у хворих з АГ. Тому існують вагомі теоретичні аргументи на користь застосування засобів, які зменшують або блокують ефекти РААС, для попередження прогресування ураження нирок у хворих з АГ, а саме: зниження АТ, зміни внутрішньониркової гемодинаміки, інгібування факторів росту ниркової тканин та її запалення, зниження проникності мембрани клубочків і транспорту білків, поліпшення функції ендотелію.

На рис. 2.4 схематично зображений вплив блокаторів РААС на внутрішньониркову гемодинаміку та протеїнурію. У лівій його частині зображені типові зміни гемодинаміки у пацієнтів з ХЗН, коли високий АТ передається на клубочкові артеріоли і виникає стабільна внутрішньоклубочкова гіпертензія, яка призводить до гіперфільтрації та продавлювання білка через мембрану під дією високого гідростатичного тиску. У правій половині зображені зміни внутрішньониркової гемодинаміки під впливом блокаторів РААС. Як і всі антигіпертензивні засоби, інгібітори АПФ і БРА II викликають дилатацію привідної артерії, але на відміну від інших класів препаратів, призводять до розширення відвідної артерії, що значно знижує тиск крові всередині клубочка. Зниження гідростатичного тиску в клубочку призводить до значного зниження гіперфільтрації і зниження або припинення протеїнурії.

Таблиця 2.9

Застосування антигіпертензивних препаратів у пацієнтів з ХЗН

Тип ХЗН	Цільовий АТ (мм рт. ст.)	Препарат вибору при ХЗН з і без АГ	Інші препарати, які знижують серцево-судинний ризик і сприяють досягненню цільового АТ
Діабетичне ураження	<130/80	Інгібітори АПФ або БРА II	Діуретики краще, блокатори β-адренорецепторів або антагоністи кальцію
Недіабетичне ураження з рівнем співвідношення протеїн/креатинін в сечі >200 мг/дл	<130/80	Інгібітори АПФ	Діуретики краще, блокатори β-адренорецепторів або антагоністи кальцію
Недіабетичне ураження з рівнем співвідношення протеїн/креатинін в сечі <200 мг/дл	<140/90	Не має значення	Діуретики краще, інгібітори АПФ, БРА II, блокатори β-адренорецепторів або антагоністи кальцію
Ураження трансплантованої нирки	<140/90	Не має значення	Антагоністи кальцію, діуретики, блокатори β-адренорецепторів, інгібітори АПФ, БРА II

Інгібітори АПФ і БРА II слід використовувати в середніх і високих дозах, як це було доведено в клінічних дослідженнях (клас рекомендацій I, рівень доказовості A). Інгібітори АПФ і БРА II необхідно використовувати як альтернативу один одному, якщо препарат вибору не визначений чи немає можливості застосувати (клас рекомендацій I, рівень доказовості B). При тривалому лікуванні інгібіторами АПФ і БРА II слід моніторувати рівень АТ, зниження ШКФ і гіперкаліємії (клас рекомендацій I, рівень доказовості A). Інтервал для моніторування залежить від їх початкового рівня (клас рекомендацій I, рівень доказовості B). У більшості хворих необхідно продовжувати терапію інгібітором АПФ або БРА II навіть при зниженні ШКФ до <30% протягом 4 міс і підвищенні рівня калію в сироватці крові до 5,5 ммоль/л (клас рекомендацій I, рівень доказовості B) (див. нижче).

Вибір антигіпертензивного препарату при діабетичній нефропатії

Діабетична нефропатія або ураження нирок при цукровому діабеті (діабетичний гломерулосклероз, синдром Киммелстила — Уїлсона) — специфічне прогресуюче ураження нирок. Термін «діабетична нефропатія» — найбільш сучасний і найчастіше використовується у науковій літературі. Рубрика за МКХ-10: E10–E14.2.

Діабетичну нефропатію відзначають приблизно у 50% хворих, які страждають цукровим діабетом протягом тривалого часу — >20 років. Це найбільш часта причина розвитку ХЗН і ХНН. По своїй суті вона являє собою типове ураження клубочків, але внаслідок високої частоти виявлення в популяції пацієнтів ХЗН, діабетичну нефропатію виділяють як окрему форму ураження нирок (див. табл. 2.4).

Початок клінічного застосування інгібіторів АПФ при ураженні нирок було покладено у 80-ті роки XX ст. групами H.-H. Parving і S. Bjork, які досліджували ефективність каптоприлу у пацієнтів з інсулінозалежним цукровим діабетом. Роботами перших було показано, що застосування каптоприлу порівняно з плацебо вірогідно знижувало альбумінурію та сповільнювало прогресування ураження нирок. У роботах групи S. Bjork було встановлено, що застосування каптоприлу порівняно зі звичайною антигіпертензивною терапією (блокатори β-адренорецепторів, антагоністи кальцію, гідралазин) у пацієнтів з діабетичною нефропатією не тільки не погіршувало контроль АТ, але й у результаті прийому протягом 2 років попереджало погіршення функції нирок при однаковому зниженні АТ. В іншому дослідженні S. Bjork і співавторів був показаний позитивний ефект еналаприлу порівняно з блокаторами β-адренорецепторів у хворих на цукровий діабет I типу з ознаками нефропатії та ниркової дисфункції на процес зниження рівня гломерулярної фільтрації. Особливо відзначено, що ці ефекти не залежали від впливу препарату на рівень АТ. Попередні результати були підтверджені у більш масштабних багатоцентрових подвійних сліпих дослідженнях як у США, так і в Європі і переконливо довели, що застосування інгібіторів АПФ у хворих на цукровий діабет I типу сповільнювало розвиток ниркової недостатності, поліпшувало симптоматику, і,

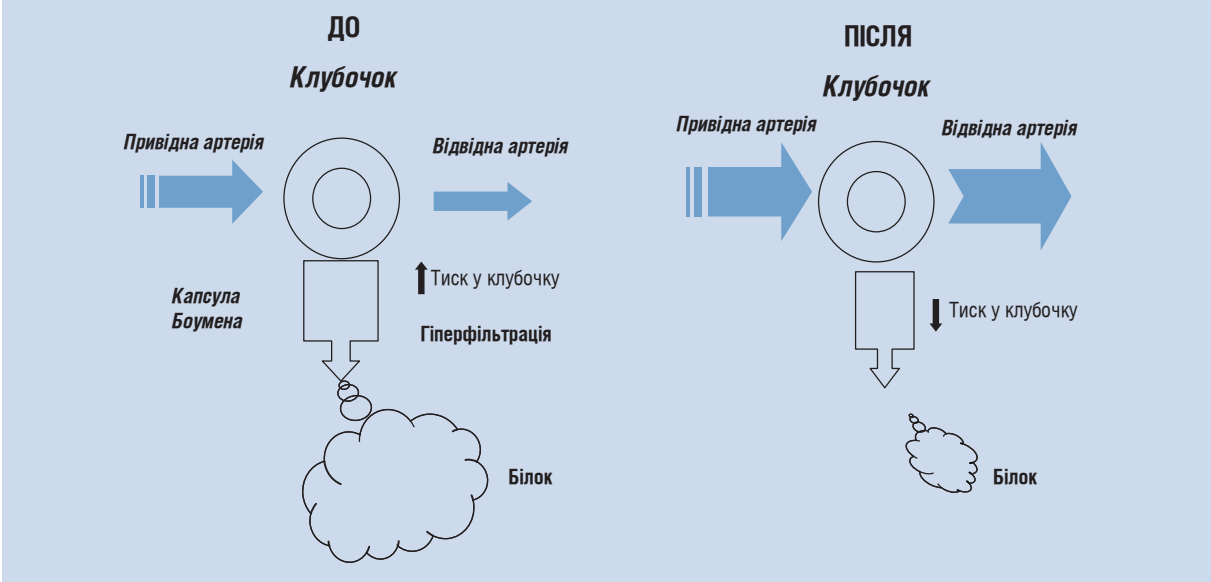


Рис. 2.4. *Вплив блокаторів РААС на внутрішньониркову гемодинаміку (пояснення в тексті)*

що найбільш важливо, збільшувало тривалість життя таких пацієнтів.

Успіхи, досягнуті при застосування інгібіторів АПФ у хворих на цукровий діабет I типу, спонукали до більш широкого вивчення їх ефективності при діабеті II типу. Численні дослідження показали, що застосування інгібіторів АПФ у пацієнтів з АГ і цукровим діабетом II типу порівняно з плацебо приводило до значного зниження мікро- і макроальбумінурії. Так само, як і у випадку із плацебо, у значній кількості прямих порівняльних досліджень ефективності інгібіторів АПФ із препаратами інших класів першого ряду (діуретиками, блокаторами β-адренорецепторів і антагоністами кальцію) було показано достовірно більш значне зниження екскреції білка із сечею. Ефективне зниження макро- і мікроальбумінурії при АГ і цукровому діабеті II типу дозволили більшості експертів зробити висновок про прямі нефропротекторні властивості інгібіторів АПФ і у такого контингенту хворих.

Значний вплив на практику застосування інгібіторів АПФ у пацієнтів з АГ і цукровим діабетом мали результати дослідження HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) і його гілки MICRO-HOPE (MICRO — Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes). У 3577 хворих, які брали участь у цьому дослідженні, діагностований цукровий діабет II типу. Застосування раміприлу протягом 4,5 року призвело до достовірного на 25% зниження частоти розвитку ІМ, інсульту або смерті, пов'язаної із серцево-судинною патологією. Позитивний ефект препарату не залежав від його впливу на рівень АТ. У дослідженні MICRO-HOPE було показано, що застосування раміприлу вірогідно (на 24%) знижувало ризик розвитку мікроальбумінурії. Терапія раміприлом була ефективною і у підгрупі хворих з I стадією ХНН.

Протягом останніх 10 років були опубліковані результати численних досліджень, у яких вивчався ефект БРА II на перебіг діабетичної нефропатії. Результати цих досліджень становлять особливий інтерес, оскільки включали значну кількість хворих на цукровий діабет II типу, а кінцеві точки були чітко пов'язані з нефропатією. У першому з них — IRMA (Irbesartan in patients with type II diabetes and microalbuminuria), заснованому на спостереженні 590 хворих на цукровий діабет з мікроальбумінурією, було показано, що прийом БРА II ірбесартану протягом 2 років приводив до відновлення нормоальбумінурії у третини хворих. Виражена нефропатія розвивалася в 3 рази рідше у пацієнтів, які приймали БРА II.

В іншому дослідженні — MARVAL (Microalbuminuria Reduction With Valsartan) проводили порівняльну ефективність вальзартану і антагоніста кальцію амлодипіну протягом 24 тиж у 332 хворих. Було показано, що лікування вальзартаном приводило до істотного зниження протеїнурії (до 56% початкового рівня), у той час як терапія амлодипіном практично не впливала на цей показник, незважаючи на однаковий ступінь зниження АТ в обох групах. У хворих, які приймали вальзартан, у 2 рази частіше відзначали регрес нефропатії до нормоальбумінурії, ніж у групі, що приймала амлодипін.

У двох інших дослідженнях — RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) і IDNT (Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial) вивчалася ефективність БРА у пацієнтів із уже розвиненою діабетичною нефропатією. Результати досліджень показали ефективність цього класу антигіпертензивних засобів щодо попередження прогресування ураження нирок (розвиток термінальних стадій ХНН) порівняно з плацебо та антагоністами кальцію (амлодипін). Оскільки ступінь зниження АТ у групах порівняння була однаковою, то автори цих досліджень вважають, що нефропротекторний ефект БРА II не залежав від їх антигіпертензивної дії.

Базуючись на результатах цих досліджень, Управління по контролю над продуктами харчування й лікарськими засобами (Food and Drug Administration — FDA) США рекомендувало БРА II як препарати вибору для лікування таких пацієнтів.

Порівняння нефропротекторних властивостей інгібіторів АПФ і БРА II було вивчено у дослідженні DETAIL (Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril). Первинною точкою була оцінка ступеня зниження ШКФ, визначення якої проводили прямим методом. У 5-річне спостереження були включені 250 хворих, які отримували терапію тельмізартаном або еналаприлом. При необхідності додавали інші антигіпертензивні засоби до досягнення цільового рівня АТ — <130/80 мм рт. ст. При абсолютно еквівалентному зниженні АТ в обох групах відзначали однакову ступінь зниження ШКФ. Слід підкреслити, що в дослідженні в обох групах було досягнуто цільового рівня зниження ШКФ — <2 мл/хв за рік, а частота смерті, пов'язаної із серцево-судинною патологією, склала всього 5% (!).

У триваючих багатоцентрових дослідженнях продовжується вивчення ефективності інших препаратів із цієї групи: вальзартану, тельмізартану, епрозартану, ольмезартану. Проводяться дослідження щодо порівняння нефропротекторних властивостей БРА II тельмізартану та інгібітору АПФ раміприлу, тельмізартану і вальзартану, ольмезартану і лозартану та ін.

Останнім часом з'явилися дані щодо додаткового нефропротекторного ефекту при додаванні прямого блокатора реніну аліскірену до БРА II при діабетичній нефропатії.

Безпека застосування блокаторів РААС при ренопаренхіматозній АГ

У деяких підручниках і настановах по лікуванню синдрому АГ або СН містяться положення щодо наявності протипоказань для призначення інгібіторів АПФ у хворих з порушеною функцією нирок. Автори пояснюють такі протипоказання можливим погіршенням функції нирок при застосуванні цього класу лікарських засобів. Слід підкреслити, що жодна з фармацевтичних компаній, які розробили й виробляють інгібітори АПФ на світовому ринку, не включила такі протипоказання в інструкції для медичного застосування цих препаратів. Дослідження останніх років повністю підтвердили доцільність і необхідність призначення інгібіторів АПФ при захворюваннях нирок.

Враховуючи можливе упереджене відношення лікарів до призначення інгібіторів АПФ, у 2001 р. АНА затвердила принципи застосування інгібіторів АПФ у хворих з ураженням нирок (табл. 2.10). Особливо слід підкреслити положення, що при призначенні антигіпертензивної терапії та зниженні АТ протягом перших 2–3 міс може відзначатися транзиторне зниження гломерулярної фільтрації й незначне підвищення рівня креатиніну.

У таких випадках необхідно ретельно моніторувати ці показники, не відміняючи лікування. У переважної більшості хворих через деякий час функціональний стан нирок поліпшується. У пацієнтів з прогресуючим погіршенням функції нирок на фоні антигіпертензивної терапії, особливо при застосуванні інгібіторів АПФ і БРА II, слід підозрювати стеноз ниркової артерії.

У літературі висловлюються спекулятивні припущення, що при нормальній функції нирок інгібітори АПФ, що мають нирковий шлях виведення, можуть мати переваги над іншими, що виводяться печінковим або печінково-нирковим шляхом. З іншого боку, при наявності ниркової дисфункції слід призначати препарати, що виводяться подвійним шляхом. Експерти Європейського товариства кардіологів у своєму Консенсусі по застосуванню інгібіторів АПФ при серцево-судинних захворюваннях (2004) висловили думку, що зазначені фармакологічні властивості не мають значення для досягнення клінічних ефектів цих препаратів.

У хворих з вираженою ХНН перевагу слід віддавати препаратам без або з мінімальним нирковим шляхом виведення (фозиноприл, спіраприл, моексиприл). Дозу всіх препаратів, крім

Таблиця 2.10

Принципи терапії інгібіторами АПФ: ниркові аспекти (затверджені АНА у 2001 р.)

1. Інгібітори АПФ покращують нирковий кровообіг та стабілізують рівень гломерулярної фільтрації у більшості пацієнтів, у тому числі з СН
2. Терапія інгібіторами АПФ показана хворим з діабетичною і недіабетичною нефропатією з екскрецією протеїну >1 г/добу
3. На початку застосування інгібіторів АПФ можуть відзначати підвищення вмісту креатиніну в сироватці крові, особливо у хворих з СН. Зазвичай таке підвищення відзначають зразу після призначення менше ніж у 10–20% пацієнтів. Як правило, підвищення вмісту креатиніну не прогресує і розглядається як наслідок змін ниркової гемодинаміки під впливом інгібіторів АПФ
4. Рівень креатиніну у більшості випадків швидко стабілізується, а потім знижується, хоча немає такого рівня креатиніну, при якому терапія інгібіторами АПФ протипоказана. Підвищені рівні креатиніну в сироватці крові частіше відзначають при застосуванні інгібіторів АПФ у хворих з уже існуючою ХНН
5. Розвиток ГНН має змусити лікаря до виявлення системної гіпотензії (середній АТ <65 мм рт. ст.), дефіциту об'єму екстрацелюлярної рідини або нефротоксичної дії препарату. Це слід проводити з метою визначення необхідності корекції або припинення дії цих факторів. Спеціальну увагу слід приділяти клінічній ситуації при двобічному стенозі ниркових артерій тяжкого ступеня або стенозі артерії єдиної нирки
6. Терапію інгібіторами АПФ можна тимчасово призупинити на період, поки фактори, що сприяють розвитку ГНН, будуть скориговані. У таких клінічних ситуаціях БРА II не можуть бути повноцінною заміною. Після коррекції зазначених факторів та зникненні симптомів ГНН, можна відновити терапію інгібіторами АПФ
7. Гіперкаліємія є потенційним ускладненням лікування інгібіторами АПФ, особливо у хворих на цукровий діабет з ХНН. Рекомендується моніторування вмісту калію в сироватці крові, відповідне зниження дієтичного вживання калію, а також слід уникати призначення агентів, які можуть спровокувати появу гіперкаліємії (наприклад калійзберігаючих діуретиків)

моексиприлу, необхідно знизити. Препарати, що блокують активність РААС, слід призначати під контролем рівня калію в сироватці крові.

Принципи призначення діуретиків у хворих з ренопаренхіматозною АГ

Призначення діуретиків є важливим компонентом лікування хворих з ренопаренхіматозною АГ. З одного боку, діуретики є патогенетично обґрунтованими засобами для зниження АТ у цієї категорії хворих — вони зменшують об'єм рідини в організмі, у тому числі у судинному руслі, зменшують набряки. З іншого боку, без їх застосування практично неможливо досягти ефективного контролю АТ і покращити функцію нирок. Діуретики потенціюють антигіпертензивний ефект інших препаратів, особливо інгібіторів АПФ і БРА II. Лікування починають зі звичайних доз, при необхідності дозу підвищують до максимальної. При рівні креатиніну >2,5 мг/дл (220 мкмоль/л) тіазидні діуретики будуть неефективними, а калійзберігаючі діуретики протипоказані. При необхідності діуретики з коротким періодом напіввиведення (фуросемід) слід призначати 2–3 рази на добу.

У рекомендаціях АНФН (2004) вказано, що у більшості пацієнтів з ХЗН необхідно використовувати діуретики (клас I, рівень доказовості А). Діуретики слід призначати, керуючись наступними принципами:

• тіазидні діуретики можуть призначати на стадії 1–3, (рівень доказовості А) — ШКФ >40 л/хв/1,73 м^2 або рівень креатиніну сироватки крові <2,5 мг/дл (220 мкмоль/л);

• петльові діуретики можуть призначати на всіх стадіях ХЗН (рівень доказовості А);

• калійзберігаючі діуретики не призначають:

а) на стадії ХЗН 4–5;

б) у хворих, які приймають інгібітори АПФ або БРА II (рівень доказовості А).

У випадку тривалого застосування діуретиків для попередження ризику виникнення побічних ефектів терапії слід моніторувати:

• гіповолемію (можливість розвитку артеріальної гіпотензії і , як наслідок, зниження функції нирок — зниження ШКФ);

• гіпокаліємію та інші електролітні порушення. Інтервал для моніторування залежить від їх вихідного рівня (див. нижче).

При лікуванні АГ перевагу слід віддавати діуретикам тривалої дії та/або їх комбінації (краще фіксованим) з іншими антигіпертензивними препаратами для підвищення комплаєнтності хворих до терапії.

Спостереження за хворими з ренопаренхіматозною АГ

Амбулаторне лікування АГ проводиться безперервно протягом життя. Хворі з АГ підлягають диспансерному спостереженню дільничними терапевтами або сімейними лікарями за місцем проживання. При наявності серцево-судинних ускладнень або високого ризику їх розвитку — спостереження у кардіолога. При виявленні ХЗН до програми спостереження слід підключити нефролога та ендокринолога (при наявності цукрового діабету). Контролю підлягають цільові показники АТ, ШКФ, альбумін- (протеїн)урія. Крім того, додатково слід контролювати вміст електролітів (калію, при необхідності натрію, хлору, кальцію), глюкози, ХС та його фракцій у сироватці крові. У випадку виявлення порушень підлягають контролю показники білкового обміну. Частота візитів та контроль біохімічних показників залежить від ступеня їх порушення. Хворі з ренопаренхіматозною АГ можуть направлятися на МСЕК (медико-соціальну експертну комісію) у зв'язку із втратою працездатності.

У табл. 2.11 наведені основні показники, що підлягають контролю при спостереженні за паці-

Таблиця 2.11

Показники, які підлягають контролю при спостереженні за пацієнтами з ХЗН і АГ

Початковий етап		
Показник	**Рідше 1 разу на місяць**	**Не менше 1 разу на місяць**
САТ	120–159	>160 або <120
ШКФ мл/хв/1,73 м^2 або КК мл/хв	⩾60	<60
Калій сироватки крові (ммоль/л)	4,0–4,5	<4,0>4,5
Після стабілізації клінічного стану		
Показник	**Рідше 1 разу на 6 міс**	**Не менше 1 разу на 6 міс**
ШКФ мл/хв/1,73 м^2 або КК мл/хв	⩾60	<60
Зниження ШКФ або КК за рік	<4 мл/хв/1,73 м^2 або 4 мл/хв	⩾4 мл/хв/1,73 м^2 або 4 мл/хв
Фактори ризику прогресування ХЗН	Ні	Є
Супутня патологія	Ні	Є

єнтами з ХЗН і АГ, а також частота їх визначення залежно від ступеня їх початкових змін.

ЛІТЕРАТУРА

1. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії (2008) Київ, 80 с.
2. 1999 WHO – ISH guidelines for the management of hypertension (1999) J. Hypertension, 11: 905–916.
3. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension (2003) J. Hypertension, 21: 1011–1053.
4. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension (2007) J. Hypertension, 25: 1105–1187.
5. Bart B.A. (1999) Concern for azotemia with converting enzyme inhibitors: public health implications and clinical relevance. Am. Heart J., 138: 801–803.
6. Bjork S., Mulec H., Johnsen S.A. et al. (1992) Renal protective effects of enalapril in diabetic nephropath. Br. Med. J., 304: 339–343.
7. Bjork S., Nyberg G., Mulec H. et al. (1986) Beneficial effects of angiotensin converting enzime inhibition on renal function in patients with diabetics with nephropathy. Br. Med. J., 293: 471–474.
8. de Zeeuw D., Cooper M.E., Keane W.F. et al. for RENAAL Investigators. Results of losartan organ protection study. 11th European meeting on hypertension. Abstracts (2001) J. Hypertension, 19(Suppl. 2): S16.
9. Epstein M., Tobe S. (2001) What is the optimal strategy to intensify blood pressure control and prevent progression of renal disease? Current Hypertension Reports, 3: 422–428.
10. Hallan S., Asberg A., Lindberg M., Johnsen H. (2004) Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. Am. J. Kidney Dis., 44: 84–93.
11. Hannendouche T., Landois P., Goldfarb B. et al. (1994) Randomized controlled trial of enelapril and beta-blockers in non-diabetic chronic renal failure. Br. Med. J., 309: 833–837.
12. Hansson L., Zanchetti A. et al. for the HOT Study Group. (1998) Effects of intense blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. Lancet, 351: 1755–1762.
13. Hebert L.A., Bain R.P., Verme D. et al. (1994) Remission of nephrotic range proteinuria in type I diabetes. The Collaborative Study Group. Kidney Int., 46: 1688–1693.
14. Heinig R.E. (2002) What should the role of ACE inhibitors be in the treatment of diabetes? Lessons from HOPE and MICRO-HOPE. Diabetes Obes. Metab., 4(Suppl. 1): S19–S25.
15. Hypertension Primer. The essentials of high blood pressure. Third edition. From the council on high blood pressure research American Heart Association (2003) 532 p.
16. Levey A.S., Perrone R.D., Madaio M.P. (1991) Laboratory assessment of renal disease: clearance, urianalysis and renal biopsy. In B.M. Brenner and E.R. Rector Edition. The Kidney. W.B. Saunders, Philadelphia, 919–968.
17. Lewis E.J., Hunsiker L.G., et al. (1994) The effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. N. Engl. J. Med., 329: 1456–1462.
18. Mathinsen E.R., Hommel E., Giese J. et al. (1991) Efficacy of captopril in postponing nephropathy in normotensive insulin dependent diabetic patients with macroalbuminuria. Br. Med. J., 303: 81–87.
19. Moser M., Basile J., Miller E.R. et al. (2002) Roundtable Discussion: Hypertension, Renal Disease and Diabetes. J. Clin. Hypertension, 4: 113–119.
20. National Kidney Foundation. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. Executive Summary (2002) New York, 94 p.
21. National Kidney Foundation. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease (2004) Am. J. Kidney. Dis., 43(5 Suppl. 1): 1–290.
22. Parving H.-H., Hommel E., Smidt U.M. (1988) Protection of kidney function and decrease in albuminuria by captopril in insulin dependent diabetics with nephropathy. Br. Med. J., 297: 1086–1091.
23. Rodby R., Ruilope L., Hunsicker L. et al. for the Collaborative Study Group. Results of the irbesartan type II diabetic nephropathy trial. 11th European meeting on hypertension. Abstracts (2001) J. Hypertension, 19(Suppl. 2): S16.
24. Ruilope L.M. (1995) Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of diabetic nephropathy. J. Hypertension,13(Suppl. 2): S91–S93.
25. Rule D., Timothy S., Larson M. et al. (2004) Using Serum Creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. Ann. Internal Med., 141: 929–937.
26. Schoolwerth A.C., Sica D.A. et al. (2001) Renal Considerations in Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Therapy. AHA Scientific Statement. Circulation, 104: 1985–1991.
27. Taal M.W., Brenner B.M. (2002) Combination ACEI and ARB therapy: additional benefit in renoprotection. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens., 11: 377–381.
28. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. US Department of Health and Human Service. NIH Publication No. 03-5233 (2003) 34 p.
29. Toto R.D. (2004) Hypertension in chronic kidney disease. In Secondary Hypertension ed. G.A. Mansoor. Humana Press, Totowa, New Jersy, p. 39–62.
30. Vervoort G., Hans L., Willems F. et al. (2002) Assessment of glomerular filtration rate in healthy subjects and normoalbuminuric diabetic patients: validity of a new (MDRD) prediction equation. Nephrol. Dialysis Transpl., 17: 1909–1913.
31. Viberti G., Mogensen C.E., Groop L.C. et al. (1994) Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. J.A.M.A., 271: 275.

РЕНОВАСКУЛЯРНА АГ

ВИЗНАЧЕННЯ

Реноваскулярна АГ зумовлена одно- або двобічним стенотичним ураженням ниркових артерій. Слід чітко поділяти поняття «реноваскулярна АГ» і «ураження (хвороби) судин нирок», оскільки реноваскулярна АГ виникає внаслідок різних захворювань ниркових артерій, які мають своє походження, патогенез, перебіг, лікування та прогноз. Не всі стенотичні ураження ниркових артерій, що виявляються при ангіографічному дослідженні, призводять до розвитку реноваскулярної АГ.

Важливість своєчасної діагностики цієї вторинної форми АГ зумовлена тим, що вона може бути причиною підвищення АТ у молодому віці і в 30% випадків зумовлює злоякісний перебіг. Прогресування реноваскулярної АГ призводить до розвитку тяжких серцево-судинних ускладнень, у тому числі ХСН, а також ХНН. Водночас своєчасна корекція виявленого стенозу ниркових артерій у ряді випадків дозволяє нормалізувати рівень АТ або (у більшості пацієнтів) полегшити його контроль, а також попередити розвиток серцево-судинних або ниркових ускладнень.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Поширеність реноваскулярної АГ у популяції хворих з АГ становить 1–5%. У профільних відділеннях хворих, що спеціалізуються на лікуванні хворих з рефрактерними формами АГ, частота виявлення реноваскулярної АГ досягає 10%. За даними відділення симптоматичних гіпертензій Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» АМН України, із 3495 первинних хворих з АГ, обстежених у відділенні за період з 1994 по 2003 р., діагноз «реноваскулярна АГ», підтверджений ангіографічним дослідженням або під час оперативного втручання, встановлений 56 пацієнтам (1,6%).

Після впровадження в практику моделювання АГ у собак методом Goldblatt на початку 30-х років XX ст. було висловлено припущення про можливий розвиток АГ за подібним механізмом у частини пацієнтів. Уперше клінічне значення стенозу ниркових артерій для розвитку вторинної АГ було описано Leadbetter і Burkland у 1938 р. Sensenbach у 1944 р. описав лікування АГ після видалення нирки з атеросклеротично зміненими артеріями. У 1957 р. Poutasse і Dustan описали інші ознаки цього захворювання і запропонували показання для проведення ангіографії. У 1960 р. у США було почате кооперативне багатоцентрове дослідження реноваскулярної АГ (Cooperative Study of Renovascular Hypertension), що поклало початок сучасним уявленням про це захворювання.

Як зазначено вище, не кожне звуження ниркових артерій і не у всіх пацієнтів призводить до розвитку АГ. Стеноз ниркових артерій можуть відзначати і в осіб з нормальним рівнем АТ. У пацієнтів старше 60 років ураження ниркових артерій атеросклеротичної природи відзначається майже в 50% випадків при нормальному рівні АТ. За даними K. Hooly і співавторів при проведенні серійних селективних ангіографічних досліджень стеноз ниркових артерій відзначали у 49% осіб з нормальним та у 77% пацієнтів з підвищеним АТ. Таким чином, доведено, що рутинне проведення ангіографії серед усіх хворих з підвищеним АТ для виявлення реноваскулярної АГ буде малоефективним.

ПАТОГЕНЕЗ

Вважають, що реноваскулярна АГ розвивається при наявності функціонально значимого стенозу ниркової артерії, при виникненні ішемії нирок. Гемодинамічно значимим вважають стеноз, при якому зменшення просвіту артерії в ділянці ураження досягає 50–70%. До формування реноваскулярної АГ призводять наступні захворювання: атеросклероз, фібромускулярна дисплазія, неспецифічний аортоартеріїт; рідше — аневризми ниркових артерій, пухлини або кісти, що здавлюють нирки або ниркові артерії, патологічно рухливі нирки (перегини артерій при нефроптозі або після хірургічної фіксації нирки), гіпоплазія основних ниркових артерій та деякі інші нечасті причини. Водночас за даними J. Crowley і співавторів при повторних ангіографічних обстеженнях прогресування ураження ниркових артерій у середньому через 2,6 року відзначали у 11,1% хворих з первинно виявленим стенозом. При цьому прогресування стенозу асоціювалося зі зниженням функції нирок.

У патогенезі АГ при цьому захворюванні провідна роль належить зменшенню ниркового кровотоку, що виникає при звуженні ниркової артерії, ішемії тканини нирок та компенсаторній активації РААС. У юкстагломерулярному апараті нирок з А I під дією реніну утворюється А II — високоактивний вазопресорний пептид, який діє як безпосередньо на артеріоли з підвищенням їх тонусу і периферичного опору, так і опосередковано — шляхом стимуляції секреції альдостерону. У фізіологічних умовах цей механізм спрямований на підтримку стабільності ниркового кровотоку при різних коливаннях АТ, у першу чергу при його зниженні під час кровотечі і травми. У цьому випадку цей механізм запускає патологічний процес і бере участь у його прогресуванні. У більшості хворих зі стенозом ниркових артерій, особливо при однобічній його локалізації, АГ є ренінзалежною. Тривала активація РААС призводить до розвитку вторинного гіперальдостеронізму, накопичення натрію в стінці артеріол, підвищення їх чутливості до дії ряду вазопресорних агентів. Таким чином, запускаються нові ланки патогенезу, включаються численні пресорні й депресорні фактори, які й визначають характер перебігу АГ. Клінічний перебіг реноваскулярної АГ може мати різні особливості залежно від етіології захворювання, яке призводить до стенозу ниркових артерій. У практичній діяльності лікаря при виявленні випадків підвищеного рівня АТ у пацієнтів важливим є розпізнавання найбільш частих захворювань, що призводять до розвитку реноваскулярної АГ, а саме атеросклерозу, фібромускулярної дисплазії, неспецифічного аортоартеріїту. За вищеописаним механізмом можливий розвиток АГ внаслідок хронічної ішемії нирок при коарктації аорти.

КЛІНІЧНІ ФОРМИ РЕНОВАСКУЛЯРНОЇ АГ

Атеросклероз

Атеросклероз — найбільш часта причина (80–90%) стенозу ниркових артерій. У більшості випадків атеросклеротичне ураження ниркових артерій відзначають у чоловіків віком старше 50 років, частіше воно буває однобічним (зліва). У більш старшому віці виявляють множинні стенози, у тому числі двобічні. Типові стенози виявляються в усті та в середній частині ниркових артерій. Найчастіше одночасно відзначають й інші локалізації атеросклеротичних уражень:

у коронарних і мозкових артеріях, в артеріях нижніх кінцівок. Фактори ризику, патогенетичні механізми й ускладнення атеросклерозу різної локалізації слід розглядати в цілому в контексті одного захворювання (див. відповідний розділ).

Проте атеросклеротичне ураження ниркових артерій, яке призводить до розвитку реноваскулярної АГ, може мати свої специфічні симптоми. При атеросклерозі ниркових артерій ураження має прогресуючий характер, можуть мати місце оклюзії. На фоні атеросклерозу ниркових артерій перебіг АГ у 25–30% випадків має злоякісний характер, ще частіше відзначають рефрактерність до проведеної антигіпертензивної терапії: пацієнти приймають 3–4 препарати у високих дозах з недостатнім ефектом.

При атеросклеротичному стенозі ниркових артерій порівняно з іншими формами реноваскулярної АГ частіше й швидше відзначають розвиток ХНН. Це відбувається тому, що при гемодинамічно значимих стенозах артерій обох нирок або основної артерії єдиної нирки формується гіпоперфузія ниркових клубочків, їх ішемія і прогресивно розвиваються фіброзні та атрофічні зміни в нефронах. Та частина нирок, яка функціонує, заміщається рубцевою тканиною. Тривало існуюча ішемія нирок за аналогією з ІХС у літературі іменується ішемічною хворобою нирок (ІХН), або ішемічною нефропатією. ІХН може розвиватися і при емболії дрібних гілок ниркових артерій кристалами ХС, а також інших проявах атеротромбозу. Перебіг захворювання може ускладнитися раптовим розвитком або прогресуванням ниркової недостатності. Частіше це відзначають у хворих похилого віку, ускладнення поєднується з атеросклеротичним ураженням артерій інших басейнів: головного мозку, серця та нижніх кінцівок з типовими клінічними проявами. У більшості хворих відзначаються клінічні прояви ІХС (стенокардія, перенесений ІМ, СН, порушення ритму серця). Прогресуюча ниркова недостатність у пацієнтів з тяжкою або рефрактерною АГ на фоні розповсюдженого атеросклерозу — типові клінічні прояви ІХН. Сучасні настанови рекомендують цей процес також розглядати як прояв ХЗН і класифікувати відповідно до існуючих стадій (див. розділ «Ренопаренхіматозна АГ»).

Атеросклероз ниркових артерій може ускладнюватися гострим тромбозом або емболією з розвитком інфарктів нирок. Гостра оклюзія ниркових артерій, що виникає внаслідок цих процесів, проявляється у вигляді больового, сечового й гіпертензивного синдромів. Больовий синдром характеризується болем у животі або поперековій області; біль носить постійний характер і може не віддавати в пахвинну ділянку, що відрізняє її від нападів ниркової коліки. Тривалість больового синдрому — від декількох годин до кількох діб. Сечовий синдром проявляється зменшенням кількості сечі аж до олігурії, протеїнурії, гематурії (частіше незначної). Гіпертензивний синдром проявляється у вигляді появи (наростання) стійкої, прогресуючої АГ. Певне значення при наведеній симптоматиці має поява нейтрофільного лейкоцитозу з підвищенням ШОЕ.

Крім зазначених ситуацій, при атеросклеротичному ураженні аорти може розвинутися розшаровуюча аневризма черевного відділу. При цьому може виникнути клініка як хронічного (при тривалому існуванні цього стану), так і гострого стенозу ниркових артерій.

Фібромускулярна дисплазія

Фібромускулярна дисплазія (ФМД) ниркових артерій — друга за частотою причина реноваскулярної АГ (10–15% випадків). ФМД — неатеросклеротичне, незапальне захворювання, яке вражає переважно ниркові і сонні артерії, вкрай рідко — обидва басейни артерій. Захворювання описане у 1955 р. Л. Маккорміком. ФМД частіше хворіють молоді жінки й діти, хоча у дітей не відзначається виражених статевих відмінностей за частотою її розвитку. Патогенез захворювання дотепер не визначений. Вважається, що головну роль відіграють генетичні, гормональні та механічні фактори, а також ішемія артеріальної стінки, носійство антигену H1A–DRw6. Відзначено успадковування хвороби за аутосомно-домінантним типом. Більшу частоту захворювання у жінок пов'язують із впливом ендо- і екзогенних естрогенів. Крім цього, факторами ризику є тютюнопаління, сімейний анамнез щодо АГ, а також ураження vasa vasorum.

Захворювання може вражати кожний із шарів артеріальної стінки — інтиму, медію та адвентицію. У 80–85% хворих відзначають ураження медії (у дистальному відділі основної ниркової артерії і її гілок). Звуження просвіту судини відбувається у результаті концентричного або ексцентричного відкладання колагену в просвіт судини. При цьому внутрішня еластична мембрана тоншає або фрагментується. Патологічний процес проявляється мультифокальним, тубулярним або монофокальним стенозом. При цьому відзначають ураження артерій малого та середнього калібру. На додаток до звужень у судинній стінці розвиваються слабкі місця, у яких виявля-

ють аневризматичні розширення, що при ангіографічному дослідженні дає типову картину, що нагадує чотки або намисто з перлів. Частіше відзначають однобічне ураження, проте у ⅓ пацієнтів може бути ураження багатьох басейнів.

Природній перебіг захворювання переважно доброякісний. Досить довго захворювання має безсимптомний перебіг. Описані випадки знахідок ФМД ниркових артерій при скринінгових дослідженнях донорів для пересадки нирок. Нечастий тип ураження — в області інтими та/або періартеріально частіше відзначають у дітей і осіб молодого віку (15–30 років), захворювання має швидко прогресуючий перебіг.

Розвиток реноваскулярної АГ є типовим проявом ФМД ниркових артерій. Надалі в клінічній картині домінують симптоми АГ, а також її ускладнень. Рідко першим виявленим симптомом захворювання, може бути прояв ниркової недостатності. До такого стану може призвести неправильний прийом деяких лікарських препаратів: інгібіторів АПФ, антагоністів ангіотензинових рецепторів, стероїдних і НПЗП. Наявні в літературі спостереження свідчать, що при своєчасному виявленні захворювання й проведенні інтервенційного або хірургічного втручання у більшості хворих із ФМД (>80%), у тому числі і дітей, відзначають нормалізацію АТ та сприятливий довгостроковий прогноз.

Неспецифічний аортоартеріїт

Неспецифічний аортоартеріїт (хвороба Такаясу, брахіоцефальний артеріїт) — системне запальне захворювання аутоімунного характеру з переважаючим ураженням аорти і її гілок порівняно з іншими, розглянутими раніше захворюваннями, є нечастою причиною розвитку реноваскулярної АГ. Переважно (близько 90%) хворіють жінки, частіше вихідці з азіатського регіону. Зазвичай хворіють особи молодого віку, частіше 20–40 років, вкрай рідко — після 50 років.

Ураження ниркових артерій при захворюванні рідко буває ізольованим. Частіше відзначають множинні ураження різних артеріальних судинних басейнів різної довжини з розвитком тяжких ішемічних порушень з боку життєво важливих органів. При активному запальному процесі в клініці домінує синдром гострофазних реакцій (субфебрильна температура, підвищення ШОЕ, збільшення вмісту СРБ). При неспецифічному аортоартеріїті патологічний процес у ниркових артеріях локалізується переважно в ділянці устя або дещо дистальніше від нього (до 1,5 см). Оклюзії артерій нирок відзначають рідше, ніж стенози; двобічні ураження — дещо частіше, ніж однобічні. АТ у більшості випадків досягає високого рівня, часто до 180–300/100–160 мм рт. ст., а у половини хворих розвивається синдром злоякісної АГ.

Згідно з рекомендаціями Американської колегії ревматологів (ACR, 1990) діагностичними критеріями артеріїту є наступні ознаки: початок захворювання у осіб віком до 40 років, ослаблення пульсу на плечовій артерії, різниця АТ на плечових артеріях >10 мм рт. ст., шум на уражених артеріях (аорта та її гілки), зміни на ангіограмі. Діагноз може бути встановлений при наявності 3 і більше діагностичних критеріїв (чутливість — 90,5%, специфічність — 97,8%).

ДІАГНОСТИКА

Як відзначалося вище, проведення скринінгу серед усіх пацієнтів з підвищеним АТ для виявлення реноваскулярної АГ неефективне і тому вважається недоцільним. У діагностиці АГ ваноренального походження можна виділити ряд етапів: виявлення лікарем часу першого контакту клінічних проявів захворювання, які можуть вказувати на вірогідність реноваскулярної АГ; виявлення власне стенозу ниркових артерій; встановлення залежності між стенозом ниркових артерій і АГ; встановлення етіології захворювання, що призводить до стенозування ниркових артерій і виникнення реноваскулярної АГ. У табл. 2.12 узагальнені симптоми, наявність яких у хворого з підвищеним АТ повинна викликати підозру на реноваскулярну АГ.

Таблиця 2.12

Симптоми, які дозволяють запідозрити наявність реноваскулярної АГ

• Вік <30 і >55 років
• Швидкопрогресуючий перебіг АГ
• Рефрактерність до терапії АГ (при комбінованому застосуванні ⩾3 препаратів, у тому числі діуретика)
• Порушення функції нирок невизначеної етіології
• Розвиток азотемії при призначенні інгібітору АПФ або БРА II
• Шум над проекцією ниркових судин, що визначається аускультативно
• Множинні стенотичні ураження коронарних, мозкових, периферичних судин
• Рецидиви епізодів набряку легень на фоні високого АТ

Уже на першому етапі обстеження хворих з АГ можна запідозрити ваноренальний генез АГ. Попередній діагноз цієї форми АГ ґрунтується на характері перебігу і даних анамнезу захворювання. До типових ознак належать:

• наявність у молодих жінок високої стабільної АГ, особливо при злоякісному перебігу, а також наявність високого АТ, рефрактерного до медикаментозної терапії (ФМД);

• злоякісний перебіг АГ у пацієнтів віком 50 років і старше (атеросклероз);

• раптовий розвиток АГ після епізоду болі в ділянці нирок (тромбоз ниркових артерій).

У деяких випадках вдається виявити факт погіршення функції нирок на фоні призначення інгібіторів АПФ або БРА II: швидке підвищення рівня креатиніну в сироватці крові при їх прийомі.

Дані фізикального обстеження дозволяють визначити прояви, типові для реноваскулярної АГ:

• при аускультації — систолічний шум над черевним відділом аорти, який рідко може вислуховуватися у хворих з однобічним стенозом і частіше — у хворих з двобічним стенозом. Шум над стенозами ниркових артерій вислуховується на середині відстані між мечоподібним відростком і пупком;

• асиметрія АТ і пульсу на верхніх кінцівках;

• наявність градієнта САТ між верхніми та нижніми кінцівками. Асиметрія АТ на кінцівках та систолічний шум над нирковими артеріями характерні для системних захворювань: атеросклерозу і хвороби Такаясу.

Загальний аналіз сечі і крові обов'язкові на першому етапі діагностики, з їх допомогою також оцінюють функціональний стан нирок (ШКФ). Як правило, у загальному аналізі сечі виражена патологія відсутня. При розвитку ХЗН (нефросклерозу або ішемічного зморщування) з'являється помірно виражена альбумінурія.

Наступним найважливішим етапом діагностики реноваскулярної АГ є поглиблене біохімічне дослідження. Як ми вже відзначали, в основі патогенезу реноваскулярної АГ лежить підвищення продукції реніну нирками у відповідь на їх недостатнє кровопостачання. Водночас підвищений рівень реніну у венозній крові виявляли лише у 50–70% пацієнтів з реноваскулярною АГ. Проте у 15–20% хворих з есенціальною АГ активність реніну плазми крові також підвищена, тому ця ознака не є специфічною. У зв'язку з цим рутинне визначення активності реніну в плазмі крові для діагностики реноваскулярної АГ не рекомендується. З метою підвищення специфічності визначення активності реніну була запропонована функціональна проба з інгібітором АПФ каптоприлом. Під впливом прийому інгібітору АПФ у відповідь на зниження ниркової перфузії з боку стенозу підвищується продукція реніну, що призводить до підвищення АТ. Вимірюють первинний рівень АТ і через 1 год після прийому 25 мг каптоприлу: при високій активності реніну, яка характерна для вторинного гіперальдостеронізму — важливої ланки в патогенезі реноваскулярної АГ, — відзначають виражене зниження АТ. Більш показова модифікація цієї проби з дослідженням активності реніну в плазмі крові первинно і через 1 год після прийому каптоприлу. F. Muller і співавтори (1986) запропонували наступні діагностичні критерії для пацієнтів з однобічним стенозом і збереженою функцією нирок, які, за їх даними, мають високу чутливість (79%) і специфічність (89%):

1. Підвищення рівня активності реніну в плазмі крові після прийому каптоприлу >12 нг/мл/год.

2. Абсолютне підвищення активності реніну в плазмі крові >10 нг/мл/год.

3. Підвищення активності реніну в плазмі крові порівняно з початковим рівнем >150% або >400% — при початковому його рівні <3 нг/мл/год.

На жаль, практика показує, що не у всіх хворих є можливим провести зазначений тест. На діагностичну значимість проби з каптоприлом може впливати прийом більшості антигіпертензивних препаратів. Тому за 2–4 тиж до проведення цієї проби слід відзначити лікарські засоби, які можуть впливати на РААС. При необхідності для корекції АТ призначають блокатори кальцієвих каналів. Дані більш сучасних досліджень показують, що тест із каптоприлом може давати до 43% псевдонегативних і 34% псевдопозитивних результатів.

Дуже важливе діагностичне значення мають інструментальні (візуалізуючі) методи для оцінки асиметрії розмірів, форми та функції нирок. З цією метою застосовують методи, які дозволяють роздільно оцінити стан обох нирок. Стенозувальне ураження артерії з подальшим зниженням кровотоку у нирці веде до зниження її функції, а потім і розмірів органа на ураженій ділянці. Зниження внутрішньониркового перфузійного тиску і поступово прогресуючий процес зморщування нирок призводить до розвитку їх асиметрії. Виявлення асиметрії розмірів нирок — ознака, типова для однобічного ураження.

Незважаючи на те що провідна роль у визначенні локалізації та характеру ураження ниркових артерій на сьогодні приділяється рентгеноконтрастній ангіографії, на початковому етапі діагностики застосовуються простіші і разом з тим досить інформативні методи: УЗД нирок, радіо-

нуклідна ренографія (сцинтиграфія), екскреторна урографія. На першому етапі дослідження широко використовується УЗД у В-режимі. Різниця в поздовжньому розмірі нирок, що перевищує 15 мм, — характерна ознака реноваскулярної АГ. Зазначену асиметрію можна виявити тільки у 60–70% хворих. Дуплексне сканування ниркових артерій з кольоровою допплєрівською приставкою дозволяє діагностувати стенози ниркових артерій, особливо при переважній їх локалізації в ділянці устя. При дуплексному скануванні важливого значення набувають локалізація пікової швидкості кровотоку, зміна його спектра, підвищення лінійної швидкості кровотоку по нирковим артеріям, асиметрія швидкісних показників. Діагностичне значення має підвищення пікової швидкості кровотоку в артеріях нирок >180 см/с або збільшення співвідношення швидкості потоку крові в ниркових артеріях до швидкості в аорті більше ніж в 3,5 раза. За даними спеціалізованих клінік чутливість цього методу становить 88–95%, а специфичність — 90–99%.

З діагностичною метою при нормальній функції нирок застосовують радіонуклідні дослідження. Проведення ренографії з ^{131}I-гіппураном часто дозволяє виявити зниження функції нирки з боку стенозу (сповільнення досягнення піка кривої). При цьому відсутність асиметрії при наявності стенозу пояснюють двобічним симетричним ураженням ниркових артерій, а у деяких хворих — розвитком колатералей. Успішно застосовується динамічна нефроангіосцинтиграфія з ^{99m}Tc-диетилентриамінпентаацетатом. Швидкість елімінації цього ізотопу залежить від клубочкової фільтрації. Дослідження дозволяє оцінити перфузію нирок, їх розміри та екскреторну функцію. Діагностичну значимість цього дослідження можна підвищити при його комбінації з каптоприловою пробою: візуалізацію нирок проводять до і після прийому 25–50 мг каптоприлу, що дозволяє виявити функціональний резерв нирок. Такий підхід дозволяє не тільки виявити стеноз ниркових артерій, але й оцінити його функціональну значимість. Визначають асиметрію накопичення ізотопу на 1,5–2-й хвилині і його секрецію на 15–20-й хвилині після ін'єкції. За даними деяких досліджень чутливість методу становить 45–94%, а специфічність — 81–100%.

Внутрішньовенна екскреторна урографія є більш трудомістким методом дослідження і проводиться у тих випадках, коли дані УЗД і радіонуклідних методів не дозволили уточнити діагноз, а проведення контрастної ангіографії вважається передчасним і переноситься на наступний етап діагностики. Необхідно враховувати, що екскреторна урографія, як і всі рентгеноконтрастні методи дослідження, протипоказана при непереносимості йодовмісних контрастних речовин, а також при значному зниженні функції нирок внаслідок розвитку ХНН. При проведенні екскреторної урографії при наявності однобічного стенозу ниркової артерії виявляють асиметрію функції нирок, затримку появи контрастної речовини на ураженій ділянці на ранніх і підвищену концентрацію її в ураженій нирці на пізніх етапах дослідження. Чутливість методу становить 74%, специфічність — 86%.

Спіральна КТ із контрастуванням дозволяє неінвазивно й досить точно візуалізувати ниркові артерії. За даними ряду досліджень чутливість методу при виражених стенозах (>50%) становить 90%, а специфічність — 97%. Недоліком методу є необхідність використання контрастної речовини, яка має нефротоксичний потенціал і обмежує застосування методу у хворих з порушеною функцією нирок. На рис. 2.5 зображена КТ-ангіограма з типовими змінами судин нирок при ФМД.

Рис. 2.5. *Дані КТ ангіографії хворої П., 19 років; множинні стенози ниркової артерії при ФМД (позначені стрілкою)*

МРТ є альтернативним методом, що забезпечує проведення безпечної (ненефротоксичної) неінвазивної ангіографії. Її використання для візуалізації ниркових артерій виправдано у хворих із значними порушеннями функції нирок. Чутливість методу досягає 100%, а специфічність — 92–96%.

Важливу роль у діагностиці реноваскулярної АГ відіграє ангіографія черевної частини аорти і селективно — ниркових артерій. Цей метод залишається золотим стандартом діагностики стенозів артерій нирок. Його застосування дає можливість встановити локалізацію стенозу, його довжину, ступінь розвитку колатералей, а у фазі нефрограм визначити розміри нирок. Основна ангіографічна ознака наявності стенозу — локальне зменшення діаметра судини (рис. 2.6). Гемодинамічно значимим стенозом вважають зменшення діаметра артерії в області її ураження на 50% порівняно з незміненою ділянкою, а зменшення на ⩾70% розцінюють як критичний стеноз. Трансфеморальна контрастна ангіографія дозволяє виявити не тільки стеноз ниркової артерії, але й диференціювати його етіологію. Зокрема, при ФМД визначають множинні звуження з постстенотичною дилатацією ниркової артерії (характерна картина «намиста із перлів» – рис. 2.7). Чутливість методу досягає 100%. АНА у 2006 р. рекомендувала проводити ангіографію ниркових артерій при проведенні планової коронарографії всім пацієнтам, у яких відзначають симптоми, характерні для реноваскулярної АГ (див. табл. 2.12). Водночас контрастна селективна ангіографія має свої недоліки, оскільки несе певний ризик для хворого: інвазивна артеріальна катетеризація з усіма її можливими ускладненнями, токсична дія контрасту (у тому числі нефротоксична), рентгенівське опромінення.

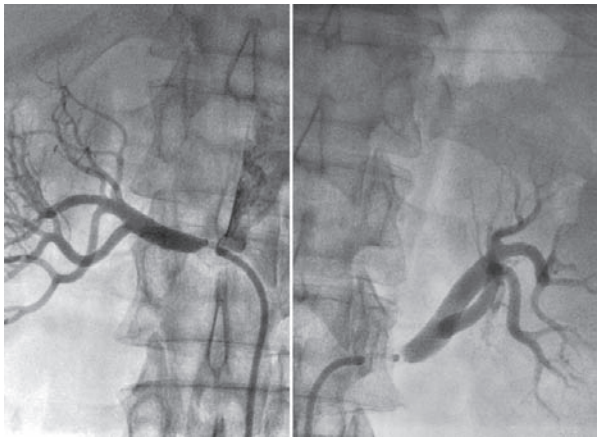


Рис. 2.6. *Дані аортографії хворого П., 65 років: двобічні стенози устів ниркових артерій при атеросклеротичному ураженні*

Для зниження потенційного ризику інвазивної ангіографії був запропонований метод комп'ютерної апроксимації зображення нирок при внутрішньовенному введенні контрастної речовини — цифровій субтракційній ангіографії. Для її проведення контрастну речовину достатньо ввести у вену, що дозволяє знизити ризик, пов'язаний з катетеризацією артерії. Зображення ниркових артерій виглядає як усереднення при багаторазовому проходженні контрастної речовини по артеріальному руслу. Дослідження виконується амбулаторно. Чутливість методу становить 87,6%, а специфічність — 89,5% (R. Khauli et al., 1994).

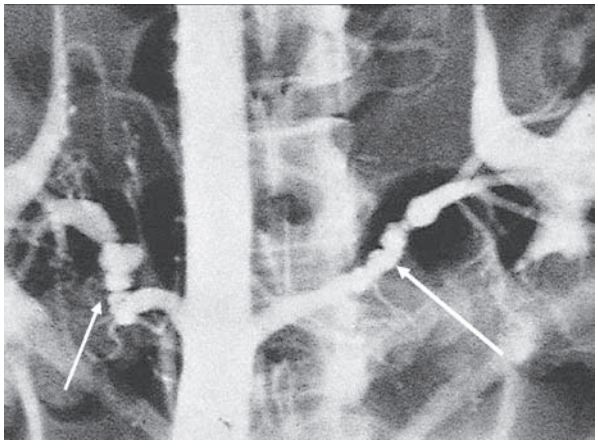


Рис. 2.7. *Дані аортографії хворої М., 24 роки: множинні двобічні стенози ниркових артерій при ФМД — «намисто із перлів» або «чотки»*

Для встановлення взаємозв'язку між виявленим стенозом і АГ необхідно оцінити функціональну значимість стенозу. З цією метою слід провести селективну катетеризацію ниркових вен з визначенням активності реніну у відтікаючій крові. Таке дослідження активності реніну в пробах крові, взятих з ниркових вен, дозволяє судити про функціональну значимість стенозу як етіологічного фактора АГ. З боку стенозу в нирковій вені визначається вищий рівень активності реніну в плазмі крові, ніж у нижній порожнистій вені. Величина співвідношення >1,5 вважається діагностичним критерієм реноваскулярної АГ (чутливість — 80%, специфічність — 82%). Ряд експертів вважають, що цей критерій можна використовувати для визначення прогнозу ефективності ендоваскулярного або хірургічного лікування.

У рекомендаціях ACC і AHA 2005 р. (ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) зазначено, що для діагностики стенозу ниркових артерій слід використовувати наступні методи: дуплексне УЗД ниркових артерій (клас рекомендацій I, рівень доказовості B), КТ (у хворих з нормальною функцією нирок) (клас рекомендацій I, рівень доказовості B), МРТ (клас рекомендацій I, рівень доказовості B). Селективну ангіографію можна використовувати в тих випадках, коли дані неінвазивних досліджень не дозволяють встановити або виключити діагноз (клас рекомендацій I, рівень доказовості B). У цих самих Рекомендаціях

зазначено про недоцільність рутинного визначення активності реніну в плазмі крові (клас рекомендацій III, рівень доказовості B), селективної катетеризації ниркових вен з визначенням активності реніну в пробах (клас рекомендацій III, рівень доказовості B), проведення проби з каптоприлом (клас рекомендацій III, рівень доказовості B) і сцинтиграфії нирок з каптоприлом (клас рекомендацій III, рівень доказовості C).

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА

При підозрі на реноваскулярну АГ проводять стандартну диференційну діагностику між АГ і вторинними формами АГ різного генезу, а при виявленні ознак, характерних для реноваскулярної АГ, метою диференційної діагностики є встановлення безпосередньої причини патологічного процесу, тобто встановлення етіологічної форми реноваскулярної АГ. У більшості випадків для есенціальної АГ характерний відносно доброякісний перебіг, проте деякі симптоматичні АГ також можуть мати відносно доброякісний перебіг. Відрізнити АГ при ХЗН дозволяють клінічні прояви патології нирок, наявність сечового синдрому, дані інструментальних і лабораторних методів дослідження. АГ ендокринного генезу виключається на підставі аналізу клінічної симптоматики, оскільки в ряді випадків ці форми мають типові особливості клінічного перебігу. Дані дослідження рівня гормонів у крові та відповідні методи візуалізації ендокринних органів дозволяють уточнити діагноз. Аналіз анамнезу захворювання, вік виявлення підвищеного АТ, дані фізикального обстеження дозволяють виявити симптоми, на підставі яких можна припустити зв'язок АГ з ураженням ниркових артерій. Труднощі діагностики можуть бути пов'язані з необхідністю диференціювати стенози ниркових артерій, що виникли вторинно у пацієнтів з АГ або при ХЗН. Встановити діагноз у таких випадках дозволяє проведення пункційної біопсії нирок. Слід підкреслити, що необхідність проведення диференційної діагностики у таких випадках часто носить більш теоретичний, ніж практичний характер.

На ймовірність ваозоренального походження АГ можуть вказувати деякі клінічні прояви: висока, особливо злоякісна АГ в осіб молодого віку (молодше 30 років) або прогресуючий перебіг АГ у осіб старшого віку (старше 55 років); раптовий розвиток АГ після нападу болі в області нирок (тромбоз ниркових артерій); систолічний шум над черевним відділом аорти (частіше прослуховується при двобічних стенозах); асиметрія АТ і характеристик пульсу на кінцівках; погіршення функціонального стану нирок при прийомі інгібітору АПФ або антагоністів рецепторів A II. Застосування неінвазивних методів дослідження вже на ранніх етапах діагностики дозволяє виявити ознаки, характерні для реноваскулярної АГ. Виявлення асиметрії у розмірах, формі та функції нирок свідчить на користь стенозу ниркових артерій. Уточнити функціональну значимість стенозу дозволяє дослідження активності реніну плазми крові при проведенні проби з каптоприлом, а краще — сцинтиграфія нирок. При необхідності проводять селективну катетеризацію ниркових вен з визначенням асиметрії рівня активності реніну в плазмі крові.

Проведення диференційної діагностики для встановлення етіології виявлених змін ниркових артерій у більшості випадків дозволяє визначити тактику лікування. Проводять диференційну діагностику з різними захворюваннями, які призводять до розвитку реноваскулярної АГ: атеросклерозом, ФМД, неспецифічним аортоартеріїтом. Атеросклерозу і неспецифічному аортоартеріїту властивий системний характер захворювання: множинне ураження різних сегментів аорти та магістральних артерій. При диференційній діагностиці цих захворювань слід мати на увазі, що неспецифічний аортоартеріїт відзначають переважно у молодих жінок віком 20–30 років, в анамнезі — періоди активності запального процесу змінюються періодами ремісії, часто відсутня пульсація на одній із променевих артерій. Атеросклеротичні зміни частіше відзначають у чоловіків віком старше 50 років, визначаються порушення ліпідного обміну, інші ознаки атеросклерозу. На користь атеросклеротичного генезу АГ свідчать дані про розвиток АГ після появи ознак атеросклерозу та/або виникнення високої АГ і її прогресуючого перебігу в осіб похилого віку. Аналіз локалізації і характеру поширення патологічного процесу також сприяє уточненню діагнозу. У хворих з неспецифічним аортоартеріїтом виявляються пролонговані сегментарні звуження артерій, які плавно переходять у незмінені ділянки, тоді як для атеросклерозу характерне локальне звуження артерій, зазвичай в місці їх біфуркації, з нерівними контурами. При ФМД на ангіограмах ниркові артерії мають типовий вигляд намиста або чоток.

ЛІКУВАННЯ

При відсутності своєчасного адекватного лікування у хворих з реноваскулярною АГ розвиваються тяжкі серцево-судинні ускладнення та/або ХНН. Це визначає значимість своєчасної діагностики і при підтвердженні діагнозу «реноваскулярна

АГ» направлення у спеціалізовані центри для визначення тактики лікування. На сьогодні є три підходи до лікування хворих з реноваскулярною АГ: медикаментозна терапія, хірургічна реваскуляризація і внутрішньосудинна балонна ангіопластика. Зазначені методи лікування не виключають, а доповнюють один одного.

Медикаментозна терапія у хворих з реноваскулярною АГ, як і у всіх хворих з підвищеним АТ, у першу чергу спрямована на зниження його рівня. Цільовий АТ у хворих з реноваскулярною АГ не повинен відрізнятися від такого у пацієнтів з іншими формами АГ: необхідно прагнути до досягнення рівня <140/90 мм рт. ст. для всіх пацієнтів без ознак порушення функції нирок, <130/80 — при наявності симптомів ураження нирок, а також <125/75 мм рт. ст. — при протеїнурії >1 г/добу.

При наявності доказів атеросклеротичного процесу крім антигіпертензивної терапії проводять відповідну терапію: рекомендують відмову від тютюнопаління, призначають статини для корекції дисліпідемії та ацетилсаліцилову кислоту. При неспецифічному аортоартеріїті додаткове лікування повинне бути спрямоване на пригнічення активності запального процесу. Це ж лікування продовжують після проведення інтервенційного або хірургічного лікування.

Медикаментозна антигіпертензивна терапія при встановленому діагнозі «реноваскулярна АГ» проводиться всім пацієнтам:

• до оперативного або інтервенційного втручання — при підготовці хворих з реноваскулярною АГ до хірургічного або інтервенційного лікування;

• при залишковій АГ — у випадках недостатнього антигіпертензивного ефекту після проведення процедур реваскуляризації, як правило, у більшості пацієнтів з атеросклеротичним стенозом;

• для первинної та вторинної профілактики тяжких серцево-судинних ускладнень, коли хірургічне лікування не може бути виконане;

• при відмові пацієнта від проведення ендоваскулярних втручань і/або хірургічного лікування.

Оскільки для реноваскулярної АГ характерний перебіг з високим рівнем АТ (2–3-й ступінь підвищення АТ), з урахуванням сучасних рекомендацій із самого початку доцільне призначення комбінованої антигіпертензивної терапії препаратами тривалої дії. При виборі антигіпертензивної медикаментозної терапії перевагу віддають препаратам із групи блокаторів кальцієвих каналів, прийом яких не погіршує перфузію нирок (клас рекомендацій I, рівень доказовості A). Без додаткових обмежень можуть застосовуватися блокатори β-адренорецепторів (клас рекомендацій I, рівень доказовості A), діуретики, а також, можливо, блокатори α-адренорецепторів і агоністи імідазолінових рецепторів.

Основне місце в лікуванні хворих з реноваскулярною АГ займають препарати, що блокують активність РААС — інгібітори АПФ, і потенційно БРА II. Необхідно підкреслити, що безконтрольна терапія інгібіторами АПФ і БРА II може призвести до погіршення функції нирок, особливо при початковому її зниженні. Зменшення утворення А II і послаблення його вазоконстрикторної дії на ефферентні артеріоли на фоні прийому препаратів, що блокують РААС, веде до зниження внутрішньоклубочкового тиску і клубочкової фільтрації, що може призвести до розвитку ГНН. Тривала терапія препаратами цих груп протипоказана хворим із двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної нирки, що функціонує.

На сьогодні накопичена достатня кількість доказів ефективності інгібіторів АПФ у хворих з реноваскулярною АГ, зумовленою однобічним стенозом. Переважна більшість досліджень проведена у хворих з атеросклеротичним ураженням ниркової артерії. При цьому обов'язковою умовою медикаментозного лікування є постійний контроль за функціональним станом нирок: необхідно регулярно контролювати вміст креатиніну в сироватці крові, протеїнурію, динаміку ШКФ. Рівень креатиніну в сироватці крові не повинен підвищуватися більше ніж на 10–15% порівняно з початковим рівнем. Застосування інгібіторів АПФ ефективно навіть у хворих з АГ, рефрактерною до лікування іншими антигіпертензивними препаратами. Також встановлено, що крім антигіпертензивного ефекту терапія інгібіторами АПФ забезпечувала ефективну нефропротекторну дію (клас рекомендацій I, рівень доказовості A). Терапію препаратами цієї групи починають з низьких доз, які потім титрують до максимально переносимих. Тільки за умови застосування інгібіторів АПФ у максимальних дозах можна чекати ефективної нефропротекторної дії. Важливо також контролювати рівень калію в сироватці крові під час лікування. При тенденції до гіперкаліємії не рекомендується поєднувати інгібітори АПФ з калійзберігаючими діуретиками, у тому числі зі спіронолактоном. Застосування БРА II у лікуванні реноваскулярної АГ на сьогодні ґрунтується на меншій доказовій базі, їх ефективність ще має бути підтверджена в спеціально спланованих клінічних дослідженнях (клас рекомендацій I, рівень доказовості B). Найбільш ефективними комбінаціями для інгібіторів АПФ і БРА II вважають їх застосування в комбінації з діуретиками та/або блокаторами кальцієвих каналів.

При проведенні тривалої антигіпертензивної терапії у хворих з підтвердженим діагнозом реноваскулярна АГ важливо розуміти, що навіть при адекватному контролі рівня АТ наявність існуючого неусунутого стенозу неухильно веде до прогресуючого зниження функції нирки та її зморщування, а при відсутності належного контролю рівня АТ, особливо у хворих зі злоякісним перебігом АГ, призводить до розвитку нефросклерозу в контралатеральній нирці і до наступних серцево-судинних та інших ускладнень. Очікувальна тактика в таких випадках невиправдана: показане направлення у спеціалізовані центри для визначення оптимального способу усунення стенозу ниркової артерії.

Прямим показанням як до внутрішньосудинної, так і хірургічної корекції реноваскулярної АГ є діагностований, гемодинамічно і функціонально значимий стеноз ниркової артерії (>50%).

Для корекції стенозу проводять різні реконструктивні втручання і операції, вид яких визначається етіологією і поширеністю ураження ниркових артерій, черевної аорти та інших її гілок. При визначенні показань до внутрішньосудинного і хірургічного лікування враховують ряд клінічних факторів: наявність супутньої патології, у першу чергу ступінь ураження серцево-судинної системи, ураження коронарних судин, функціональний стан обох нирок, тривалість існуючої АГ. Протипоказаннями до проведення реконструктивних судинних втручань є термінальна стадія ниркової недостатності і наявність порушень мозкового або коронарного кровообігу протягом останніх 3 міс. Внутрішньосудинне або хірургічне втручання у хворих з неспецифічним аортоартеріїтом слід проводити у фазі лабораторної і морфологічної ремісії не раніше ніж через 3 міс після нормалізації лабораторних показників.

Стійкий антигіпертензивний ефект після втручання залежно від етіології захворювання досягається у 30–80% пацієнтів. Водночас повну нормалізацію АТ відзначають тільки у 25–50% хворих. Проведення реваскуляризації крім власне антигіпертензивного ефекту дозволяє досягти стабілізації функції нирок і зменшення кількості та/або зниження дози антигіпертензивних препаратів, необхідних для досягнення ефективного контролю над рівнем АТ. У віддалений термін після внутрішньосудинного або хірургічного втручання у 10–25% хворих виявляють рецидив реноваскулярної АГ, зумовлений прогресуючим перебігом основного захворювання і розвитком рестенозів ниркової артерії в зоні проведеної ангіопластики або розвитком «свіжих» стенозів або оклюзій іншої ділянки ниркової артерії, що вимагає повторного ендоваскулярного або хірургічного втручання.

З метою усунення стенозу і нормалізації кровопостачання нирок в останні 15 років найбільш широко використовується ендоваскулярна балонна дилатація — розширення стенозованої ділянки ниркової артерії за допомогою дилатаційних балонних катетерів. На сьогодні найчастіше застосовують ангіопластику в комбінації зі стентуванням ураженої артерії (клас рекомендацій IIA, рівень доказовості B). Переваги цього методу — низька травматичність, менша тривалість перебування хворого у стаціонарі, можливість застосування у тяжкого контингенту хворих, зокрема у осіб похилого віку при наростаючій нирковій недостатності (клас рекомендацій IIA, рівень доказовості B), дихальній недостатності, у пацієнтів із нестабільною стенокардією (клас рекомендацій IIA, рівень доказовості B), ХСН (клас рекомендацій I, рівень доказовості B), при кризовому перебігу АГ. Впровадження стентування порівняно зі звичайною ангіопластикою дозволило підвищити ефективність процедури реваскуляризації, забезпечити кращі віддалені результати прохідності артерії і знизити частоту рестенозування. Ефективність цього методу лікування не залежить від віку і статі пацієнтів.

Застосування ангіопластики та стентування ниркових артерій призводить до нормалізації АТ або поліпшення перебігу АГ у переважної більшості (>90%) хворих з ФМД у період спостереження до 3 років. Проте тільки 50% таких пацієнтів можуть повністю відмовитися від прийому антигіпертензивних препаратів (Mansoor G., 2004). Крім того, за цей же період у 8–25% випадків розвивається рестеноз в області раніше виконаної ангіопластики з рецидивом реноваскулярної АГ, що вимагає проведення повторних рентгенхірургічних втручань.

У хворих з атеросклеротичним ураженням ниркових судин ефективність внутрішньосудинних втручань значно нижча: поліпшення стану хворих відзначають у 50–60% випадків, можливість повністю припинити прийом антигіпертензивних засобів — менше ніж у 10% хворих (Morganti A., 2000). Метааналіз досліджень ефективності стентування ниркових артерій при атеросклеротичному ураженні продемонстрував високу результативність самої процедури (98%) і прийнятну частоту розвитку рестенозів (17%) (Leertouwer T. і співавт., 2000). Пряме порівняння ефективності інтервенційних підходів і ізольованого медикаментозного лікування підтвердило переваги стратегії реваскуляризації в покращанні контролю рівня АТ, попередженні розвитку ниркової недостатності.

Ефективність хірургічної реваскуляризації при стенозах ниркових артерій досить висока — нормалізація ниркової перфузії досягається у 97% випадків. Проте в останні роки відзначають значне звуження показань до проведення реваскуляризації хірургічним шляхом. Це зумовлене розвитком внутрішньосудинних інтервенційних технологій, поліпшенням результатів медикаментозного лікування. Пряме порівняння результатів традиційної хірургічної та внутрішньосудинної балонної реваскуляризації у хворих з реноваскулярною АГ з атеросклеротичним ураженням, проведене H. Weibull і співавторами (1993), не виявило переваг хірургічного методу над внутрішньосудинним втручанням протягом 2 років спостереження. Таким чином, автори рекомендували проводити балонну ангіопластику хворим, у яких проводиться вибір між внутрішньосудинним втручанням і традиційним хірургічним методом лікування.

У Рекомендаціях ACC і AHA 2005 р. (ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) чітко визначені сучасні показання для проведення хірургічного лікування стенотичного ураження ниркових артерій: повномасштабне хірургічне втручання показане хворим з ФМД при наявності складних судинних уражень із залученням сегментарних артерій і наявністю макроаневризм (клас рекомендацій I, рівень доказовості B), у хворих із множинним атеросклеротичним ураженням артерій малого калібру або початкових відділів основної ниркової артерії (клас рекомендацій I, рівень доказовості B), у хворих з атеросклеротичним ураженням при необхідності проведення реконструктивних втручань на аорті (клас рекомендацій I, рівень доказовості C). Тип хірургічної операції (ендартеректомія, шунтування або більш складні реконструктивні ангіопластичні втручання) визначається типом і обсягом ураження судин, станом аорти і тяжкістю стану хворого.

Важливим моментом є ухвалення рішення про проведення нефректомії. Нефректомію виконують тільки у тих випадках, коли проведення реконструктивних операцій уже недоцільне: при необоротному ураженні або ішемічній атрофії нирки. Її клінічними ознаками є зменшення розмірів нирки <5 см, уражена нирка забезпечує <10% загальної ниркової функції, наявність ознак розповсюдженого кортикального інфаркту нирки.

Після будь-яких ендоваскулярних або хірургічних втручань на ниркових артеріях хворим з реноваскулярною АГ слід перебувати на диспансерному спостереженні з регулярним контролем АТ і прохідності зони реконструкції артерії (методом УЗД, МРТ та іншими неінвазивними методами діагностики). За їх даними в ході динамічного спостереження проводиться комплексна антигіпертензивна та гіполіпідемічна терапія, корекція супутніх факторів ризику серцево-судинних ускладнень. Крім забезпечення антигіпертензивного ефекту, комплексна медикаментозна терапія реноваскулярної АГ передбачає необхідність впливу на основний патогенетичний процес при визначенні етіології АГ. Терапія реноваскулярної АГ атеросклеротичної етіології включає застосування гіполіпідемічних препаратів (статинів) і ацетилсаліцилової кислоти в низьких дозах. Є дані про те, що тривалий прийом статинів при атеросклеротичному ураженні судин нирок забезпечує нефропротекторний ефект у цієї категорії хворих. Протизапальна терапія при реноваскулярній АГ на фоні неспецифічного аортоартеріїту повинна бути спрямована на пригнічення активності запального процесу та його профілактику. З цією метою застосовують ГКС і цитостатики. При виявленні розшаровуючої аневризми черевного відділу аорти хворого в екстреному порядку необхідно направити в спеціалізований центр судинної хірургії для проведення необхідного лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії (2008) Київ, 80 с.
2. Руководство по артериальной гипертонии (2005) Под ред. Е.И. Чазова, И.Е. Чазовой. Медиа медика, Москва, 784 с.
3. Функція нирок у хворих з артеріальною гіпертензією: методи дослідження та стратегія корекції порушень. Методичні рекомендації МОЗ та АМН України (2006) Київ, 38 с.
4. Чихладзе Н.М., Чазова И.Е. (2006) Симптоматические артериальные гипертонии. Диагностика и лечение. Вазоренальная артериальная гипертония. Болезни сердца и сосудов, 3: 30–34.
5. 1999 WHO – ISH guidelines for the management of hypertension (1999) J. Hypertension, 11: 905–916.
6. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension (2003) J. Hypertension, 21: 1011–1053.
7. 2007 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension (2007) J. Hypertension, 25: 1105–1187.
8. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic). A Collaborative Report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) (2006) Circulation, 113: 463–654.
9. Canzanello V.J. (2004) Medical management of renovascular hypertension. In Secondary Hypertension ed. G.A. Mansoor. Humana Press, Totowa, New Jersy, p. 91–107.
10. Mansoor G. (2004) Interventional treatments for renal artery stenosis. In Secondary Hypertension ed. G.A. Mansoor. Humana Press, Totowa, New Jersy, p. 83–90.
11. Meyers K., Sharma N. (2007) Fibromuscular dysplasia in children and adolescents. Cath. Lab. Digest., 15: 1 & 11–13.
12. National Kidney Foudation. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease (2004) Am. J. Kidney Dis., 43(5 Suppl. 1): 1–290.
13. Stanley J.C., Ernst C.B., Fry W.J. (1984) Renovascular hypertension. W.B. Saunders Co., Philadelphia/London/Toronto/Mexico/Rio de Janeiro/Sydney/Tokyo, 384 p.

14. Thavarajah S., White W. (2004) Diagnostic evaluation for patients with endovascular hypertension. In Secondary Hypertension ed. G.A. Mansoor. Humana Press, Totowa, New Jersy, 63–82.
15. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. US Department of Health and Human Service. NIH Publication No. 03-5233 (2003), 34 p.

СИМПТОМАТИЧНІ АГ ЕНДОКРИННОГО ПОХОДЖЕННЯ

ВИЗНАЧЕННЯ

Причиною підвищення АТ при цих формах симптоматичної (вторинної) АГ є патологія ендокринної системи. Поява нових методів діагностики і лікування протягом останніх 20 років значно розширили можливості медицини в цьому напрямку.

Слід підкреслити, що у більшості випадків ендокринних АГ прогноз для життя хворого визначається розвитком серцево-судинних ускладнень, однак звичайне застосування антигіпертензивних препаратів у більшості випадків не дозволяє стабілізувати стан хворого та попередити виникнення ускладнень.

Своєчасне хірургічне втручання при деяких нозологічних формах ендокринних АГ дозволяє досягти нормалізації АТ і відмовитися від постійного прийому антигіпертензивних засобів у частини хворих. У більшості випадків для досягнення успіху необхідна чітка послідовна робота цілої команди клінічних фахівців. Потенційна курабельність ендокринних АГ вимагає чіткого розуміння своєї ролі на кожному етапі ведення таких пацієнтів.

З позицій доказової медицини слід зазначити, що дотепер у хворих з ендокринними АГ не проведено жодного рандомізованого дослідження, яке б могло стати основою для тих або інших рекомендацій. Терапевтичні підходи у таких хворих базуються на ретроспективному аналізі, думці експертів і власному досвіді.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Як ми вже відзначали, АГ є найпоширенішим хронічним захворюванням у світі і значною мірою визначає високий рівень смертності та інвалідності від серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань. Частка ендокринної АГ у популяції хворих з підвищеним АТ за даними різних дослідників становить 0,2–1%, а частка ендокринної АГ серед усіх випадків симптоматичної (вторинної) АГ — близько 15%. За даними відділення симптоматичної артеріальної гіпертензії Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска», з 3495 первинних хворих, обстежених за період з 1994 по 2003 р., частота ендокринних форм АГ склала 3%. Серед усіх форм вторинної АГ ендокринні склали 11%. У загальній популяції хворих з АГ, наприклад на прийомі у дільничного (сімейного) лікаря, їх частка буде значно нижчою. Але й 1% хворих з ендокринними формами АГ — це десятки й сотні тисяч пацієнтів в Україні, яких потенційно можна вилікувати від цієї недуги.

КЛАСИФІКАЦІЯ

Виділяють симптоматичну АГ при наступних ендокринних захворюваннях:

- феохромоцитома;
- первинний мінералокортицизм, у тому числі:

а) первинний гіперальдостеронізм (синдром Кона);

б) дезоксикортикостеронпродукуючі пухлини надниркової залози;

в) адреногенітальний синдром/вроджена адреналова гіперплазія;

- гіперкортицизм (синдром Кушинга);
- акромегалія;
- гіперпаратиреоз;
- гіпер- і гіпотиреоз;
- первинний гіперренінізм;
- ендотелінпродукуючі пухлини.

Феохромоцитома

Феохромоцитома являє собою катехоламінпродукуючу пухлину з нейроектодермальної тканини, яка у 85% випадків локалізується в мозковій частині надниркової залози і у 15% хворих — екстраадренально, переважно в грудному або черевному відділі симпатичного стовбура. Дуже рідко пухлина може локалізуватися в серці, сечовому міхурі, передміхуровій і підшлунковій залозі, яєчниках. Приблизно у 10% хворих феохромоцитома має спадковий характер з аутосомно-домінантним типом передачі. Феохромоцитома — переважно доброякісна пухлина, однак приблизно в 10% випадків відзначається її злоякісне переродження. У таких випадках пухлина може метастазувати. У ⅔ випадків клітини пухлини секретують адреналін і норадреналін, а в ⅓ випадків — тільки норадреналін. У випадку злоякісного переродження пухлина здатна секретувати допамін. Як правило, не існує залежності між розміром пухлини та рівнем гормональної активності. Є деякі супутні спадкові захворювання, при яких феохромоцитому виявляють набагато частіше: множинна ендокринна неоплазма, нейрофіброматоз, ангіоматоз сітківки і мозку (хвороба Хіппеля — Ліндау).

Поширеність феохромоцитоми серед хворих з АГ, за даними різних дослідників, варіює від 0,04 до 2% (у середньому близько 0,1%). З 3495 первинних хворих із вторинною АГ, госпіталізованих

у відділення симптоматичної артеріальної гіпертензії Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» з 1994 по 2003 р., діагноз «феохромоцитома», підтверджений гістологічно після оперативного лікування, встановлений у 0,3% випадків.

Часто основним симптомом захворювання є пароксизмальна і/або стійка АГ і пов'язана з нею клінічна симптоматика. Потовиділення, головний біль, тахікардія, ортостатичні порушення, тремор, порушення зору, раптова блідість або гіперемія шкіри, нудота/блювання, відчуття страху та інші симптоми можуть виникати пароксизмально або бути присутніми постійно. Нечасто АГ може мати безсимптомний перебіг, при цьому основними скаргами стають симптоми росту пухлини: біль у животі або грудній клітці, відчуття наповнення або розпирання, ознаки здавлювання інших органів. Приблизно у ⅓ пацієнтів відзначають пароксизмальне або стійке підвищення концентрації глюкози в крові та сечі. Нерідко виявляють зменшення маси тіла. Нечасто на фоні катехоламінового ураження серця (токсична кардіоміопатія) розвиваються аритмії та симптоми СН. Частота виявлення основних симптомів при феохромоцитомі представлена в табл. 2.13. Підставою для підозри на феохромоцитому є виявлення характерної «гіпертензивної тріади»: АГ, гіперглікемії та гіперметаболізму (без гіпертиреозу).

Таблиця 2.13

Частота основних клінічних симптомів при феохромоцитомі (Stimpel M., 1995)

Симптом	Частота, %
АГ:	>90
- стійка	60
- стійка + пароксизмальна	50
- пароксизмальна	<30
Головний біль	80
Ортостатичні порушення	60
Підвищене потовиділення	65
Тахікардія	60
Нервозність, підвищена збудливість	45
Блідість шкірних покривів	45
Тремор	35
Біль у животі	15
Порушення зору	15

Через мозаїчність клінічної картини при феохромоцитомі діагноз не може бути встановлений тільки на підставі клінічних проявів хвороби. Важливим кроком у встановленні діагнозу є виявлення біохімічних ознак гіперпродукції катехоламінів. Катехоламіни частково метаболізуються у самій пухлині або в печінці і виводяться через нирки у вигляді сполучень ванілілміндальної кислоти, метильованих метаболітів (метанефринів) або вільних катехоламінів. Визначення рівня катехоламінів і їх метаболітів (ванілілміндальної кислоти і метанефринів) у добовій сечі належить до стандартних діагностичних процедур при підозрі на феохромоцитому. Хворим, яких направляють на такий аналіз, необхідно за певний час до його проведення відмінити лікарські засоби, які пригнічують або збільшують екскрецію катехоламінів (блокатори адренорецепторів, адреноміметики, у тому числі центральної дії, інгібітори МАО та ін.). Додаткове значення в діагностиці має визначення продуктів метаболізму катехоламінів після гіпертензивного кризу, причому можна порівняти їх базальний добовий рівень і підвищення його на фоні кризу. Виявлення патологічного підвищення рівня катехоламінів у плазмі крові має додаткове діагностичне значення, але воно має сенс лише при заборі крові через венозний катетер, який встановлений за 30–60 хв до забору крові за умови, що пацієнт весь цей час перебував у стані спокою. Інші умови можуть призвести, з одного боку, до появи псевдопозитивних результатів, а з другого — додаткових діагностичних витрат.

Якщо визначення вмісту катехоламінів не дозволяє встановити діагноз, використовують функціональні тести із пригніченням або стимуляцією секреції катехоламінів. Секреція катехоламінів у фізіологічних умовах пригнічується під впливом клонідину. На практиці можна використовувати тест із визначенням вмісту катехоламінів у плазмі крові до і протягом 3 год після прийому клонідину в дозі 0,15–0,3 мг. Простіший у використанні тест із визначенням нічної супресії секреції катехоламінів під впливом клонідину. У здорових осіб або у хворих з есенціальною АГ під впливом клонідину відзначають значне зниження вмісту катехоламінів у сечі, зібраній за нічний період. У той самий час секреція катехоламінів феохромоцитомою не пригнічується під впливом клонідину.

Нечасто з великою обережністю застосовують стимуляційні тести з гістаміном, тираміном або краще всього — із глюкагоном. При їх проведенні у хворих з феохромоцитомою відзначають значне підвищення рівня АТ і рівня катехоламі-

нів (у кілька разів). Для попередження критичного підвищення АТ пацієнтові попередньо дають блокатори α-адренорецепторів або антагоністи кальцію. Їх призначення не впливає на підвищення секреції катехоламінів.

Важливим етапом підтвердження діагнозу «феохромоцитома» є проведення візуалізуючих процедур: КТ та/або МРТ. Візуалізація пухлин при їх локалізації в надниркові залозі, як правило, труднощів не викликає. Найчастіше навіть за допомогою УЗД надниркової залози можна виявити певні структурні зміни і потім підтвердити наявність пухлини при КТ або МРТ. Виявлення пухлин екстраадреналової локалізації значною мірою залежить від досвіду лікаря, а часто відбувається випадково. За допомогою візуалізуючих процедур виявляють до 95% феохромоцитом розміром >1 см при їх локалізації у надниркові залозі та <2 см — при абдомінальній локалізації.

Для додаткового виявлення феохромоцитоми може бути рекомендована сцинтиграфія з міченим ^{131}I-метайодбензилгуанідином після попередньої блокади щитовидної залози. Деякі дослідники навіть при виявленні феохромоцитоми методами візуалізації (КТ, МРТ) рекомендують проведення сцинтиграфії інших ділянок тіла для виключення наявності інших катехоламінпродукуючих пухлин в організмі.

Високоспецифічним методом підтвердження наявності феохромоцитоми є визначення підвищеного рівня катехоламінів у крові, взятої з відповідних гілок нижньої порожнистої вени. При наявності пухлини концентрація катехоламінів у витікаючій з місця локалізації пухлини крові в кілька разів вища, ніж в інших місцях. Незважаючи на досить високу діагностичну точність методу, він застосовується лише в нечастих складних випадках через інвазивність, складність виконання і можливий ризик для хворого. Формалізований діагностичний алгоритм при підозрі на феохромоцитому наведений на рис. 2.8.

Хірургічне лікування обов'язкове при відсутності протипоказань для проведення операції. В останні роки частіше застосовують лапароскопічний доступ, який зменшує травматичність операції для хворого та скорочує строки госпіталізації. Ефективність хірургічного втручання при феохромоцитомі дуже висока: у більше ніж 90% хворих відзначають нормалізацію або стійке зниження АТ. Нечасто виявляють рецидиви пухлини або феохромоцитоми іншої локалізації. Лікування їх повинно проводитися також хірургічним шляхом. Якщо пухлину неможливо видалити хірургічним шляхом, то застосовують променеву і хіміотерапію, особливо при метастазуванні. Опромінення та застосування цитостатиків призводить до зменшення розміру і зниження активності пухлини, що відповідно супроводжується поліпшенням стану хворих.

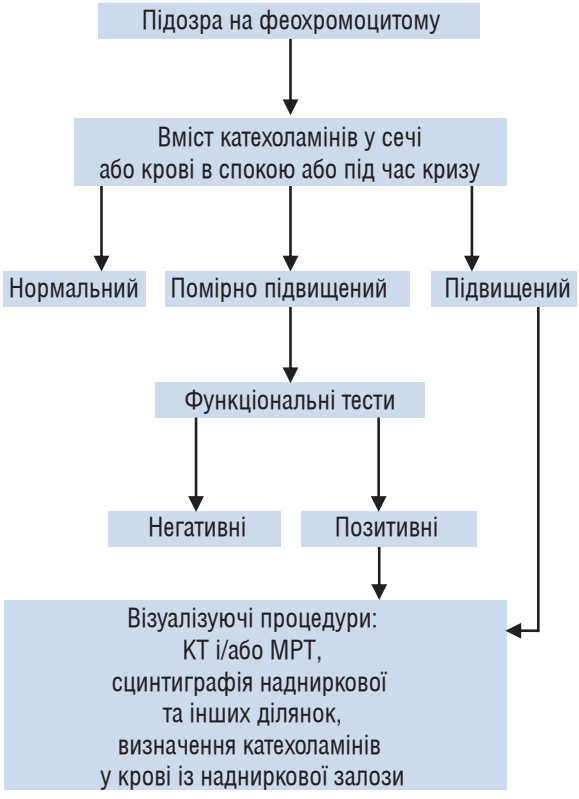


Рис. 2.8. *Діагностичний алгоритм при феохромоцитомі*

Для медикаментозного контролю АТ застосовують блокатори α-адренорецепторів (празозин, доксазозин та інші), у разі необхідності і при кризах — внутрішньовенно (фентоламін). Можливе досягнення хорошого ефекту при застосуванні комбінації або комбінованих блокаторів α- і β-адренорецепторів (лабеталол, карведилол). Використання чистих неселективних блокаторів β-адренорецепторів недоцільне, оскільки може призвести до підвищення АТ. Серед інших антигіпертензивних препаратів слід зазначити антагоністи кальцію і препарати центральної дії (клонідин, агоністи імідазолінових рецепторів). За останні роки з'явилися повідомлення про успішне застосування блокатора синтезу допаміну — метилтирозину. Препарат на ранніх стадіях синтезу блокує утворення катехоламінів, що дозволяє успішно контролювати АТ і належним чином підготувати хворого до операції. Застосування препарату рекомендоване Європейським товариством гіпертензії (2003).

При проведенні анестезії слід уникати застосування фентанілу і дроперидолу, які можуть стимулювати додаткову секрецію катехоламінів.

Рекомендують ретельне моніторування функції серцево-судинної системи під час введення в наркоз, операції та першої доби після операції: можливий розвиток як гіпертензивних, так і гіпотензивних станів, тяжких аритмій. Важливе значення надають заміщенню об'єму рідини для запобігання гіповолемії. Через 2 тиж після операції рекомендується перевірити рівень катехоламінів у сечі.

Первинний мінералокортицизм

Первинний мінералокортицизм — термін, під яким поєднують ряд ендокринних порушень, асоційованих з АГ і ендогенною гіперпродукцією альдостерону або мінералокортикоїдів і продуктів їх біосинтезу. До первинного мінералокортицизму належать первинний альдостеронізм, дезоксикортикостеронпродукуючі пухлини надниркової залози і адреногенітальний синдром/вроджена адреналова гіперплазія. Загальною ознакою для мінералокортикоїдасоційованої АГ є гіпокаліємія різного ступеня вираженості.

Первинний альдостеронізм характеризується автономною (незалежної від інших причин) гіперпродукцією альдостерону залозистою зоною надниркової залози. Його слід відрізняти від вторинних альдостеронізмів, які є наслідком підвищення вмісту реніну, часто реактивного характеру. Близько 75% усіх випадків первинного альдостеронізму становить аденома надниркової залози (синдром Кона), рідко виявляють карциному надниркової залози, а також первинну одно- і двобічну гіперплазію надниркової залози і дексаметазон-супресивну (що піддається лікуванню ГКС) гіперплазію.

Уперше клінічні прояви первинного мінералокортицизму описав американський ендокринолог J.W. Conn у 1955 р. у 34-річної жінки з високим АТ. За даними літератури синдром Кона виявляють у 0,5–1% хворих з АГ. У жінок відзначають майже вдвічі частіше, ніж у чоловіків. За даними відділення симптоматичних артеріальних гіпертензій Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска», серед 3495 первинних хворих, які перебували у відділенні протягом 1994–2003 рр., діагноз «первинний альдостеронізм», підтверджений гістологічним дослідженням після операції, встановлений у 0,3% хворих.

Протягом останнього десятиріччя завдяки широкому використанню граничного значення співвідношення альдостерон/активність реніну плазми крові >30 у якості дігностичного критерію первинного альдостеронізму частота виявлення захворювання за даними різних дослідників досягає 5–10% у популяції пацієнтів з підвищеним АТ і до 25% серед хворих з рефрактерною АГ.

Патогенез захворювання включає підвищення реабсорбції натрію в дистальних канальцях і заміну ним калію та іонів водню. Вважають, що однією із причин АГ при цьому є збільшення внутрішньосудинного об'єму крові. Серед інших причин розглядають центральні механізми, пов'язані з впливом альдостерону на мозкові центри регуляції серцево-судинної системи, секрецію вазоконстрикторних субстанцій, а також ряд периферичних: прямий вазоконстрикторний ефект альдостерону, накопичення натрію в стінці резистивних артерій з підвищенням чутливості до пресорних агентів і т.п. Втрата калію носить поступово прогресуючий характер, при цьому гіпернатріємію практично не відзначають.

Клінічні симптоми не носять специфічного характеру і практично не мають значення для диференційної діагностики (табл. 2.14).

Таблиця 2.14

Частота симптомів при первинному гіперальдостеронізмі

Симптом	Частота виявлення, %
АГ	100
Гіпокаліємія	90
Зміни на ЕКГ	80
М'язова слабкість	80
Поліурія	70
Головний біль	65
Полідипсія	45
Парестезії	25
Порушення зору	20
Стомлюваність	20
Переміжні паралічі	20
Переміжна тетанія	20

Симптоматика первинного альдостеронізму включає АГ, гіпокаліємію, метаболічний алкалоз і гіпоренінемію. Важливим етапом диференційної діагностики первинного гіперальдостеронізму є виключення станів, при яких існує інша (вторинна) причина активації РААС: нераціональне застосування салуретиків, кортикоїдних гормонів, проносних засобів, хвороби ШКТ і т.п. Наявність первинного гіперальдостеронізму слід завжди виключати при рефрактерній АГ, причому нормокаліємія автоматично не виключає гіперпродукцію альдостерону: приблизно у 20% хворих з первинним гіперальдостеронізмом гіпокаліємія проявляється тільки через кілька днів сольового навантаження (див. нижче).

Серед лабораторних тестів найбільш значимим є визначення рівня гормонів РААС. Важливою передумовою для проведення такого дослідження повинна стати ретельна підготовка хворого: бажано за 14 днів відмінити всі антигіпертензивні засоби, збалансувати дієту, забезпечити певний режим спокою, ретельно виконувати необхідні умови забору проб. На цей період хворих краще госпіталізувати. Визначення вмісту альдостерону і калію в плазмі крові, а також активності реніну плазми крові є стандартними процедурами діагностики. Можна доповнити ці дослідження визначенням концентрації або активності реніну плазми крові до і при необхідності після прийому 40 мг фуросеміду.

Особливе значення для діагнозу має визначення співвідношення вмісту альдостерону (нг/дл) й активності реніну плазми крові (нг/мл/год). Нормальне значення цього співвідношення повинно бути <20, діагностичним порогом є величина >30, а значення >50 має найвищу чутливість і специфічність. Підвищення діагностичного порога співвідношення дозволило забезпечити специфічність до 94% без істотного зниження чутливості. Відповідно до Рекомендацій Європейського товариства по гіпертензії і Європейського товариства кардіологів (2003) слід використовувати величину співвідношення >50 як абсолютний діагностичний критерій цієї патології незалежно від наявності інших симптомів, включаючи гіпокаліємію.

При сумнівному результаті дослідження доповнюють тестами з навантаженням сіллю або прийомом каптоприлу. Навантаження сіллю (150–200 ммоль натрію або 6–9 г солі на добу) призводить до підвищення ниркового калій/натрієвого обміну, який демаскує латентну гіпокаліємію. Навантаження сіллю підвищує специфічність визначення вмісту альдостерону в плазмі крові: тільки при вторинному гіперальдостеронізмі додаткове надходження натрію пригнічує секрецію альдостерону. Тест із прийомом 25 мг каптоприлу ґрунтується на пригніченні синтезу А II, внаслідок чого знижується АТ, а також рівень альдостерону у хворих з есенціальною та ренальною формами АГ. При первинному гіперальдостеронізмі змін рівня альдостерону не відзначають. Проба має високу чутливість і специфічність.

Присутність пухлини в області надниркової залози можна визначити за допомогою УЗД, але негативний його результат не може повністю виключити наявність аденоми або гіперплазії. Приблизно 20% пухлин мають розмір <1 см. Більш точні методи КТ або МРТ є найбільш важливими методами візуалізації при первинному гіперальдостеронізмі. Проведення однієї з цих діагностичних методик необхідне навіть при ультразвуковому виявленні змін структури надниркової залози. Найбільш інформативним методом для диференційної діагностики при первинному гіперальдостеронізмі є селективне визначення рівня альдостерону в крові з надниркових вен. Однобічне підвищення буде означати наявність однобічної аденоми, а двобічне — найчастіше дифузну гіперплазію обох надниркових залоз.

В останні роки, враховуючи широке впровадження в клінічну практику визначення співвідношення альдостерон/ренін, у спеціалізованих клініках перед проведенням хірургічного втручання рекомендують проведення цього тесту для підтвердження гормональної активності пухлини.

Дексаметазон-супресивна гіперплазія або форма первинного гіперальдостеронізму, що піддається лікуванню ГКС, є рідкісною формою спадкового захворювання з аутосомно-домінантним типом передачі і характеризується станом, коли симптоми альдостеронізму зникають при застосуванні ГКС у низьких дозах, наприклад дексаметазону. У хворих відзначають підвищену чутливість до альдостеронстимулювальної дії АКТГ. Показано, що причиною захворювання є аномальний ген, який виникає при нерівномірному розподілі хромосоми 8q, у результаті чого порушується порядок кодування альдостерон-синтази. В організмі це призводить до підвищення продукції альдостерону, а також конверсії кортизолу в гідрокси- і оксикортизол. Захворювання може бути діагностоване за допомогою молекулярно-генетичного аналізу, і при підвищенні доступності технологій у майбутньому тестування слід проводити всім хворим із сімейною формою первинного гіперальдостеронізму.

Дуже рідкісною формою первинного гіперальдостеронізму є так званий адреногенітальний синдром або вроджена гіперплазія надниркової залози, що складає групу захворювань, для яких характерний дефект ензимів стероїдного синтезу. АГ виникає при дефіциті 11β- або 17α-гідроксилази, при наявності яких відзначають накопичення активних проміжних продуктів мінералокортикоїдного синтезу. Перший тип супроводжується вірилізацією, при цьому часто відзначають вроджені зміни статевих органів: у хлопчиків — макрогенітосомія, у дівчаток — урогенітальний синус або гіпертрофія клітора.

Другий тип, навпаки, — затримкою розвитку статевих органів і вторинних статевих ознак (псевдогермафродитизм).

Ще одним рідкісним захворюванням із цієї групи АГ є синдром Ліддла, описаний як спадкове захворювання з аутосомно-домінантним типом успадкування в 1963 р. У хворих відзначають всі ознаки гіперпродукції мінералокортикоїдів, але рівень альдостерону залишається нормальним. У крові не виявляється підвищення ні однієї з відомих мінералокортикоїдактивних субстанцій, а також призначення антагоністів або блокаторів синтезу альдостерону не призводить до зниження АТ. Спостереження показали, що застосування діуретиків, які пригнічують реабсорбцію натрію в дистальних канальцях (амілорид, тріамтерен), може нормалізувати АТ і гіпокаліємію. На сьогодні вважають, що захворювання є наслідком генетичного дефекту β- або γ-субодиниці натрієвого каналу епітелію, який призводить до активації каналу, підвищення реабсорбції натрію (підвищення АТ) і екскреції калію (гіпокаліємія).

Лікування первинного альдостеронізму залежить від його причини (табл. 2.15). Методом вибору для пацієнтів з однобічною аденомою або карциномою надниркової залози є хірургічне видалення пухлини. Консервативне лікування в таких випадках застосовують тільки при наявності протипоказань для операції. Хірургічне лікування також рекомендують хворим з однобічною гіперплазією. Застосовують бічний розріз або лапароскопічну техніку. Після адреналектомії, за даними різних авторів, нормалізацію АТ відзначають у 40–70% хворих. Застосування хірургічних підходів при двобічних ураженнях сприяє нормалізації АТ менше ніж у 20% хворих.

Медикаментозне лікування включає призначення специфічного блокатора альдостерону — спіронолактону, а також калійзберігаючих діуретиків (амілориду, тріамтерену). Лікування спіронолактоном починають із високих доз (200–400 мг/добу), але після стабілізації АТ і корекції гіпокаліємії дозу можна значно знизити. Калійзберігаючі діуретики призначають у звичайних дозах. При стабільному рівні калію можна застосовувати тіазидні діуретики в низьких дозах.

Недостатній контроль АТ вимагає призначення іншого класу антигіпертензивних засобів: антагоністів кальцію тривалої дії. Кращий ефект дають дигідропіридинові препарати (ніфедипін, амлодипін). У хворих з двобічною гіперплазією надниркової залози хороший ефект дають інгібітори АПФ.

Таблиця 2.15

Лікування первинного гіперальдостеронізму

Тип	Випадки, %	Лікування
Однобічна альдостеронпродукуюча аденома	60–70	Хірургічне
Двобічна гіперплазія	20–30	Медикаментозне
Однобічна гіперплазія	⩽1	Хірургічне
Форма, що піддається лікуванню ГКС	<1	Медикаментозне
Альдостеронпродукуюча карцинома	<1	Хірургічне
Адреногенітальний синдром	<1	Медикаментозне
Альдостеронпродукуюча ренінзалежна аденома	<1	Хірургічне/медикаментозне

В останні роки в багатьох країнах зареєстрований новий селективний блокатор альдостеронових рецепторів — еплеренон. Його ефективність була доведена в клінічних випробуваннях при лікуванні хворих зі СН. Водночас досвід його застосування для лікування первинного альдостеронізму обмежений. Вважається раціональним використання цього препарату для лікування хворих, у яких відзначають побічні ефекти при застосуванні спіронолактону.

У пацієнтів з формою захворювання, яка піддається лікуванню ГКС, відзначають незадовільну відповідь на прийом звичайних антигіпертензивних засобів, однак призначення ГКС навіть у низьких дозах (краще дексаметазон у дозі 0,5–2 мг/добу) дає значний ефект уже протягом перших 2–4 днів. Для повної корекції АТ необхідно більше часу — кілька тижнів. Для запобігання побічних ефектів ГКС рекомендують їх комбінувати з калійзберігаючими діуретиками.

Гіперкортицизм

Гіперкортицизм може бути як залежним від гіперпродукції АКТГ, так і АКТГ-незалежним. Приблизно 65–80% випадків становлять хворі з підвищеною секрецією АКТГ і вторинною гіперплазією надниркової залози. При такому типі (центральному або хворобі Кушинга) підвищення виділення АКТГ є наслідком або порушень на рівні гіпоталамуса з підвищенням виділення кортикотропін-рилізинг-гормону, або наявності аденоми гіпофіза.

За даними деяких дослідників концепція хвороби Іценка — Кушинга включає первинну патологію лімбічної системи і ретикулярної формації, яка призводить до порушення нейрально-медіаторного контролю секреції рилізинг-факторів, у тому числі кортикотропін-рилізинг-гормону. Дуже рідко продукція АКТГ або кортикотропін-рилізинг-гормону

може бути викликана ектопічно розміщеною пухлиною (наприклад дрібноклітинна бронхіальна карцинома, пухлини вилочкової залози, матки). Майже у 20% випадків гіперсекреція ГКС пов'язана з первинним процесом у надниркові залозі (синдром Кушинга). Однобічний процес — це найчастіше або аденома, або карцинома. Двобічний процес — двобічна мікро- або макровузлова гіперплазія. Проте описані випадки двобічної аденоми. Сучасна класифікація гіперкортицизму представлена в табл. 2.16.

Таблиця 2.16

Класифікація гіперкортицизму (модифіковано з J.A. Whithworth, 2004)

Тип захворювання	Частота виявлення, %
Спонтанний гіперкортицизм	
Хвороба Кушинга (пітуїтарний гіперкортицизм)	65–67
Ектопічна продукція АКТГ	15%
Ектопічна продукція кортикотропін-рилізинг-гормону	Дуже рідко
Синдром Кушинга (адреналовий гіперкортицизм)	9%
Карцинома надниркової залози	8%
Гіперплазія надниркової залози	Рідко
Спадкові форми (синдроми Карні, МакКлурі — Олбрайта)	Рідко
Ятрогенний гіперкортицизм	
Прийом АКТГ	Рідко
Прийом ГКС	Найчастіше
Псевдосиндром Кушинга (алкогользалежний, депресія, ВІЛ-інфекція)	Рідко

В Україні хвороба і синдром Кушинга називають Іценка — Кушинга на честь М.М. Іценка, який уперше описав клінічну картину цієї патології в 1924 р. За даними літератури хворобу відзначають у 0,1% серед усього населення, причому у 75–80% з них виявити пухлину дуже важко. Захворювання відзначають частіше у жінок, найчастіше віком 20–40 років. Серед 3495 первинних хворих із синдромом АГ, які були госпіталізовані у відділення симптоматичних артеріальних гіпертензій Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» з 1994 по 2003 р., різні форми гіперкортицизму, підтверджені гістологічно після оперативного лікування, виявлені в 0,17% випадків.

АГ виникає приблизно у 80% пацієнтів з гіперкортицизмом. Патогенез АГ у пацієнтів з гіперкортицизмом мультифакторіальний:

- мінералокортикоїдні ефекти високого рівня кортизолу із затримкою натрію та води;
- підвищена секреція субстанцій з мінералокортикоїдною активністю;
- викликана кортизолом активація РААС;
- викликана кортизолом активація САС;
- підвищена чутливість гладком'язових клітин судин до вазопресорів;
- зниження продукції простаноїдів-вазодилататорів.

Хронічний вплив гіперсекреції ГКС призводить до типових змін зовнішності хворих — кушингоїдний тип ожиріння. Характерними ознаками є місяцеподібне обличчя з багрово-синім кольором щік, відкладання жиру в області шиї (шия бізона), тулуба, плечей, живота і стегон, при цьому гомілки і передпліччя залишаються худими й тонкими. На стегнах, животі, під пахвами з'являються характерні атрофічні смуги червоно-фіолетового кольору довжиною 15–20 см (striae rubra). На шкірі обличчя, спини, грудей виникає багато вугрів, петехій. Поступово зменшується м'язова маса, хворі сутуляться, втрачають поставу, виглядають дуже немічними. Часто відзначають гіпокаліємію. Прогресує остеопороз з больовим синдромом і можливими переломами кісток. У чоловіків з'являються ознаки демаскулінізації: порушується потенція, виникає гіпотрофія яєчок, сповільнюється ріст бороди і т.п. У жінок виявляють аменорею, атрофію молочних залоз, ознаки маскулінізації (борода, вуса, ріст волосся на лобку і грудях).

Зміни стосуються і психічного стану: втрачається інтерес до зовнішніх факторів, виникає апатія, сонливість, зниження інтелектуальних здібностей. Іноді виникають маніакальні або параноїдальні стани, галюцинації. Відомі випадки самогубств.

Найчастіше диференційний діагноз проводять зі звичайним ожирінням, яке нерідко супроводжує есенціальну АГ. Крім можливості впливу дієти і регулярних фізичних вправ при аліментарному ожирінні, значна роль у діагностиці належить лабораторним тестам. До вторинних лабораторних змін при гіперкортицизмі належать гіпокаліємія, метаболічний алкалоз, гіперліпідемія, гіперглікемія, еозинопенія.

Найбільш точним є визначення підвищеного рівня кортизолу в крові або в добовій сечі. Разове визначення в крові з негативним результатом не виключає діагнозу «гіперкотицизм» внаслідок значних фізіологічних коливань рівня гормону. У сечі рекомендують визначати вільний кортизол, а не рівень 17-кетостероїдів і 17-гідроксикетостероїдів. Дослідження необхідно провести мінімум у двох послідовних пробах сечі, що не є складним навіть для амбулаторних пацієнтів.

Крім простого визначення кортизолу, рекомендують проби з дексаметазоном. Призначення 1 мг дексаметазону на ніч пригнічує екскрецію кортизолу навіть у хворих з ожирінням. При синдромі Кушинга екзогенні ГКС не впливають на виділення кортизолу.

Низький рівень АКТГ у плазмі крові означає наявність первинного процесу в надниркові залозі. Нормальний або дещо підвищений рівень АКТГ при негативному дексаметазоновому тесті буде означати, що причиною є АКТГ-залежний механізм (хвороба Кушинга або активація кортикотропін-залежних механізмів). У таких випадках можна застосувати тест із введенням 2–8 мг дексаметазону. АКТГ-залежна активація секреції пригнічується введенням високих доз ГКС, тоді як ектопічна — не змінюється. За даними літератури чутливість і специфічність дексаметазонового тесту для поділу АКТГ-залежного і АКТГ-незалежного типу гіперкортицизму становила близько 81 і 67% відповідно.

Також для диференціації центрального і ектопічного вогнищ застосовують тест зі стимуляцією кортикотропін-рилізинг-гормоном. Після введення 100 мкг гормону при хворобі Кушинга відзначають підвищення вмісту АКТГ і кортизолу. При ектопічній пухлині їх рівень не змінюється. Деякі автори пропонують проводити цей тест із забором крові з нижнього кам'янистого синуса (sinus petrosus inferior). Якщо концентрація АКТГ у крові із синуса буде як мінімум в 3 рази вища, ніж у периферичній вені, то гіпофізарна локалізація пухлини не викликає сумніву. Проведення такого білатерального тесту може допомогти визначити місце локалізації пухлини. Необхідно підкреслити, що подібні маніпуляції повинні виконуватися у спеціальних центрах досвідченими лікарями.

Чітка візуалізація пухлини і її структури є основою для проведення хірургічного лікування. Діагноз «первинний гіперкортицизм» (синдром Кушинга) підтверджують за допомогою візуалізуючих процедур КТ або МРТ. При хворобі Кушинга вважають, що наявність мікроаденоми діаметром ⩾5 мм у гіпофізі, є незаперечним доказом її наявності. Найбільш чутливим методом у таких випадках є МРТ. У випадках ектопічної локалізації рекомендують дуже ретельно, послідовно за допомогою візуалізуючих методів вивчити стан грудної та черевної порожнини. Слід пам'ятати, що такі пухлини можуть бути дуже малі за розміром, незважаючи на їх високу гормональну активність.

Прогноз захворювання при відсутності лікування, як правило, вкрай несприятливий — 5-річна виживаність становить 50%. Основною причиною смерті є серцево-судинні ускладнення. Особливо несприятливий прогноз при злоякісних формах пухлини.

Радикальним лікуванням як хвороби, так і синдрому Кушинга, що гарантує тривалий ефект, є хірургічне видалення гормонально активної пухлини. Навіть однобічна адреналектомія при білатеральній гіперплазії надниркової залози поліпшує перебіг захворювання. Радикальне хірургічне лікування необхідне і при ектопічно розміщених гормонально активних пухлинах. Для поліпшення результатів хірургічне лікування комбінують із променевою терапією.

Розвиток хірургічної техніки селективного видалення аденом гіпофіза радикально змінив результати лікування таких пацієнтів. Зазвичай використовують транссфеноїдальний доступ, який дозволяє мінімізувати травматичність операції. Оперативне лікування в таких випадках проводиться в нейрохірургічних відділеннях. Частота повного вилікування за даними кращих світових клінік становить >80%.

Фармакологічне лікування гіперкотицизму дуже обмежене і може включати 3 напрямки:

- модуляція секреції АКТГ;
- модуляція секреції ГКС;
- модуляція клітинних ефектів ГКС.

Для модуляції секреції АКТГ можна застосовувати ципрогептадин, бромокриптин, соматостатин.

Для пригнічення секреції ГКС: кетоконазол, мітотан, аміноглутетимід, метирапон. Для блокування ГКС-рецепторів запропонований мифепристон. Деякі дослідники у випадку позитивної відповіді організму пропонують призначати дексаметазон у низьких дозах — 0,25–0,75 мг/добу. Ефективність більшості з перерахованих лікарських засобів, на жаль, не виходить за рамки обмежених досліджень і не знайшла широкої підтримки медичної громадськості.

Для лікування АГ при гіперкортицизмі пропонують спіронолактон у звичайних терапевтичних дозах, калійзберігаючі діуретики, інгібітори АПФ, селективні блокатори β-адренорецепторів у звичайних дозах. Необхідно уникати застосування препаратів, які можуть спровокувати метаболічні та електролітні розлади. Слід пам'ятати, що медикаментозна терапія у цьому випадку є тільки тимчасовим етапом перед радикальним хірургічним втручанням.

Акромегалія

Гіперпродукція гормону росту перед закриттям епіфізарних пластинок (зон росту) призводить до гігантизму, а після закінчення періоду росту — до акромегалії. Майже у всіх випадках причиною гіперпродукції гормону росту є аденома гіпофіза. АГ серед пацієнтів з акромегалією виявляють приблизно в 40–50%, що частіше, ніж у загальній популяції.

Причиною АГ вважають затримку натрію під впливом високої концентрації гормону росту. При цьому не існує прямої залежності між ступенем підвищення АТ і рівнем гормону росту. Значна ГЛШ, яку часто виявляють при акромегалії, пояснюється більшою мірою гормональним впливом, ніж ступенем підвищення АТ.

Зовнішні клінічні ознаки акромегалії досить характерні, що дозволяє запідозрити наявність хвороби навіть лікареві-новачкові: масивна нижня щелепа, надбрівні дуги, ніс, вуха, значно збільшені кисті та стопи, кістки. У випадках з менш вираженою симптоматикою доцільно порівняти фотографії пацієнта в більш молодому віці або фото близьких родичів. Для встановлення остаточного діагнозу необхідно провести визначення рівня гормону росту в плазмі крові, а також ІФР. Вміст гормону росту в крові значно коливається, але у здорових осіб ніколи не перевищує 10 мкг/л. Для акромегалії також характерно, що високий рівень гормону росту не знижується після прийому 100 г глюкози (супресивний тест).

Рівень серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з акромегалією залишається дуже високим — смертність досягає 100% протягом 15 років. Агресивна антигіпертензивна терапія є головним чинником, що позитивно впливає на тривалість життя таких пацієнтів. Принципи медикаментозної терапії АГ при акромегалії не відрізняються від загальноприйнятих рекомендацій: застосовують будь-які препарати першого ряду або їх комбінації. Успішне радикальне лікування основного захворювання (видалення пухлини гіпофіза) приведе до зниження або нормалізації АТ у більшості хворих. Після видалення пухлини вміст гормону росту знижується на 50–90%. За даними літератури 10-річна смертність після успішної операції становила 7%, відносний ризик порівняно з загальною популяцією — 1,17.

Показано, що короткочасне застосування аналога соматостатину — октреотиду пригнічує секрецію гормону росту і знижує АТ. На фоні такого лікування відзначають зменшення розмірів пухлини та значне зменшення вираженості клінічних симптомів. Але тривалі результати такого лікування на сьогодні залишаються невивченими. За даними деяких дослідників застосування бромокриптину може привести до нормалізації рівня гормону росту приблизно у 20% пацієнтів з акромегалією. Таке лікування також супроводжується зниженням рівня АТ.

Гіперпаратиреоз

Первинний гіперпаратиреоз — захворювання, яке характеризується первинним підвищенням секреції паратгормону. Найчастіше причиною захворювання є аденома або гіперплазія паращитовидної залози. АГ відзначають приблизно у 70% хворих з первинним гіперпаратиреозом. Вторинний гіперпаратиреоз виникає при ХНН, надмірному споживанні вітаміну D, кальцію, зниженні рівня фосфатів і т.п. Наявність АГ у комбінації з гіперкальціємією завжди повинна спонукати лікаря до думки про гіперпаратиреоз — захворювання, яке відзначають у хворих з АГ приблизно у 10 разів частіше, ніж у популяції в цілому, і яке залишається у більшості випадків недіагностованим. У ряді випадків гіперпаратиреоз є одним із синдромів множинної ендокринної неоплазми.

Патогенез гіперпаратиреозу відзначається порушенням обміну кальцію та фосфору внаслідок надмірної продукції паратиреоїдного гормону. При цьому захворюванні відзначають посилене вимивання кальцію з кісток, підвищення вмісту кальцію в крові і його виділення із сечею, зниження вмісту фосфору внаслідок зниження його реабсорбції з первинної сечі. Підвищений вміст кальцію та фосфору в сечі призводить до утворення конкрементів у сечовивідних шляхах. У кістках внаслідок вимивання кальцію відзначають заміщення кісткової тканини сполучною.

Ситуація з патогенезом АГ виглядає дещо парадоксальною, тому що при одноразовому внутрішньовенному введенні паратгормону відзначають вазодилататорний і антигіпертензивний ефект. Формування АГ при цьому пов'язують із кількома факторами: гіперкальціємією, порушенням функції нирок при тривалому перебігу захворювання, можливою додатковою продукцією так званого паратиреоїдного гіпертензивного фактора — гормону, який продукується паратиреоїдною залозою одночасно з паратгормоном, активацією РААС. Ще одним механізмом, доведеним експериментально, вважають втрату чутливості гладком'язових клітин судин до внутрішніх вазодилататорних агентів на фоні тривалого впливу високих концентрацій паратгормону. Наскільки ці механізми реалізуються через зміни трансмембранного транспорту та внутрішньоклітинної концентрації кальцію на сьогодні не відомо. Крім того, експериментально доведено, що хронічне введення паратгормону призводить до підвищення секреції АКТГ і відповідно глюко- і мінералокортикоїдів.

Симптоми захворювання неспецифічні. Клінічними проявами захворювання часто стають симптоми з боку нирок (сечокам'яна хвороба, вторинний пієлонефрит, ниркова недостатність) і кісток (больовий синдром, переломи). Відповідно до переважаючих симптомів виділяють 2 форми захворювання: ниркову й кісткову. Як наслідок ренального ефекту високої концентрації паратгормону можуть відзначати порушення електролітного балансу: гі-

перфосфатемію, гіперфосфатурію, гіперкальціурію, гіпохлоремію, гіпокаліємію. При рентгенологічному дослідженні відзначають симптоми генералізованого остеопорозу. Підвищення АТ виявляють вже на початкових стадіях захворювання. Ураження органів-мішеней відзначають раніше, ніж при есенціальній АГ.

Діагноз «гіперпаратиреоз» вважають достовірним при наявності підвищеної концентрації паратиреоїдного гормону в крові в комбінації з гіперкальціємією. Нормальний рівень паратгормону — 10–70 пг/мл, причому верхня границя підвищується з віком.

Зазвичай паращитовидна залоза може бути візуалізована за допомогою УЗД. При сумнівній картині проводять томографію і сцинтиграфію.

Хірургічне лікування є безпечним і ефективним: повне одужання відзначають більше ніж у 90% випадків. АТ нормалізується після операції за різним даними у 20–100% хворих. Медикаментозне лікування АГ у пацієнтів з гіперпаратиреозом проводять згідно з загальними принципами лікування АГ.

Гіпер- і гіпотиреоз

Гіпертиреоз або тиреотоксикоз є наслідком гіперпродукції тиреоїдних гормонів, що призводить до підвищення серцевого викиду, ЧСС, показників скоротливої здатності міокарда. Наслідками тиреотоксикозу також є збільшення ОЦК, зниження ЗПСО. Частота АГ при тиреотоксикозі становить близько 40%. Домінує систолічна АГ внаслідок вищезгаданих гемодинамічних змін. Більшість серцево-судинних симптомів при тиреотоксикозі — прояви активації САС, хоча вміст адреналіну нормальний або дещо знижений, що пояснюється збільшенням щільності та чутливості β-рецепторів під впливом тиреоїдних гормонів.

За даними відділення симптоматичних артеріальних гіпертензій Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска», серед 3495 первинних хворих, які перебували у відділенні протягом 1994–2003 рр., ураження щитовидної залози діагностоване у 5,2%, при цьому в більшості з них — 4% виявлений гіпертиреоз. Безумовно, епідеміологічні дані будуть різними як у різних географічних регіонах, так і в різних за профілем медичних установах.

Діагноз захворювання підтверджують визначенням рівня гормонів щитовидної залози в крові — тироксину (T_4) і трийодтироніну (T_3). Скринінговим методом виявлення пацієнтів із порушенням функції щитовидної залози є визначення вмісту тиреотропного гормону в крові. При його нормальному вмісті, як правило, функція щитовидної залози не порушена, при підвищеному — функція знижена, а при зниженому — функція підвищена. У табл. 2.17 наведені основні зміни серцево-судинної та ендокринної систем при гіпер- і гіпотиреозі.

Вибір тактики лікування тиреотоксикозу залежить від його причини і його деталізація може стати предметом іншої монографії. Говорячи про антигіпертензивну терапію, слід зазначити, що лікування гіпертиреозу і відновлення еутиреоїдного стану, як правило, призводить до нормалізації АТ. Наведені патогенетичні механізми АГ визначають найбільш ефективну симптоматичну антигіпертензивну терапію у таких хворих — прийом блокаторів β-адренорецепторів. Застосовують як селективні, так і неселективні препарати. В ряді досліджень було показано, що неселективні блокатори β-адренорецепторів можуть знижувати синтез T_3 і T_4. Важливо, що при призначенні блокаторів β-адренорецепторів зменшується кількість аритмій, а при постійній формі фібриляції передсердь досягається ефективний контроль ЧСС, а іноді відновлюється синусовий ритм.

Таблиця 2.17

Ендокринні і серцево-судинні зміни при захворюваннях щитовидної залози (адаптовано з Y. Shenker, 2003)

Функціональні параметри	Гіпертиреоз	Гіпотиреоз
Вміст катехоламінів у крові	Нормальний або знижений	Підвищений
Щільність β-адренорецепторів	Підвищена	Знижена
Активність реніну плазми крові	Підвищена	Знижена
Вміст альдостерону в крові	Підвищений	Знижений
ОЦК	Підвищений	Знижений
Серцевий викид	Підвищений	Знижений
ЧСС	Підвищена	Знижена
ЗПСО	Знижений	Підвищений

Для контролю АТ можна застосовувати недигідропіридинові антагоністи кальцію, які сповільнюють ЧСС. Призначення діуретиків добре потенціює ефект обох зазначених груп препаратів. У ряді випадків хороший ефект відзначають при застосуванні препаратів центральної дії внаслідок їх седативного ефекту. Небажано використовувати дигідропіридинові антагоністи кальцію та блокатори α-адренорецепторів, тому що можливе посилення тахікардії. При вираженій ГЛШ призначають інгібітори АПФ або БРА II.

Гіпотиреоз або мікседема є наслідком зниження секреції або доступності тиреоїдних гормонів для тканин організму. Гемодинамічно гіпотиреоз характеризується низьким серцевим викидом, зниженням ЧСС, підвищенням ЗПСО, зменшенням ОЦК. Підвищення АТ відзначають у 30–50% пацієнтів з гіпотиреозом.

Виникнення АГ пов'язують зі значною активацією САС. Рівень адреналіну і норадреналіну в крові підвищений, особливо при наявності АГ. Певну патогенетичну роль у формуванні АГ пов'язують зі зниженням щільності β-адренорецепторів, що сприяє додатковій відносній стимуляції α-адренорецепторів і призводить до периферичної вазоконстрикції. Деякі дослідники вважають підвищення ЗПСО елементом компенсації: підвищення перфузійного тиску у відповідь на зниження серцевого викиду.

Клінічні симптоми гіпотиреозу у дорослих включають сонливість, загальну й м'язову слабкість, сухість шкіри та слизових оболонок, збільшення маси тіла, облисіння, зниження ментальних функцій, появу характерних набряків. Синдром АГ у більшості пацієнтів з гіпотиреозом характеризується підвищенням ДАТ. САТ підвищується значно менше. Вважають, що тяжкість гіпотиреозу корелює зі ступенем підвищення ДАТ. Часто відзначається синусова брадикардія. Вважають, що внаслідок супутніх порушень ліпідного обміну при гіпотиреозі існують додаткові умови для швидкого прогресування атеросклерозу.

Підтвердженням гипотиреозу є визначення низького рівня тиреоїдних гормонів у крові. Важливо визначати загальний вміст гормонів, їх вільної форми і співвідношення. У 10–15% хворих можуть діагностувати нормальний або субнормальний рівень гормонів у крові. У таких випадках додатковим заходом є визначення тиреотропного гормону. При мікседемі його концентрація значно підвищена.

Лікування гіпотиреозу включає замісну терапію гормонами щитовидної залози (їх синтетичними аналогами). Досягнення еутиреоїдного стану в більшості випадків призводить до нормалізації АТ. У хворих похилого віку та при значній тривалості АГ динаміка АТ менш позитивна, і виникає необхідність у додатковому призначенні антигіпертензивних препаратів. Лікування АГ рекомендують починати з препаратів у низьких дозах. Перевагу віддають засобам з периферичним вазодилататорним ефектом: інгібіторам АПФ, дигідропіридиновим антагоністам кальцію і блокаторам α-адренорецепторів у звичайних дозах. Діуретики можна призначати для посилення ефекту інших засобів.

Первинний ренінізм

Ізольовану гіперпродукцію реніну із вторинним гіперальдостеронізмом як причину АГ відзначають дуже рідко: у світі описано не більше 50 випадків цього захворювання. Більшість із них являли собою гормонально активні пухлини всередині нирок. Гістологічною основою є юкстагломерулярні пухлини, гемангіоперицитоми, гамартоми, пухлини Вільмса і рак нирки. Ектопічну продукцію реніну можуть відзначати при ракових захворюваннях печінки, підшлункової залози, яєчників, бронхів.

Основою діагнозу є виключення інших станів, які можуть супроводжуватися значним підвищенням рівня реніну і проренину в крові. Диференційний діагноз «первинний ренінізм» слід проводити при вторинному гіперальдостеронізмі з ознаками гіпокаліємії і АГ, який часто пояснюють терапією діуретиками, стенозом ниркової артерії, феохромоцитомою, полікістозом нирок. Основним методом лікування є хірургічне видалення гормонально активної пухлини. Ефективний контроль АТ може бути досягнуться при призначенні препаратів, які блокують активність РААС — інгібіторів АПФ і БРА. Останнім часом у клінічну практику впроваджують селективний блокатор реніну — аліскірен. Є відомості про його успішне призначення при есенціальній АГ. Водночас даних про його ефективне застосування при первинному ренінізмі в доступній літературі не зафіксовано.

Ендотелінпродукуючі пухлини

Ендотелін-1 являє собою поліпептид з дуже сильним вазоконстрикторним ефектом, який у нормальних умовах синтезується і виділяється ендотеліальними клітинами. Ендотелін-1 при взаємодії з його антагоністом оксидом азоту відіграє важливу роль у процесах локальної ауторегуляції кровообігу, судинних процесів і т.п. Значна частка ефектів ендотеліну-1 і його участь у фізіологічних і патологічних реакціях є предметом найбільш сучасних експериментальних і клінічних досліджень. На сьогодні достеменно відомо про можливість виникнення специфічної форми АГ, пов'язаної з наявністю ендотелінпродукуючих пухлин. Описано кілька випадків гемангіоендотеліоми, яка виробляла ендотелін-1, що супроводжувалося значним стійким підвищенням АТ. Після видалення пухлини відзначали нормалізацію АТ і вмісту ендотеліну-1 у плазмі крові.

ВИСНОВОК

Таким чином, своєчасна діагностика та правильне лікування ендокринних форм АГ можуть призвести до стійкої нормалізації АТ без регулярного прийому антигіпертензивних препаратів, що найчастіше може бути розцінено як повне одужання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Арабидзе Г.Г. (1982) Симптоматические артериальные гипертензии. Руководство по кардиологии. Медицина, Москва, 4: 65–100.
2. Бобров В.А., Давыдова И.В. (2003) Симптоматические гипертензии. Руководство для врачей. Четверта хвиля, Киев, 256 с.
3. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії (2008) Київ, 80 с.
4. Руководство по артериальной гипертонии (2005) Под ред. Е.И. Чазова, И.Е. Чазовой. Медиа медика, Москва, 784 с.
5. Сіренко Ю.М., Маньковський Б.М. (2004) Артеріальні гіпертензії при ендокринних захворюваннях. Четверта хвиля, Київ, 165 с.
6. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension (2003) J. Hypertension, 21: 1011–1053.
7. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. J. Hypertension, 25: 1105–1187.
8. Laragh J.H., Brenner B.M. (1995) Hypertension. Raven Press, New York, 3219 p.
9. Martin S.A., Mynderse L.A., Lager D.J. et al. (2001) Juxtaglomerular cell tumors: a clinicopathologic study of four cases and review of literature. Am. J. Clin. Pathol., 116: 854–863.
10. Mayet J., Coats A.S. (1998) Diagnosis and investigation of essential and secondary hypertension. Eur. Heart J., 19: 372–377.
11. Secondary Hypertension. Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment. (2004) Edited by G.A. Mansoor. Humana Press, Totowa, New Jersy, 352 p.
12. Shapiro L.M., Buchalter M. (1991) A colour atlas of hypertension. Wolfe Publishing Ltd., London, 159 p.
13. Stimpel M. (1996) Arterial hypertension. Walter de Gruyter, Berlin – New York, 356 p.

СЕКЦІЯ 8

ІШЕМІЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ

М.І. Лутай
О.М. Пархоменко
В.О. Шумаков
І.К. Следзевська

Глава 1. ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА 508
Глава 2. ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ БЕЗ СТІЙКОЇ ЕЛЕВАЦІЇ СЕГМЕНТА *ST*..... 571
Глава 3. ХРОНІЧНІ ФОРМИ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ..... 615

ГЛАВА 1 ■ ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА

О.М. Пархоменко, О.І. Іркін, О.В. Шумаков

ВИЗНАЧЕННЯ ГОСТРОГО ІМ 509
КЛАСИФІКАЦІЯ 509
ЕПІДЕМІОЛОГІЯ 510
КЛІНІКА ТА КЛІНІЧНІ ДЕФІНІЦІЇ 510
Гострий ІМ із зубцем *Q*
Гострий ІМ без патологічного зубця *Q*
Рецидивний та повторний ІМ
Гостра коронарна недостатність
Етіологія та патогенез гострого ІМ
ФАКТОРИ РИЗИКУ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ІМ 517
ПРОФІЛАКТИКА.....518
Первинна профілактика
Вторинна профілактика
Тютюнопаління
Дієта і харчові добавки
Антитромбоцитарна й антикоагулянтна терапія
Блокатори β-адренорецепторів
Антагоністи кальцію
Інгібітори АПФ
Ліпідознижувальна терапія
ДІАГНОСТИКА 523
Встановлення діагнозу та рання стратифікація ризику
Лабораторна діагностика
Диференційна діагностика
ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ІМ ТА ЙОГО УСКЛАДНЕНЬ 526
Догоспітальна чи рання госпітальна допомога
Заходи при зупинці кровообігу і дихання
Симптоматичне лікування
Відновлення та підтримка адекватного коронарного кровотоку
Профілактика, діагностика та лікування ускладнень гострого періоду ІМ
Порушення гемодинаміки
Механічні ускладнення гострого ІМ
Профілактика та лікування аритмій і порушень провідності
Стандартні засоби терапії та профілактики в гострій фазі захворювання
Ацетилсаліцилова кислота та інші антитромбоцитарні засоби
Антиаритмічні засоби
Блокатори β-адренорецепторів
Нітрати
Аденозин
Антагоністи кальцію
Інгібітори АПФ
Блокатори рецепторів ангіотензину II першого типу
Магній
Препарати з мембранопротекторними властивостями
ВЕДЕННЯ ХВОРИХ З ОСОБЛИВИМИ ТИПАМИ ІНФАРКТУ 563
Інфаркт ПШ
ІМ у хворих на цукровий діабет
ВЕДЕННЯ ХВОРИХ ІЗ СПЕЦИФІЧНИМИ ВНУТРІШНЬО-ГОСПІТАЛЬНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ 564
Тромбоз глибоких вен і емболія легень
Внутрішньошлуночковий тромб і системна емболія
Перикардит
Пізні шлуночкові аритмії
Постінфарктна стенокардія та ішемія
Фізичная активність у пацієнтів із гострим ІМ
ОЦІНКА РИЗИКУ У ХВОРИХ ІЗ ГОСТРИМ ІМ 565
Строки
Клінічна оцінка і подальші обстеження
Оцінка життєздатності міокарда, оглушення та гібернація
Оцінка ризику аритмії
ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНІ ЗАХОДИ В ПОСТІНФАРКТНИЙ ПЕРІОД.....568
Психологічні та соціально-економічні аспекти
Поради щодо способу життя
Фізична активність
ЛІТЕРАТУРА.....569

ВИЗНАЧЕННЯ ГОСТРОГО ІМ

Гострий ІМ визначають за клінічними, електрокардіографічними, біохімічними та патоморфологічними характеристиками. Визнано, що термін «гострий інфаркт міокарда» відображає смерть кардіоміоцитів, викликану тривалою ішемією. На ЕКГ можна виявити ознаки ішемії міокарда — зміни *ST* і *T*, а також ознаки некрозу міокарда, зокрема конфігурації комплексу *QRS*. Робоче визначення гострого *прогресуючого* ІМ (з елевацією сегмента *ST*) сформульовано у такий спосіб: пацієнти з наявністю больового синдрому (біль за грудиною, що може іррадіювати в руки, під ліву лопатку, в нижню щелепу, шию, спину, триває понад 20 хв, не купірується нітрогліцерином), підвищенням сегмента *ST* (у точці J) >0,2 мВ у ⩾2 суміжних прекордіальних відведеннях і >0,1 мВ в ⩾1 дистантних відведеннях. Також до ознак гострого ІМ можна віднести блокаду лівої ніжки пучка Гіса на ЕКГ, якщо є дані, що свідчать, що вона виникла вперше і напередодні обстеження. Інші варіанти гострого ІМ буде розглянуто далі.

Додаткову інформацію для уточнення діагнозу гострого ІМ на фоні клінічних симптомів гострої ішемії міокарда (час розвитку, обсяг ураженого міокарда) можна одержати за допомогою аналізу біомаркерів, які більш детально буде описано далі.

Діагноз встановлюють із зазначенням дати виникнення (до 28 діб), локалізації (передня стінка, передньоверхівковий, передньобоковий, передньоперегородковий, діафрагмальний, нижньобоковий, нижньозадній, нижньобазальний, верхівковобоковий, базально-латеральний, верхньобоковий, бічний, задній, задньобазальний, задньобоковий, задньоперегородковий, перегородковий, ПШ). Слід зазначити тип гострого ІМ: первинний, рецидивний або повторний (у цьому разі вказувати розміри та локалізацію необов'язково).

При наявності різних ускладнень гострого ІМ їх необхідно включати у формулювання діагнозу із зазначенням дати розвитку (окремо не шифрують). Також у діагнозі вказують такі лікувальні втручання, як АКШ (із наведенням кількості шунтів), транслюмінальна ангіопластика і стентування з вказівкою судин, балонна контрапульсація, електроімпульсна терапія (ЕІТ), тимчасова (зазначити строки) або постійна електрокардіостимуляція (ЕКС), абляція. Для кожної лікувальної процедури необхідно зазначати дату (термін) проведення.

Формулювати діагноз слід в такій послідовності: причина розвитку гострого ІМ (наприклад ІХС); раптова коронарна смерть із реанімацією; гострий ІМ (з відповідними уточненнями); ускладнення ІМ (з відповідними уточненнями); наявність різних форм кардіосклерозу (при постінфарктному кардіосклерозі по можливості зазначити дату, глибину та локалізацію всіх попередніх ІМ); СН (із зазначенням ступеня).

КЛАСИФІКАЦІЯ

Згідно з МКХ-10 серед різновидів гострого ІМ виділяють:

- гострий ІМ з наявністю патологічного зубця *Q* (І21.0–І21.3);
- гострий ІМ без патологічного зубця *Q* (І21.4);
- гострий ІМ (неуточнений — у разі утрудненої діагностики І21.9);
- рецидивний ІМ (І22);
- повторний ІМ (І22);
- гостра коронарна недостатність (проміжний І24.8).

Ускладнення гострого інфаркту класифікують таким чином:

- ГСН (класи I–IV за Killip, І50.1);
- порушення серцевого ритму і провідності (шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків, прискорений ідіовентрикулярний ритм, фібриляція та тріпотіння передсердь, суправентрикулярна аритмія, суправентрикулярна і шлуночкова екстрасистолія, атріовентрикулярна блокада I–III ступеня, відмова синусного вузла, асистолія І44–І49);
- зовнішній розрив серця (гострий і підгострий — із формуванням псевдоаневризми) з гемоперикардом (І23.0) і без гемоперикарда (І23.3);
- внутрішній розрив серця (з формуванням дефекту межпредсердної перегородки І23.1, дефекту міжшлунчкової перегородки І23.2, розрив сухожильної хорди І23.4, надрив і відрив папілярного м'яза І23.5);
- тромбоутворення у порожнинах серця (І23.6);
- тромбоемболія малого і великого кола кровообігу (І23.8);
- рання постінфарктна дилатація з формуванням гострої аневризми серця (І23.7);
- епістенокардитичний перикардит (Pericarditis epistenocardica);
- синдром Дресслера (І24.1);
- рання (від 72 год до 28 діб) постінфарктна стенокардія (І20.0).

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Незважаючи на певні успіхи в лікуванні гострого ІМ в більшості індустріальних країн, ця патологія залишається лідером серед основних причин захворюваності й смертності. За статистичними даними, частота гострого ІМ серед чоловічого населення віком старше 40 років коливається в різних регіонах світу від 2 до 6 на 1000. Захворюваність на гострий ІМ у США становить 1,5 млн осіб/рік, дестабілізація ІХС стає причиною щорічної смерті приблизно 500 тис. осіб. Показник смертності внаслідок дестабілізації ІХС в Україні за 2005 р. становить 707 на 100 тис. населення. Серед жінок гострий ІМ відзначають приблизно в 2 рази рідше. Відповідно до офіційної статистики, міське населення хворіє частіше, ніж сільські жителі, але ці дані слід оцінювати обережно, з урахуванням можливих відмінностей щодо виявності захворювання. Інформація про догоспітальну летальність неоднорідна (зокрема, у США цей показник становить приблизно 50% всіх випадків гострого ІМ; за даними реєстра MONICA — приблизно 30%, причому відношення кількості випадків догоспітальної смерті до випадків госпітальної знижується з віком, становлячи від 15,6% у осіб віком молодше 50 років до 2,0% у пацієнтів старше 70 років). Найбільшу кількість випадків догоспітальної смерті у осіб з гострим ІМ становить раптова смерть у 1-шу годину захворювання. Більше половини пацієнтів з установленим діагнозом ІХС вмирають раптово. Приблизно в 30% випадків раптова смерть є першим проявом ІХС і найчастіше пов'язана із злоякісними шлуночковими аритміями (шлуночкова тахікардія чи фібриляція шлуночків). Практично всі випадки первинної фібриляції шлуночків відбуваються в перші 4 год гострої ішемії міокарда. Стійку шлуночкову тахікардію з переходом у фібриляцію шлуночків відзначають трохи пізніше, вона досягає максимальної частоти розвитку через ⩾24 год після розвитку гострого ІМ. Значно рідше первинне порушення ритму — асистолія. Внутрішньолікарняна летальність у найбільш кваліфікованих лікувальних закладах становила у 1960 р. 20–25%, а до кінця 1980-х років знизилася до 10–15%. Відповідно до італійського реєстра BLITZ, на сьогодні цей показник становить 7,4% (7,5% — для гострого ІМ з елевацією сегмента *ST*, 5,2% — для гострого коронарного синдрому без элевації сегмента *ST*). Частота реєстрації гострого ІМ з елевацією сегмента *ST* на момент госпіталізації становила 65% усіх гострих коронарних синдромів. До факторів, що визначають успішність боротьби з цією патологією, можна із впевненістю віднести профілактичну стратегію, підтримувану державою, і поліпшення стандартів лікування. До соціально-профілактичних програм відносять профілактику факторів ризику ІХС та її ускладнень — рекомендації щодо відмови від тютюнопаління та надмірного вживання алкоголю (>40 г чистого алкоголю на добу); боротьбу з надлишковою масою тіла шляхом раціонального харчування та фізичної активності; контроль рівня АТ і глюкози крові; запобігання хронічним стресам. Безумовно, ці програми можуть бути застосовані перш за все до груп населення, у яких, крім зазначених (тих, що модифікуються), факторів ризику існують ті, що не модифікуються, такі як чоловіча стать, похилий вік, сімейний анамнез ІХС. Також велике значення має поширення знань серед населення (особливо груп ризику гострого ІМ) про специфічні симптоми захворювання, що дозволяє зменшити проміжок часу від появи перших симптомів до звертання за кваліфікованою медичною допомогою. Значний внесок у виконання вищезазначених програм здійснює кардіологічна диспансеризація, за допомогою якої проводять відбір пацієнтів, яким показана фармакологічна і/чи хірургічна модифікація перебігу ІХС.

КЛІНІКА ТА КЛІНІЧНІ ДЕФІНІЦІЇ

ГОСТРИЙ ІМ ІЗ ЗУБЦЕМ *Q*

У вітчизняних класифікаціях цей термін раніше поділяли на великовогнищевий і трансмуральний гострий ІМ, що було однією з основних розбіжностей з міжнародною класифікацією. Відповідно до глибини розташування вогнища ураження у товщі серцевого м'яза великовогнищевий ІМ може переважно займати субепікардіальний, субендокардіальний чи інтрамуральний шари міокарда, що буде відображатися у специфічній графіці ЕКГ (якщо вогнище ураження поширюється на субепікардіальний шар, на ЕКГ превалюють елевації сегмента *ST*, інтрамуральне і субендокардіальне ураження супроводжуються формуванням виражених депресій *ST* із глибокими негативними зубцями *T*). Загальною рисою цих підваріантів є формування патологічного зубця *Q* і у більшості випадків — зниження амплітуди зубця *R* у відведеннях, що відповідають локалізації ураження, тоді як дрібновогнищевий, субепікардіальний, субендокардіальний або інтрамуральний ІМ мають перебіг без формування зубця *Q* і вираженого зниження амплітуди зубця *R*. Додаткову інформацію для уточ-

нення глибини ураження можуть дати рівень ферментемії та ступінь порушення регіонарної скоротності за даними двомірної ехоКГ. Електрокардіографічно гострий ІМ із зубцем *Q* може бути визначений при наявності патологічного зубця *Q* у відведеннях V_1–V_3 або при наявності зубця *Q* тривалістю >0,03 с у відведеннях I, II, aVL, aVF, V_4, V або V_6. Патологічним вважається зубець *Q*, що становить ⩾0,25 амплітуди зубця *R* у тому ж відведенні. З обережністю слід оцінювати подібні зміни у відведенні III (зокрема не підтверджені у відведенні aVF), оскільки вони можуть бути зумовлені особливостями розташування серця у грудній клітці (у цьому разі необхідно обов'язково зареєструвати відведення III на фазі вдиху, додаткові відведення). У ряді випадків можна спостерігати комплекси *(q)r*, коли «рудиментарний» зубець *R* не враховують, а зубець *S* розцінюють як патологічний комплекс *QS*. Особливо утруднена верифікація патологічних зубців *Q* у разі гіпертрофії міокарда і/чи порушень внутрішньошлуночкової провідності. У цьому разі більш інформативна електрокардіотопограма.

Патогенетично гострий ІМ із зубцем *Q* — етап розвитку гострого ІМ, коли обсяг ураженого (некротизованого) міокарда вже значний, причому амплітуда і тривалість зубця *Q* може непрямо свідчити про глибину ураження міокарда, а кількість відведень із наявністю патологічного зубця *Q* — про його поширеність. Найчастіше гострий ІМ із зубцем *Q* діагностують при переході ІМ з найгострішої фази в гостру і потім у підгостру. При пізно встановленому діагнозі, якщо до моменту першого запису ЕКГ зміни сегмента *ST* відсутні, слід пам'ятати, що самі по собі зубці *Q* можуть бути ознакою раніше перенесеного інфаркту. У цьому разі, при відсутності архівних ЕКГ та інших медичних записів, дані анамнезу можуть бути підтверджені виявленням ділянок стоншення серцевої стінки на ехоКГ.

ГОСТРИЙ ІМ БЕЗ ПАТОЛОГІЧНОГО ЗУБЦЯ *Q*

Цей термін відповідає поняттю «дрібновогнищевий ІМ» і означає гострий коронарний синдром, що завершився формуванням вогнища ураження (некрозу) міокарда, але недостатньо великого (за глибиною), щоб привести до формування патологічних зубців *Q* на ЕКГ. Неточність цього визначення полягає в тому, що у зв'язку з відсутністю патологічних зубців *Q* можна говорити не про незначне поширення інфаркту, а лише про незначну глибину ураження міокарда. Як приклад приводять випадки, коли вогнище ураження, при стійких змінах на ЕКГ у вигляді негативних зубців *T,* відзначених у всіх грудних відведеннях і при наявності відповідної клініки та високого рівня ферментемії, можна розцінювати як поширений інтрамуральний ІМ, тоді як відсутність патологічних зубців *Q* дає можливість віднести його до «гострого ІМ без зубця *Q*».

Топічно можна виділити ізольовані субепікардіальний (діагностують рідко внаслідок специфічної анатомії коронарного дерева), субендокардіальний та інтрамуральний підваріанти дрібновогнищевого ІМ, які розрізняються за ЕКГ-графіком. Зокрема, одним із типових ЕКГ-проявів інтрамурального гострого ІМ є наявність стійких негативних зубців *T.* Проте ця ознака недостатньо специфічна і може виявлятися при нестабільній стенокардії, гіпертрофії міокарда, метаболічних порушеннях і бути наслідком раніше перенесеного структурного ураження міокарда (коронарної чи некоронарної природи) і перикарда. Субендокардіальний варіант інфаркту може мати перебіг як за типом «гострий ІМ без зубця *Q*», так і за типом «гострий ІМ із зубцем *Q*» (відносно рідко). Він характеризується ураженням переважно субендокардіальних відділів міокарда, тоді як інтрамуральні та субепікардіальні відділи міокарда можуть зберігати свою життєздатність. Найчастіше є наслідком дистального ураження коронарних артерій, мікроемболізації коронарного русла. ЕКГ-картина має ряд особливостей: величина вектора збудження міокарда не змінюється, оскільки він бере початок від провідної системи шлуночків, закладеної під ендокардом, і досягає неушкодженого епікарда. На ЕКГ можуть визначатися неглибокий патологічний зубець *Q* (необов'язково), невелике зниження зубця *R*, депресія сегмента *ST*, можливі інверсія чи двофазність зубця *T* у відведеннях I, V_1–V_4 при передній локалізації інфаркту, у відведеннях III і aVF — при нижній (задній) і у відведеннях aVL, V_5–V_6 — при бічній локалізації. У міру розвитку ІМ відбувається часткове чи повне нівелювання депресії сегмента *ST* із формуванням стійких негативних зубців *T.* Слід акцентувати увагу на глибину депресії сегмента *ST* у відведеннях, розташованих над ділянкою інфаркту >0,2 мВ, оскільки менш виражені зміщення сегмента *ST*, наприклад 0,1 мВ, характерні для субендокардіальної ішемії, а не інфаркту. Крім того, до ознак ішемії необхідно віднести її нестійкість: зміни, як правило, виникають на фоні стресу чи фізичного навантаження, часто нівелюються через кілька хвилин після усунення провокуючого фактора, прийому нітрогліцери-

ну. Депресія при субендокардіальному інфаркті може визначатися до 3 днів. Так чи інакше, для уточнення діагнозу необхідна динамічна реєстрація ЕКГ по можливості з аналізом архівних записів, зіставлення біохімічних та інших клінічних та інструментальних критеріїв.

РЕЦИДИВНИЙ ТА ПОВТОРНИЙ ІМ

Ці поняття відносять відповідно до тих випадків, коли після першого перенесеного гострого ІМ формується другий і більше. Причому рецидив гострого ІМ розвивається в період — від 3 до 28 діб з моменту розвитку вихідного інфаркту, а після закінчення цього періоду слід говорити про повторний ІМ. Якщо ЕКГ-діагностика розмірів і локалізації вогнища ураження утруднена, зазначати її у діагнозі не обов'язково.

ГОСТРА КОРОНАРНА НЕДОСТАТНІСТЬ

Це поняття приблизно відповідає міжнародному терміну «гострий коронарний синдром» і використовується як проміжний діагноз у ранній період захворювання. Встановлення цього діагнозу ґрунтується на виявленні елевації чи депресії сегмента *ST* у поєднанні з тривалим (>20 хв) ангінозним болем. Характерно, що за кордоном широко використовують класифікацію, відповідно до якої всі випадки дестабілізації ІХС об'єднані в поняття «гострий коронарний синдром» і залежно від наявності чи відсутності елевації сегмента *ST* в перші години захворювання поділяють на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента *ST* (до нього відносять поняття «інфаркт міокарда з елевацією сегмента *ST*» — *ST* elevation miocardial infarction, STEMI, а також випадки, які відповідають часто вживаному у вітчизняній літературі терміну «гостре порушення коронарного кровообігу», які у подальшому не закінчуються формуванням некрозу міокарда) і на гострий коронарний синдром без елевації сегмента *ST* (до якого можна віднести випадки нестабільної стенокардії, дрібновогнищевого гострого ІМ з депресією чи без депресії сегмента *ST*). Особливість цієї класифікації в тому, що вона побудована за ступенем прояву міокардіальної ішемії, в той час як класифікація, що враховує наявність або відсутність патологічного зубця *Q*, передбачає градацію за глибиною ураження серцевого м'яза і відповідно стосується більш пізнього періоду захворювання. Доцільність цієї «ранньої», робочої класифікації зумовлена тим, що сучасні підходи до лікування раннього періоду гострого ІМ диференційовані перш за все за ступенем прояву ішемії та істотно впливають на перебіг підгострого періоду захворювання. Зокрема, в еру реперфузійної терапії поширена тотальна ішемія міокарда з елевацією *ST* на ЕКГ далеко не у всіх випадках призводить до формування ІМ із зубцем *Q*. З іншого боку, динамічність процесів, що відбуваються в рамках дестабілізації ІХС, припускає можливість переходу захворювання з одного клінічного варіанта в інший. Отже, при використанні терміна «гостра коронарна недостатність» доцільне уточнення характеру та ступеня ішемічних змін на ЕКГ, що супроводжують захворювання (із зазначенням наявності чи відсутності елевації сегмента *ST* на ЕКГ), що надалі сприятиме вибору адекватної тактики лікування.

ЕТІОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ ГОСТРОГО ІМ

На сьогодні загальновизнана гіпотеза про патофізіологічну роль коронаротромбозу в розвитку гострого ІМ, висунута у 1909 р. М.Д. Стражеском і В.П.Образцовим, а в 1912 р. — J.B. Herrick. Причиною гострого ІМ, як і інших форм гострого коронарного синдрому, у >90% випадків є раптове зменшення коронарного кровотоку, викликане атеросклерозом у поєднанні з тромбозом, з наявністю чи без супутньої вазоконстрикції. Рідко відзначають гострий ІМ як наслідок септичної (тромбо-)емболії коронарної артерії чи внутрішньокоронарний тромбоз як наслідок запального процесу в ендотелії судини при коронаритах різного генезу. Також описані випадки гострого ІМ, що розвинувся на фоні ізольованого коронароспазму інтактних артерій (частіше інтоксикаційної природи).

Серед етіологічних факторів, що спричиняють розвиток гострого ІМ, перше місце займає атеросклероз. Інші фактори ризику ІМ — також фактори ризику розвитку атеросклерозу. До «великих» факторів ризику відносять деякі форми гіпер- і дисліпопротеїнемії, АГ, тютюнопаління, низьку фізичну активність, порушення вуглеводного обміну (особливо цукровий діабет II типу), ожиріння, вік пацієнта старше 50 років (середній вік госпіталізованих хворих із гострим ІМ в Італії — 67 років). Дійсно, порушення ліпідного обміну діагностують у хворих із гострим ІМ значно частіше, ніж у здорових людей (особливо дисліпопротеїнемії IIб і III типу). В той час як АГ є доведеним фактором ризику ІМ, симптоматичні форми АГ не поєднані з високим ризиком ІМ. Це можна пояснити особливостями патогенезу АГ, яка, з одного боку, спричиняє розвиток атеросклерозу, а з іншого — зумовлює схильність

до локальних спазмів артерій. Результати поширених досліджень свідчать про підвищення частоти ІМ серед тих, хто палить. Пояснюють це тим, що речовини, які утворюються при згорянні тютюну (перш за все нікотин), ушкоджують ендотелій судин і спричиняють вазоспазм, а високий вміст карбоксигемоглобіну в крові тих, хто палить, знижує здатність крові до транспорту кисню. Надмірна маса тіла (ІМТ ⩾30) — фактор ризику прогресування атеросклерозу та ІМ, особливо при абдомінальному типі ожиріння. У хворих зі зниженою фізичною активністю на фоні розвитку атеросклерозу недостатньо ефективно відбувається адаптивний розвиток колатералей у міокарді й толерантність кардіоміоцитів до ішемії (феномен прекондиції). Крім того, внаслідок гіподинамії відбувається неадекватне підвищення тонусу САС у разі нерегулярних значних фізичних і психоемоційних навантажень. Хронічне підвищення рівня глюкози і продуктів незавершеного вуглеводного обміну в крові при цукровому діабеті призводить до ураження ендотелію та розвитку поліангіопатії.

При поєднанні ⩾2 зазначених факторів ступінь ризику підвищується пропорційно. Крім перерахованих, існує ще безліч «малих» факторів ризику (подагра, псоріаз, дефіцит фолієвої кислоти та ін.), питома вага яких у загальній структурі захворювання відносно невелика.

Клінічні прояви і наслідки залежать від локалізації обструкції, ступеня і тривалості ішемії міокарда. Зокрема, існують відмінності у ступені прояву больового синдрому і стресової активації РААС, зумовлені наявністю гіпертензії, тахікардії, гіперглікемії, лейкоцитозу з анеозинофілією в перші години захворювання. Характерно, що під час розвитку гострого ІМ зі стійкою елевацією сегмента *ST* формується «червоний» тромб, що містить значно більшу кількість еритроцитів. Така відмінність від «тромбоцитарного», або «білого» тромбу, пов'язаного з розвитком гострого коронарного синдрому без стійкої елевації сегмента *ST*, свідчить про більш глибоке і тривале порушення реологічних і коагуляційних властивостей крові та про більш стійкі тромбогенні зміни в ендотелії ураженої ділянки коронарної артерії. Отже, при гострому ІМ з елевацією сегмента *ST* розвивається переважно оклюзивний і персистувальний тромбоз. Приблизно у ⅔–¾ випадків формуванню коронарного тромбу передує раптовий розрив бляшки (ураженої запаленням, багатої ліпідами бляшки, покритої тонкою фіброзною оболонкою). Інші випадки пов'язують із механізмами, не визначеними до кінця, такими, як ерозія бляшки. У ¾ випадків бляшки, які ставали базисом для оклюзивного тромбоутворення під час гострого ІМ, викликали лише незначний або помірний стеноз, що передувало розвитку інфаркту (зрозуміло, що саме в цих випадках тромболітична терапія (ТЛТ) є максимально ефективною). Втім, на фоні вираженого стенозу розриви бляшок призводять до більш частого розвитку гострого ІМ (порівняно з незначними стенозами). ІМ, викликаний повною оклюзією коронарної артерії, розвивається через 20–30 хв після початку вираженої ішемії (відсутність кровотоку по артерії чи колатералях) і прогресує з часом від субендокардіальної до субепікардіальної ділянки (феномен фронту хвилі). Реперфузія та залучення колатералей можуть запобігати виникненню некрозу чи сприяють зменшенню його розмірів (зберігачи в середньому до 70% ішемізованного міокарда периінфарктної зони). Наявність же тривалої стенокардії перед розвитком гострого ІМ може спричиняти формування розвинених колатералей, що зумовлює збереження чи тривалу підтримку життєздатності зони ішемії (при коронарній ангіографії розвинені колатералі визначають у 30% випадків гострого ІМ). У цих хворих відзначена тенденція до менш вираженого ураження міокарда, рідшого розвитку СН і меншої летальності; у віддалений період після гострого ІМ насосна функція серця у них зберігається більшою мірою. При тривалості коронарної оклюзії >6 год лише невелика частина (10–15%) ішемізованного міокарда залишається життєздатною. Наявність субкритичного, але стійкого кровотоку може розширити часове вікно для порятунку міокарда шляхом повної реперфузії (рис. 1.1).

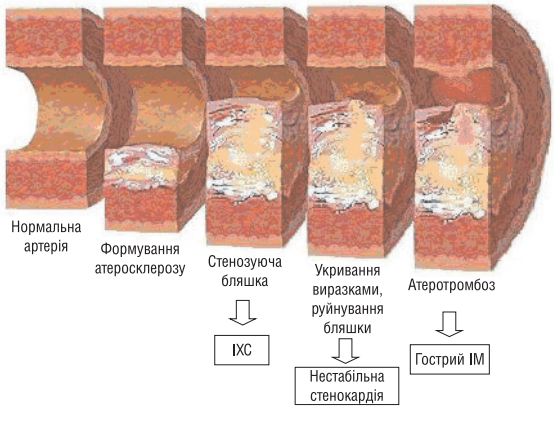


Рис. 1.1. *Патогенетичні стадії атеросклерозу*

Відповідь на розрив бляшки динамічна: аутогенний тромбоз і тромболізис, часто асоційовані з вазоспазмом, розвиваються одночасно, викликаючи минущу обструкцію кровотоку.

У невеликій частці випадків тромб, що викликав розвиток гострого ІМ, може бути зруйнований у перші години від початку захворювання власною фібринолітичною системою організму при сприянні ендогенних вазодилататорів, що усувають коронароспазм. У цьому разі говорять про спонтанний (чи аутогенний) лізис тромбу і реканалізацію коронарної артерії, що зумовила інфаркт. Клінічно цей варіант перебігу гострого ІМ характеризується раннім (до проведення реперфузійної терапії) регресом симптоматики і ЕКГ-ознак, рівень ферментемії та обсяг ураженого міокарда за даними досліджень у підгострій фазі захворювання виявляються менше, ніж у разі неспроможності аутогенної фібринолітичної системи.

Основними модуляторами активації фібринолітичного проферменту плазміногена та дволанцюгової урокінази, які також беруть участь у каскаді фібринолізу, є tPA, що виробляється ендотелієм і його антагоніст — швидко реагуючий інгібітор активатора плазміногена PAI-1. Їх співвідношення у плазмі крові визначає фібринолітичний потенціал крові. Порушення балансу між цими двома пептидами (підвищення рівня PAI-1 при нормальному чи зниженому рівні tPA) у плазмі крові зафіксоване у гострий період ІМ і пов'язане з ризиком розвитку повторного інфаркту, 30-денної смерті після перенесеного ІМ. Також відомо, що ангіотензин II і його метаболіт ангіотензин IV викликають підвищення виробітку PAI-1 клітинами ендотелію. З іншого боку, РААС тісно пов'язана з калікреїн-кініновою системою таким чином, що АПФ забезпечує деградацію брадикініну (рис. 1.2).

Ще однією причиною неефективності аутогенної реперфузії є недостатня дія вазорелаксуючих агентів, і як наслідок цього — триваючий вазоспазм. Брадикінін — стимулятор виробітку ендогенного ендотеліального фактора розслаблення (NO). Оскільки продукти деградації брадикініну таких властивостей не мають, вірогідно, що гіперфункція внутрішньосудинної РААС, крім зниження фібринолітичної активності, призводить також до порушення судиннорозширювального потенціалу крові.

У свою чергу РААС призводить до інактивації NO шляхом перетворення його суперок-

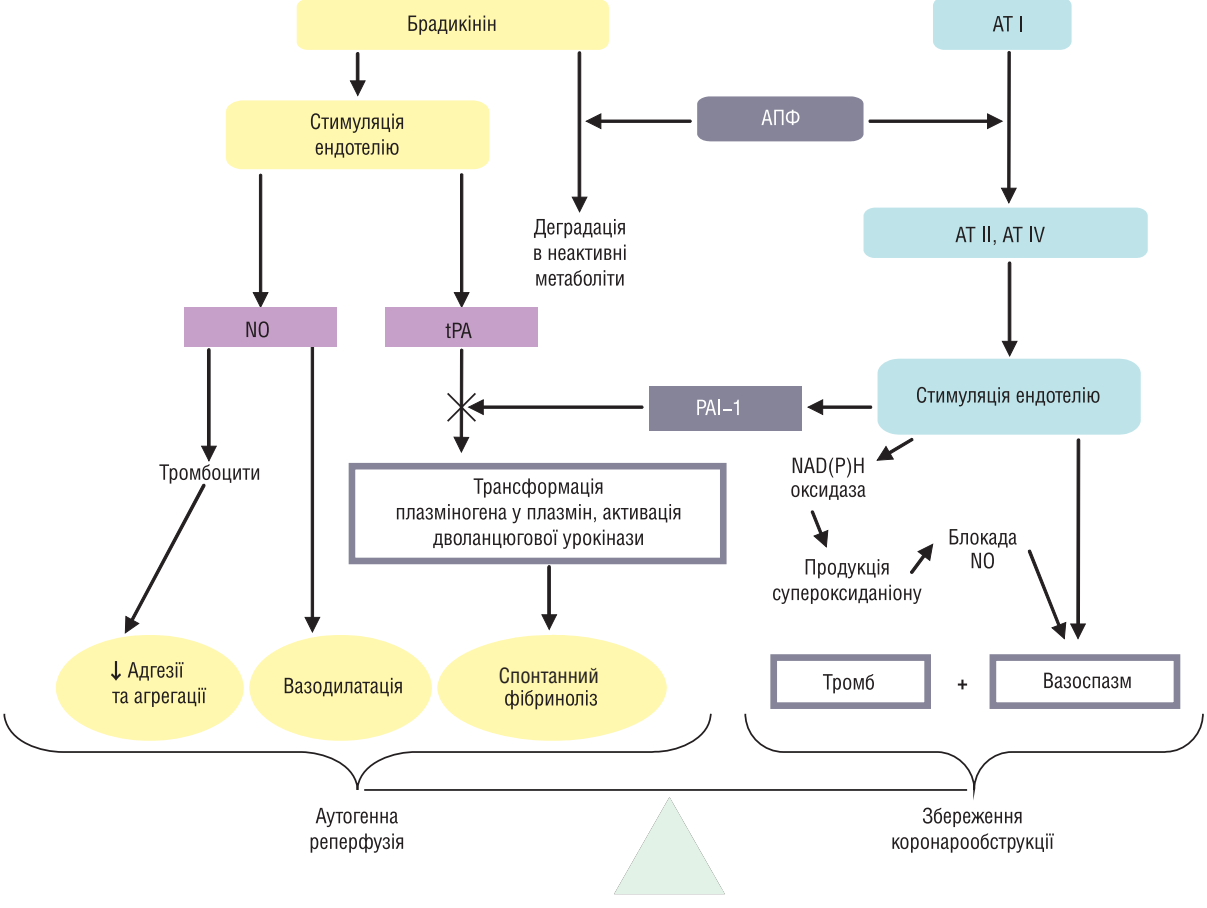


Рис. 1.2. *Механізм спонтанної реканалізації коронарної артерії, що спричинила інфаркт*

сид-аніона в неактивний пероксинітрит. Супероксид-аніон утворюється при участі мембранної NAD(P)H оксидази і ендотеліальної NO-синтетази. При цьому пригнічуються і інші короткотермінові системні ефекти NO — інгібування АДФ-залежної адгезії та агрегації тромбоцитів, інгібування адгезії тромбоцитів до ендотелію шляхом блокади дегрануляції тромбоцитів. Унаслідок цього виникає підвищення проагрегаційного потенціалу крові, що стимулює початкові етапи утворення коронарного тромбозу і ретромбозу.

При коронарному тромбозі початкова обструкція кровотоку, як правило, починається з агрегації тромбоцитів за участю фібрина (рис. 1.3).

Ще одним несприятливим наслідком руйнування атеросклеротичної бляшки і коронарного тромбозу є дистальна емболізація тромботичними і атероматозними масами, що веде до мікросудинної обструкції і може перешкоджати успішній реперфузії міокарда на тканинному рівні, незважаючи на відновлення адекватної прохідності артерії, що зумовила інфаркт (рис. 1.4).

Розвиток оклюзії коронарної судини веде до загибелі кардіоміоцитів. Від рівня і тривалості оклюзії судини залежить величина вогнища некрозу міокарда. Порушення коронарного кровотоку і розвиток некрозу міокарда запускають каскад нейрогуморальних реакцій, запального і проліферативного процесу. Всі ці структурно-функціональні та метаболічні перебудови міокарда призводять до ремоделювання порожнини ЛШ: дилатації порожнини ЛШ, зміни його геометрії та розвитку гіпертрофії, що може призвести до появи СН і визначає віддалений прогноз у пацієнтів, які перенесли гострий ІМ (рис. 1.5).

У перебігу гострого ІМ можна виділити декілька патогенетичних періодів. *Продромальний період*, або так званий передінфарктний стан, визначають за різним даними у 30–60% випадків. Середня тривалість цього періоду 7 днів, часто його початок збігається з фізичним або психоемоційним навантаженням, причому найбільш несприятливими є «малі», але регулярні стреси, постійний стресовий стан. Клінічно його характеризують виникнення чи значне почастішання і посилення

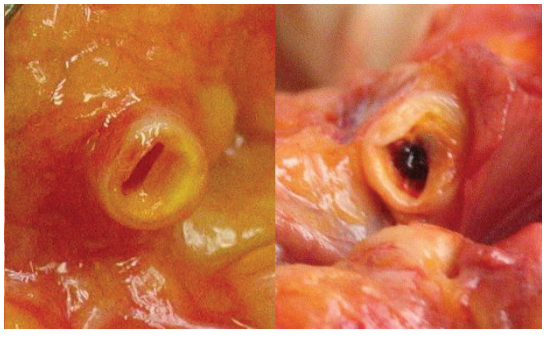


Рис. 1.3. *Стенозуюча атеросклеротична бляшка*

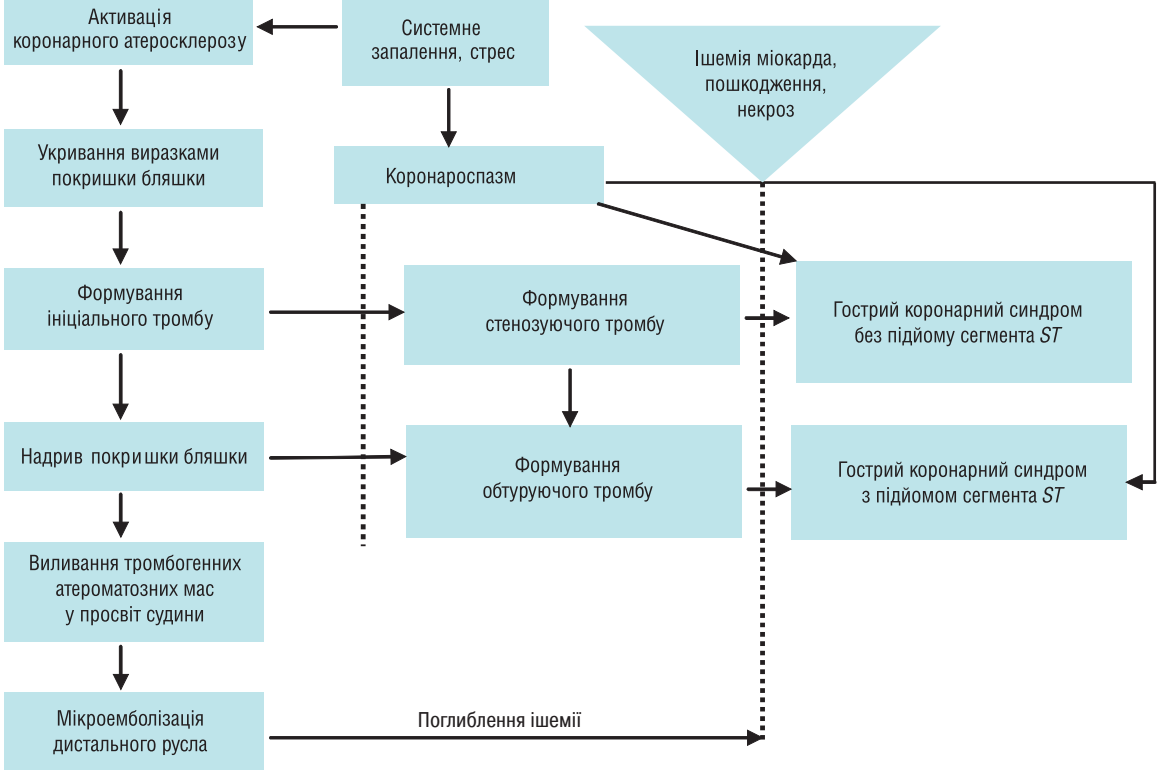


Рис. 1.4. *Розвиток гострого коронарного синдрому*

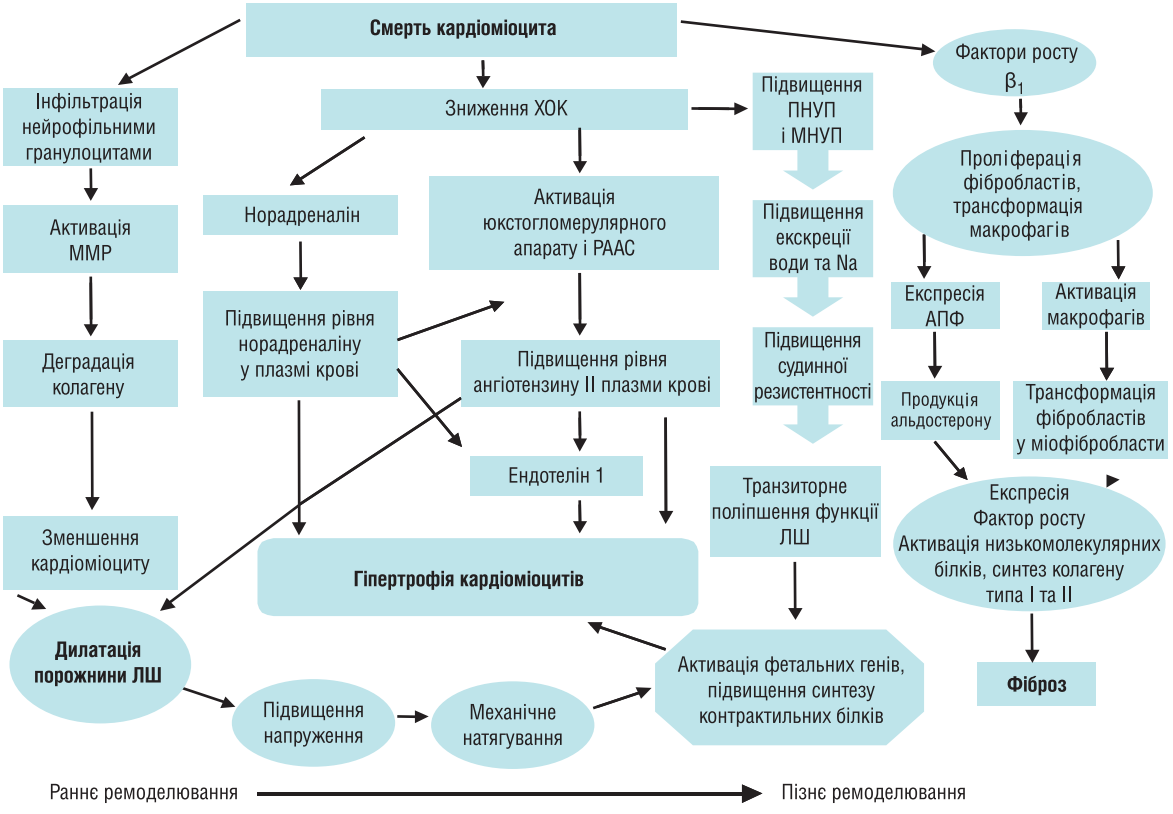


Рис. 1.5. *Патогенез постінфарктного ремоделювання порожнини ЛШ (адаптовано за St. John Sutton, 2000). ПНУП — передсердний натрійуретичний пептид; МНУП — мозговий натрійуретичний пептид; ММР — матриксні металопротеази*

тяжкості нападів стенокардії (так звана нестабільна стенокардія), а також зміни загального стану (слабкість, стомлюваність, зниження настрою, тривога, порушення сну). Дія антиангінальних засобів стає, як правило, менш ефективною. Відзначають, що нестабільна стенокардія, навіть якщо хворий не звертався за медичною допомогою, може розв'язатися самостійно без розвитку гострого ІМ, чому сприяють вищеописані механізми. Проте оцінити тяжкість і обсяг можливого ураження міокарда за клінічною картиною передінфарктного стану вкрай важко, тому до всіх хворих, які поступили у стаціонар з клінікою нестабільної стенокардії, необхідно застосовувати ту ж лікувально-діагностичну тактику, що й до хворих із гострим ІМ, крім проведення тромболізису (див. нижче). За відсутності ознак стабілізації стану хворого, якому проводять інтенсивну терапію, показана коронарографія з вирішенням питання про доцільність та обсяг інвазивних втручань.

Найгостріший період (час від виникнення ішемії міокарда до перших проявів його некрозу) триває звичайно від 30 хв до 2 год. Початок цього періоду, як правило, відповідає моменту максимального ангінозного болю, до якого може приєднуватися характерна іррадіація (в руку, плече, надпліччя, ключицю, шию, нижню щелепу, міжлопаткову ділянку). У ряді випадків біль має затяжний або хвилеподібний характер, що при збереженні «гострофазової» графіки ЕКГ без формування негативних зубців *T* може свідчити про інтермітуючу коронарну обструкцію (флотуючий тромб, активація спонтанного фібринолізу) чи приєднання нових ділянок ураження серцевого м'яза. Безбольову форму гострого ІМ діагностують рідко, найчастіше цей діагноз встановлюють post factum. Інші клінічні прояви пов'язані з гіперактивацією вегетативної (як симпатичної, так і парасимпатичної) нервової системи і в ряді випадків вираженим рефлекторним зниженням насосної функції серця (різка слабкість, відчуття нестачі повітря, страх смерті, профузний піт, задишка у стані спокою, нудота і блювання). СН у цей період захворювання розвивається, насамперед, як лівошлуночкова, найбільш ранніми її проявами є задишка і зниження пульсового тиску, у тяжких випадках — серцева астма чи набряк легень, що нерідко поєднується з розвитком кардіогенного шоку. Різні порушення серцевого ритму та провідності відзначають практично у всіх хворих.

Гострий період настає по закінченню найгострішого періоду і триває близько 2 діб — до остаточного відокремлення вогнища некрозу. При рецидивному перебігу гострого ІМ тривалість гострого періоду може збільшуватися до ⩾10 днів; часто ускладнюється вираженим резорбційним синдромом. Протягом цього періоду відбувається вимивання у периферичну кров кардіоспецифічних ферментів; динаміка їх вимивання може також свідчити про розміри ураження міокарда.

Підгострий період, що відповідає інтервалу від повного відокремлення вогнища некрозу до заміщення його первинною сполучною тканиною, триває приблизно 28 днів. У цей час у деяких хворих з'являються клінічні симптоми, пов'язані із зменшенням маси функціонуючого міокарда (СН) і його електричною нестабільністю (аритмія серця). Прояви резорбційного синдрому поступово зменшуються, ускладнення гострого періоду в цей час звичайно розв'язуються; виявлення в цей період збільшення СН, аритмії серця, постінфарктної стенокардії потребує медикаментозної і в ряді випадків інвазивної корекції. Звичайно, в підгострий період хворі проходять реабілітаційне лікування у стаціонарі. Особливості ведення хворого з інфарктом у реабілітаційному відділенні визначаються розміром некрозу міокарда, демографічними характеристиками пацієнта та наявністю чи відсутністю супутніх захворювань. Після зникнення симптомів і при мінімальному ураженні міокарда пацієнт може бути переведений у реабілітаційне відділення вже через декілька днів. У разі вираженої дисфункції ЛШ або при високому ступені ризику нових подій необхідна більш тривала госпіталізація.

Постінфарктний період завершує перебіг гострого ІМ, оскільки наприкінці нього передбачається остаточне формування щільного рубця в зоні інфаркту. Вважають, що при типовому перебігу великовогнищевого ІМ постінфарктний період триває приблизно 6 міс. У цей час поступово розвивається компенсаторна гіпертрофія збереженого міокарда, завдяки якій СН, що виникла у більш ранній період ІМ, у деяких хворих може бути усунена. Проте при великих розмірах ураження міокарда повна компенсація не завжди можлива і ознаки СН зберігаються чи наростають. Процеси рубцювання також можуть супроводжуватися формуванням стійкого аритмогенного субстрату і хронічної аневризми серця, дилатацією порожнин серця з розвитком вторинної клапанної недостатності, що, як і стійка постінфарктна стенокардія, може потребувати хірургічної корекції.

ФАКТОРИ РИЗИКУ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ІМ

Раніше до несприятливих факторів, що погіршують перебіг гострого ІМ, крім розмірів і локалізації інфаркту, традиційно відносили похилий вік, жіночу стать, наявність супутнього цукрового діабету, АГ, інші соціальні, спадкові фактори та супутні захворювання. Тепер у зв'язку з появою нових медичних технологій структура факторів ризику змінилася: велике значення як для раннього, так і віддаленого прогнозу у осіб, які перенесли гострий ІМ, має терапія гострої фази захворювання, час звертання за медичною допомогою.

Найбільший позитивний ефект на результати лікування гострого ІМ в останні роки виявило вдосконалення алгоритмів лікування, спрямованих на відновлення прохідності коронарної артерії, що зумовила інфаркт. У великих рандомізованих дослідженнях у пацієнтів із гострим ІМ із застосуванням ТЛТ 30-денна летальність виявлена у межах 6–10%, тоді як у дослідженнях із застосуванням ПКВ за той же період летальність становила 2,5%. Проте слід зазначити, що до хірургічних досліджень включали в основному ретельно відібраний контингент хворих (зокрема, виключали пацієнтів похилого віку або тих, які мають виражений системний атеросклероз, що, з одного боку, створює труднощі при проведенні пункції великих артерій, а з іншого — є досить надійною «гарантією» багатосудинного ураження коронарного русла і відповідно фактором, що погіршує прогноз). Крім того, аналіз реальної ситуації в кардіологічній практиці свідчить, що багато пацієнтів не одержують оптимальної (відповідно до сучасних алгоритмів) терапії, що включає тромболізис. Зокрема, серійні спостереження в Північній Америці і Європі дозволяють припустити, що частота ТЛТ при гострому ІМ в цих регіонах в середньому становить до 40%. В Італії частота ТЛТ становить 50% загальної кількості випадків госпіталізації хворих із гострим коронарним синдромом. Крім того, деякі з пацієнтів проходять лікування не в кардіореанімаційних відділеннях, а у віковій структурі хворих особи похилого віку мають більшу питому вагу, ніж у когортах багатоцентрових досліджень. Таким чином, можна очікувати, що госпітальна летальність серед реальних хворих із гострим ІМ буде вищою, ніж за результатами досліджень із застосуванням тромболізису і ангіопластики. За результатами спостереження випадків лікування гострого ІМ у реальній клінічній практиці сфор-

мовано список предикторів ранньої (30-денної) смертності у хворих із гострим ІМ (табл. 1.1).

За даними таблиці до незалежних предикторів ранньої смерті після перенесеного гострого ІМ можна віднести лікування гострої фази ІМ поза відділенням коронарної патології (кардіореанімації), наявність гострої лівошлуночкової недостатності (ГЛШН) і кардіогенного шоку, розвиток шлуночкових аритмій і рецидиву гострого ІМ протягом госпітального періоду. Також у цьому аналізі незалежним предиктором ранньої летальності після гострого ІМ був похилий вік.

Таблиця 1.1

Предиктори 30-денної смертності після гострого ІМ (McGovern P.G., 1996)

Показник	Так, n (%)*	Ні, n (%)*	p	p (мультиваріаційний)
Чоловіча стать	94 (14,8)	101 (23,9)	<0,001	НД
Тромболізис	32 (14,0)	122 (22,4)	<0,05	НД
ВКП	112 (15,0)	83 (36,0)	<0,001	<0,001 (0,4)†
Тютюнопаління	71 (14,6)	61 (20,8)	<0,05	НД
Сімейний анамнез ІХС	29 (10,3)	96 (20,6)	<0,001	НД
ЛШН	112 (31,0)	48 (10,4)	<0,001	<0,01 (1,7)†
Кардіогенний шок	61 (78,2)	99 (13,3)	<0,001	<0,001 (19)†
Шлуночкова аритмія	50 (34,3)	110 (16,3)	<0,001	<0,001 (3)†
АV-блокада	26 (48,2)	135 (17,6)	<0,001	НД
Реінфаркт	26 (60,0)	132 (17,0)	<0,001	<0,01 (3,9)†
Вік (середній)	73 роки (які померли в стаціонарі)	67 роки (які пережили стаціонарний період)	<0,001	<0,001 (1,05)†

*n — кількість пацієнтів, які померли в стаціонарі, з наявністю або без наявності ознаки; % — частка пацієнтів, які померли в стаціонарі, серед пацієнтів із наявністю і без наявності ознаки; ↑ відношення шансів; ВКП — відділення коронарної патології; ЛШН — лівошлуночкова недостатність; НД — недостовірно.

При аналізі факторів ризику несприятливого перебігу віддаленого постінфарктного періоду (5-річне спостереження) було визначено такі предиктори, як постінфарктний кардіосклероз (після ІМ, що аналізувався), відсутність реперфузійної терапії в гострій фазі захворювання, наявність у сімейному анамнезі ІХС, серцева блокада, відсутність ацетилсаліцилової кислоти в терапії постінфарктного періоду та похилий вік. Проте до незалежних предикторів несприятливого результату віднесені похилий вік і наявність лівошлуночкової недостатності в стаціонарі (табл. 1.2).

На підставі отриманих даних побудована як загальна крива виживаності після перенесеного гострого ІМ (рис. 1.6), так і криві виживаності при наявності та відсутності лівошлуночкової недостатності в гострий період ІМ (рис. 1.7).

Як видно з малюнків, найбільша кількість хворих, які перенесли гострий ІМ, вмирають в ранній (до 2 міс) постінфарктний період, наявність ознак ГЛШН у стаціонарі при цьому має істотний вплив.

Інший великий реєстр CENIC (Mattos et al., 2004), що включає дані про 9371 пацієнта з гострим ІМ та елевацією сегмента *ST*, які пройшли реперфузійну терапію у вигляді первинної ангіопластики чи тромболізису з подальшою «ПКВ порятунку» протягом 24 год від початку гострого ІМ, як основний фактор ризику госпітальної летальності також виділив наявність ГЛШН у стаціонарі; крім цього, такими факторами були багатосудинне ураження коронарного дерева та неефективність тромболізису і/або ПКВ за даними коронаровентрикулографії.

Аналіз даних про >10 тис. хворих із гострим ІМ у дослідженні GISSI-3 також свідчить про негативний прогностичний вплив дилатації порожнини ЛШ >60 мл/м^2 на летальність і розвиток СН після гострого ІМ. Аналізуючи фактори, що сприяють розвитку дилатації порожнини ЛШ, більшість авторів довели значення величини зони некрозу і передньої локалізації ураження. Відомі різні дані про взаємозв'язок анамнестичних характеристик, перебігу 1-ї доби інфаркту та впливу лікування.

Ще одним фактором, що визначає віддалений прогноз у пацієнтів, які перенесли ІМ і розвиток застійної СН, є постінфарктне ремоделювання порожнини ЛШ. До ремоделювання порожнини ЛШ серця призводять структурно-функціональні ураження міокарда. Це загальновідомий факт, доведений у багатьох дослідженнях як на експериментальній моделі, так і у клінічній практиці.

ПРОФІЛАКТИКА

ПЕРВИННА ПРОФІЛАКТИКА

Первинна профілактика гострого ІМ збігається з мірами первинної профілактики інших

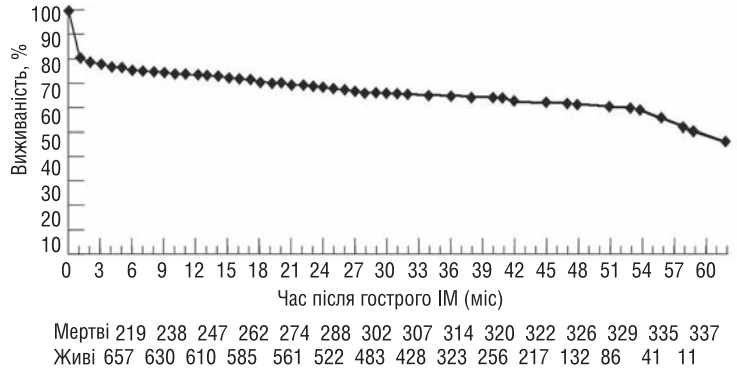


Рис. 1.6. *Виживаність після перенесеного гострого ІМ (McGoern P.G., 1996)*

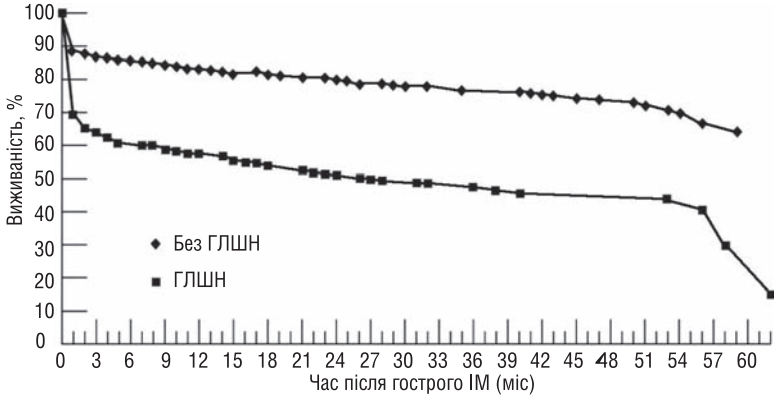


Рис. 1.7. *Виживаність після перенесенного ІМ залежно від наявності ГЛШН (McGovern P.G., 1996)*

форм ІХС, а у пацієнтів із встановленим атеросклерозом коронарних артерій серця включає також усунення чи зменшення впливу факторів ризику розвитку гострого ІМ, що актуально і при вторинній профілактиці (попередження повторного ІМ). До головних факторів ризику відносять АГ, гіпер- і дисліпопротеїнемію, порушення вуглеводного обміну (особливо цукровий діабет), тютюнопаління, недостатню фізичну активність, ожиріння. Пацієнтам із ІХС необхідне постійне активне лікування, що попереджає напади стенокардії та сприяє розвитку колатералей у системі коронарих артерій.

Хворі з АГ підлягають диспансерному нагляду. Їм проводять патогенетичну і антигіпертензивну терапію, що забезпечує оптимальний для кожного пацієнта рівень АТ і спрямована на попередження гіпертонічних кризів. За наявності гіперхолестеринемії велике значення має дієта для лікування і профілактики атеросклерозу. Доцільно застосовувати статини, фібрати, омега-3-поліненасичені жирні кислоти, розчинну харчову клітковину. Тривале застосування вітамінів, зокрема А, С, Е і нікотинової кислоти, не впливало на ризик розвитку гострого ІМ та інших серцевих подій. Дієта зі зниженим змістом вуглеводів, а за необхідності і медикаментозна терапія, показані хворим зі зниженою толерантністю до глюкози і явним цукровим діабетом, а також хворим з ожирінням. Кардіологічна диспансеризація має обов'язково включати популяризацію серед населення здорового способу життя з виключенням тютюнопаління, заняттями фізичною культурою та спортом. Достатня фізична активність перешкоджає виникненню і розвитку ІХС, сприяє розвитку колатералей в системі коронарних артерій серця, знижує схильність до тромбоутворення і розвитку ожиріння. Особливе значення заняття фізкультурою мають для пацієнтів, рухова активність яких недостатня за умовами трудової діяльності чи з інших причин. Одна з важливих складових профілактики гострого ІМ — кваліфіковане лікування хворих із встановленим діагнозом стенокардії і коронарного атеросклерозу. Профілактичні заходи, що застосовують у пацієнтів цієї категорії, істотно не відрізняються від вторинної профілактики у хворих, які перенесли ІМ.

ВТОРИННА ПРОФІЛАКТИКА

Тютюнопаління

Досвід тривалих спостережень свідчить про те, що припинення куріння дозволяє знизити смертність протягом наступних декількох років більше ніж у 2 рази. Потенційно це найбільш ефективний захід вторинної профілактики; слід докласти значних зусиль для відмови від куріння. У гострій фазі

Таблиця 1.2

Предиктори смерті після гострого ІМ протягом 5-річного спостереження (McGovern P.G., 1996)

Показник	Так, n (%)*	Ні, n (%)*	p	p (мультиваріаційний)
Чоловіча стать	196 (30,9)	161 (38,2)	<0,05	НД
ІМ в анамнезі	92 (42,3)	198 (33,7)	<0,001	НД
Тромболізис	54 (24,1)	219 (40,2)	<0,001	НД
Цукровий діабет	58 (44,6)	230 (33,8)	<0,05	НД
Тютюнопаління в анамнезі	147 (30,1)	115 (39,1)	<0,05	НД
Сімейний анамнез ІХС	61 (21,5)	185 (39,9)	<0,001	НД
ГЛШН	184 (51,0)	110 (23,8)	<0,001	<0,001 (2,7)#
Шлуночкова аритмія	64 (43,8)	229 (33,9)	<0,05	НД
Внутрішньосерцеві блокади	33 (61,1)	261 (33,9)	<0,001	НД
Призначення ацетилсаліцилової кислоти при виписці	98 (17,6)	37 (38,1)	<0,001	НД
Вік (середній)	72,3 року (які померли при віддаленому спостереженні)	65,6 року (які пережили період спостереження)	<0,001	<0,001 (1,05)#

*n — кількість пацієнтів, які померли протягом віддаленого спостереження, з наявністю чи без наявності ознаки; % — частка пацієнтів, які померли протягом віддаленого спостереження, серед пацієнтів із наявністю і без наявності ознаки; #відношення шансів.

захворювання більшість пацієнтів не палять, протягом періоду відновлення їм слід допомогти перебороти шкідливу звичку. Поновлення куріння нерідко відзначають після повернення хворого додому, тому під час періоду реабілітації він потребує підтримки і порад.

Дієта і харчові добавки

Ліонське дослідження впливу дієти на серце довело, що середземноморська дієта знижує частоту рецидивів у пацієнтів, які перенесли перший ІМ, принаймні, протягом 4 років. Всім пацієнтам варто радити середземноморську дієту, що характеризується малою кількістю насичених жирів, значним вмістом поліненасичених жирів, фруктів та овочів. Вважають, що вживання в їжу жирної риби принаймні 2 рази на тиждень знижує ризик реінфаркту і смерті. Додавання до дієти омега-3-поліненасичених жирних кислот з риб'ячого жиру (1 г/добу), але не вітаміну Е, асоціювалося з достовірним зниженням смертності від усіх причин та ймовірності раптової смерті. Немає доказів доцільності застосування після перенесеного інфаркту харчових добавок, які містять антиоксиданти, проте додавання до раціону добавок, що містять харчову клітковину (>4,0 г розчинної клітковини на 1,735 ккал раціону), знижувало серцево-судинну смертність. Призначення фолієвої кислоти доцільно у разі підвищення вмісту в крові гомоцистеїну.

Антитромбоцитарна й антикоагулянтна терапія

За результатами метааналізу Antiplatelet Trialists Collaboration виявлене зниження приблизно на 25% імовірності реінфаркту і смерті після перенесеного ІМ. У проаналізованих дослідженнях доза ацетилсаліцилової кислоти коливалася в межах 75–325 мг/добу. Є свідчення того, що застосування цього засобу у більш низьких дозах забезпечує досягнення ефекту з меншою кількістю побічних проявів.

Дослідження, виконані в період до широкого застосування ацетилсаліцилової кислоти, довели ефективність пероральних антикоагулянтів у запобіганні реінфаркту і смерті після перенесеного ІМ. У цих дослідженнях пацієнтів рандомізували не пізніше ніж через 2 тиж після інфаркту. Ефективність рутинного застосування пероральних антикоагулянтів, на противагу ацетилсаліциловій кислоті, у хворих в постінфарктний період оцінювали в дослідженні AFTER. При лікуванні цих пацієнтів не отримано чітких переваг порівняно із застосуванням ацетилсаліцилової кислоти. Можливо, пероральне застосування антикоагулянтів виявилося б корисним для окремих категорій пацієнтів, зокрема для хворих із великою зоною акінезії передньої локалізації, фібриляцією передсердь або наявністю ехокардіографічно доведеного тромбу в ЛШ, але великих рандомізованих досліджень у цьому напрямку не проводили. Ацетилсаліцилова кислота у поєднанні з фіксованою низькою дозою пероральних антикоагулянтів не є більш ефективною для запобігання нових ішемічних подій, ніж ацетилсаліцилова кислота у монотерапії. Помірно- і високоінтенсивна пероральна терапія антикоагулянтними засобами (МНО>2,0) у поєднанні з ацетилсаліциловою кислотою за-

безпечила зменшення кількості реоклюзій після успішного лізису порівняно з монотерапією ацетилсаліциловою кислотою. У двох дослідженнях (ASPECT-2, 2002 й WARIS-2, 2002) таке поєднання препаратів дозволило також зменшити загальну кількість випадків смерті, реінфаркту та інсульту у пацієнтів у постінфарктний період, але відзначено достовірне збільшення кількості нефатальних ускладнень, зумовлених кровотечами. Результати дослідження CLARITY TIMI 28 показали ефективність комбінованого застосування клопідогрелу та ацетилсаліцилової кислоти у осіб із гострим ІМ після реперфузійної терапії. І хоча особливо відзначають, що перевагу у групі клопідогрелу отримано лише за показником поновлення кровотоку в коронарній артерії, що зумовила інфаркт, результати дослідження COMMIT із застосуванням клопідогрелу як додаткової до ацетилсаліцилової кислоти терапії при гострому ІМ у 46 тис. пацієнтів продемонстрували достовірне зниження загальної смертності на 7%. Крім того, вже доведена ефективність клопідогрелу для вторинної профілактики після перенесеного гострого коронарного синдрому без стійкої елевації сегмента *ST* (CURE, 2001). Можливість призначення пероральних антикоагулянтів необхідно розглядати у пацієнтів, які не переносять ацетилсаліцилову кислоту. У цих хворих клопідогрел є хорошим альтернативним засобом антитромбоцитарної терапії.

Блокатори β-адренорецепторів

У декількох дослідженнях і метааналізах показано, що засоби, які блокують β-адренорецептори, знижують летальність та ймовірність реінфаркту після перенесеного гострого ІМ на 20–25%. Позитивні результати отримані в дослідженнях із пропранололом, метопрололом, тимололом, ацебутололом і карведилолом. Втім, у менших за обсягом дослідженнях із застосуванням інших блокаторів β-адренорецепторів отримано подібні результати. Метааналіз 82 рандомізованих досліджень свідчить на користь тривалого застосування блокаторів β-адренорецепторів з метою зниження захворюваності й летальності після гострого ІМ, навіть якщо було застосовано фібринолітичні засоби водночас з інгібіторами АПФ. Виражене зниження летальності у осіб із СН на фоні застосування блокаторів β-адренорецепторів дає підстави для застосування цих препаратів у пацієнтів у постінфарктний період. Аналіз даних проведених досліджень свідчить про те, що блокатори β-адренорецепторів без внутрішньої симпатоміметичної активності слід призначати всім пацієнтам після перенесеного ІМ за відсутності протипоказань.

Антагоністи кальцію

Докази можливого сприятливого впливу антагоністів кальцію значно слабші, ніж блокаторів β-адренорецепторів. Результати ранніх досліджень із застосуванням верапамілу і дилтіазему дозволили припустити, що ці препарати можуть запобігати реінфаркту і смерті. У дослідженні INTERCEPT за участю 874 пацієнтів із гострим ІМ без застійної СН, у яких проводили терапію фібринолітичними засобами, 6-місячне застосування дилтіазему в дозі 300 мг/добу зменшило кількість коронарних втручань. Застосування верапамілу і дилтіазему може бути доцільним при протипоказаннях до призначення блокаторів β-адренорецепторів, особливо при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів. Слід бути обережним при призначенні цих препаратів пацієнтам з порушеною функцією шлуночків. Дигідропіридинові антагоністи кальцію у монотерапії призводять до підвищення летальності хворих із гострим ІМ [7], тому це лікування слід призначати лише за наявності чітких клінічних показань. І хоча результати субаналізу дослідження ASCOT [3] дають підстави вважати, що комбінована терапія аторвастатином, амлодипіном і периндоприлом у пацієнтів із ризиком розвитку ІХС знижує загальну смертність на 11% ($p<0,025$) і частоту всіх кардіоваскулярних подій на 16% ($p<0,0001$), рутинне призначення амлодипіну як доповнення до терапії блокаторами β-адренорецепторів та інгібіторами АПФ хворим після ІМ потребує додаткових досліджень із залученням великої кількості пацієнтів.

Інгібітори АПФ

За результатами декількох досліджень встановлено, що інгібітори АПФ знижують летальність після перенесеного гострого ІМ зі зниженою залишковою функцією ЛШ. У дослідження SAVE (1992) включали пацієнтів у середньому через 11 днів після гострої події. У всіх ФВ була <40% при радіоізотопній вентрикулографії і не було ознак маніфестної ішемії при навантажувальному тесті. Протягом 1-го року не відзначено сприятливого впливу на смертність, але в наступні 3–5 років смертність знизилась на 19% (з 24,6 до 20,4%). Водночас навіть протягом 1-го року виявлено зменшення реінфарктів і випадків виникнення СН.

У дослідженні AIRE (1993) пацієнтів, у яких з'явилися клінічні чи рентгенологічні ознаки СН, рандомізували для терапії раміприлом в середньому через 5 днів після початку ІМ. Через

15 міс смертність знизилась з 22,6 до 16,9% (відносне зниження на 27%).

У дослідженні TRACE (1995) лікування трандолаприлом або плацебо починалося в середньому через 4 дні після інфаркту, ускладненого дисфункцією ЛШ. Індекс рухливості стінки у всіх пацієнтів становив ⩽1,2. У середньому через 108 тиж спостереження смертність становила 34,7% у групі активного лікування і 42,3% — у групі плацебо. Автори цього дослідження надалі спостерігали пацієнтів протягом мінімум 6 років і довели підвищення очікуваної тривалості життя на 15,3 міс (27%). З урахуванням результатів трьох досліджень доцільно призначати інгібітори АПФ пацієнтам, у яких після гострої події виникала СН із ФВ <40% або індексом рухливості стінки ⩽1,2, за умови відсутності протипоказань. Слід зазначити, що докази ефективності терапії інгібіторами АПФ отримані переважно у хворих із передньою локалізацією ІМ.

Дані тривалого дослідження ефективності інгібіторів АПФ у пацієнтів у постінфарктний період, а також дані дослідження HOPE [20] свідчать про користь призначення цих препаратів щонайменше протягом 4–5 років, навіть за відсутності дисфункції ЛШ. Досягнутий ефект може бути навіть вищим у пацієнтів із цукровим діабетом, які перенесли ІМ. Тривале застосування інгібітора АПФ після перенесеного ІМ, подібно до ацетилсаліцилової кислоти і блокаторів β-адренорецепторів, виправдане, якщо пацієнти добре переносять ці препарати. Результати дослідження EUROPA підтвердили ефективність застосування периндоприлу у хворих після перенесеного ІМ [14]. Призначення периндоприлу пацієнтам із низьким ступенем ризику незалежно від наявності СН, АГ, цукрового діабету призводило до зниження імовірності повторних ІМ на 24%, розвитку СН — на 39%.

Ліпідознижувальна терапія

Скандинавське дослідження впливу симвастатину на виживаність (4S, 1994) довело користь зниження рівня ліпідів у популяції 4444 пацієнтів зі стенокардією і/чи після ІМ з рівнями ХС у сироватці крові 212–308 мг/дл (5,5–8,0 ммоль/л) після застосування дієтичних заходів. Пацієнтів не включали у дослідження до 6 міс після гострого інфаркту; була відібрана група хворих із відносно низьким ступенем ризику. В середньому через 5,4 року загальна смертність у групі лікування симвастатином знизилася на 30% (12% у групі плацебо і 8% — у групі симвастатину), що при перерахуванні результатів означає 33 врятовані життя на 1000 пацієнтів, які одержували лікування протягом цього періоду. Було відзначене істотне зниження смертності внаслідок коронарних причин, а також потреби у виконанні шунтувальних хірургічних втручань. Користь застосування симвастатину у пацієнтів віком старше 60 років була такою ж, як і у хворих молодшої вікової групи.

У дослідженні CARE (1996) 4159 пацієнтів після ІМ з «середніми» рівнями ХС (в середньому — 209 мг/дл) одержували правастатин 40 мг або плацебо протягом 3–20 міс після гострої події. Правастатин забезпечив відносне зниження ризику фатальних коронарних подій або реінфаркту на 24%. Подібні сприятливі ефекти відзначено в підгрупі пацієнтів, яким виконали реваскуляризацію міокарда. Дослідження LIPID (1998) об'єднало близько 9 тис. пацієнтів із перенесеним раніше ІМ або нестабільною стенокардією і рівнем ХС у широкому діапазоні: 42% — ⩽213 мг/дл (5,5 ммоль/л), 44% — у межах 213–250 мг/дл (5,5–6,4 ммоль/л) і 13% — 251 мг/дл (6,5 ммоль/л). Хворих рандомізували для отримання терапії 40 мг правастатину чи плацебо протягом 6 років. Лікування правастатином дозволило знизити ймовірність коронарної смерті на 24%, ризик (ре-)ІМ — на 29% [8].

Результати дослідження ASCOT підтвердили ефективність терапії аторвастатином у пацієнтів із порушенням обміну ліпідів щодо розвитку коронарних подій (зокрема фатальних). Нещодавно в дослідженні JUPITER було доведено, що терапія розувастатином (20 мг/добу) дозволяє знизити частоту виникнення кінцевої точки (смерть, коронарні події, інсульт) більше ніж у 2 рази ($p<0,00001$) у пацієнтів середнього віку з зпідвищенням рівня СРБ >2 мг/л навіть за умов нормального ліпідного спектра, без попередніх кардіальних подій.

Інший препарат групи ліпідознижувальних засобів — нікотинова кислота. Донедавна застосування її з цією метою було обмежене у зв'язку з коротким періодом дії, необхідністю ін'єкційного введення та виражених побічних ефектів (гіперемія). Проте в останні роки з'явилися повідомлення, що нова пероральна пролонгована форма нікотинової кислоти була успішно використана в лікуванні дисліпідемії у пацієнтів із цукровим діабетом. Більше того, порівняння ефективності пролонгованої форми нікотинової кислоти і гемфіброзилу довело перевагу першого засобу в лікуванні дисліпідемії. Однак для оцінки можливості включення цього препарату в терапію постінфарктних хворих необхідне проведення спеціальних досліджень. Загальний вплив ліпідознижувальної терапії на госпітальну летальність

у хворих із гострим коронарним синдромом оцінено в дослідженні PURSUIT (рис. 1.8).

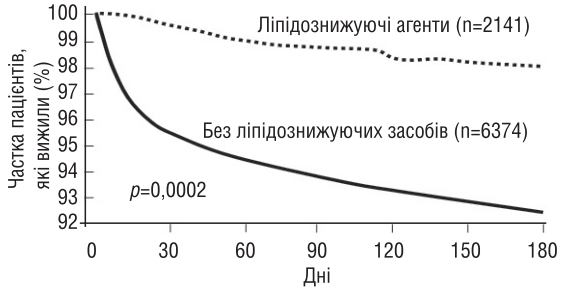


Рис. 1.8. *Вплив ліпідознижувальної терапії на летальність після гострого коронарного синдрому*

Загалом ліпідознижувальні засоби слід призначати пацієнтам, які відповідають критеріям включення в вищенаведені дослідження. Статини призначають у тому разі, якщо, незважаючи на дотримання дієтичних заходів, вміст рівня загального ХС >190 мг/ дл (4,9 ммоль/л) і/або ХС ЛПНЩ >115 мг/ дл (2,97 ммоль/л). Результати дослідження HPS (2001) дозволяють припустити, що рекомендації щодо застосування статинів мають поширюватися і на пацієнтів з нижчим рівнем ліпідів, включаючи хворих похилого віку (рис. 1.9).

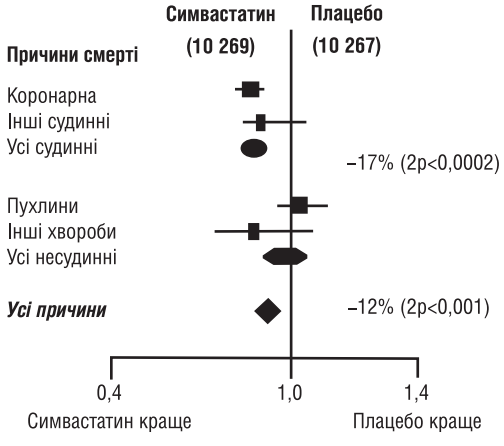


Рис. 1.9. *Вплив застосування симвастатину на летальність у хворих із гіперхолестеринемією і факторами ризику кардіальної смерті (адаптоване за HPS Group, 2000)*

У пацієнтів із низьким рівнем ХС ЛПВП слід оцінити необхідність призначення статинів. Залишаються протиріччя щодо часу початку терапії. Дані нещодавно опублікованого дослідження свідчать, що перевага може бути у раннього і агресивного лікування ліпідознижувальними засобами, незалежно від рівня ХС (рис. 1.10).

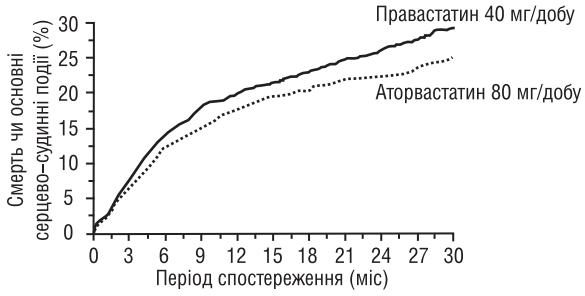


Рис. 1.10. *Порівняння впливу агресивної (80 мг аторвастатину) і традиційної (40 мг правастатину) ліпідознижувальної терапії на летальність у хворих із гострим коронарним синдромом (адаптовано за PROVE-IT TIMI 22 Investigators Group, 2004)*

Отже, підсумовуючи, наведемо перелік профілактичних засобів, що застосовуються у пацієнтів після перенесеного гострого ІМ з елевацією сегмента *ST* (табл. 1.4).

ДІАГНОСТИКА

ВСТАНОВЛЕННЯ ДІАГНОЗУ ТА РАННЯ СТРАТИФІКАЦІЯ РИЗИКУ

Швидке встановлення діагнозу і рання стратифікація ризику у пацієнтів, які звертаються з гострим болем у грудях, важливі для виявлення тих хворих, у яких раннє втручання може поліпшити наслідки захворювання. З іншого боку, коли діагноз «гострий інфаркт міокарда» виключено, основна увага може бути приділена виявленню інших серцевих або несерцевих причин симптомів. Спочатку слід встановити робочий діагноз — гострий коронарний синдром з елевацією сегмента *ST*.

Клінічна картина. Зазвичай підставою для цього є виражений біль у грудях тривалістю ⩾20 хв, що не зменшується після прийому нітрогліцерину. Важливими для діагностичного пошуку є попередній анамнез ІХС, іррадіація болю в шию, нижню щелепу чи ліву руку. Біль може бути не дуже інтенсивним; у людей похилого віку поширені такі симптоми, як втома, задишка, непритомність, синкопе. Не існує специфічних фізикальних ознак, що дозволяють встановити діагноз «інфаркт міокарда». Проте у багатьох пацієнтів з'являються симптоми, характерні для активації вегетативної нервової системи (бліда шкіра, пітливість), а також розвивається гіпотензія чи зниження пульсового

тиску. Можуть відзначати нерегулярний пульс, брадикардію чи тахікардію, третій тон серця, вологі хрипи в нижніх відділах легень.

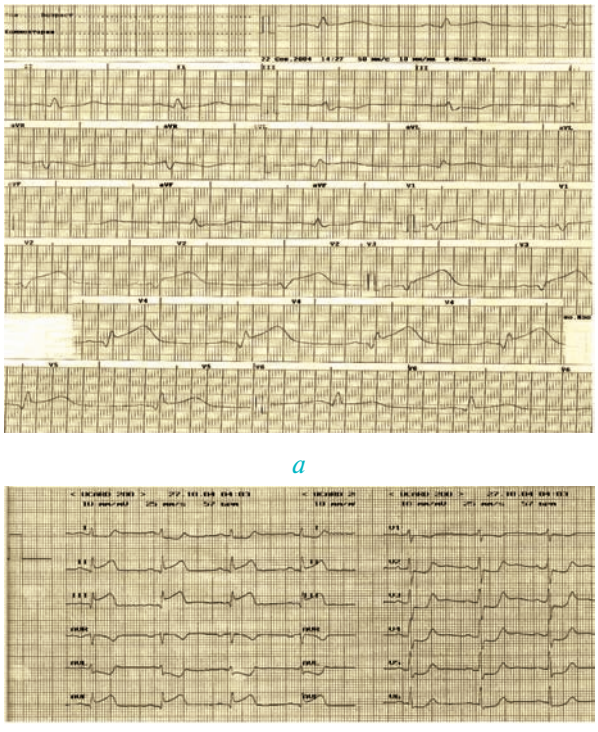
Необхідно якнайшвидше зареєструвати ЕКГ. У разі елевації сегмента *ST* або появи нової чи ймовірно нової блокади лівої ніжки пучка Гіса призначають специфічну терапію чи проводять заходи для її початку (реперфузійна терапія, призначення ацетилсаліцилової кислоти або при її непереносимості чи наявності даних про попередню неефективність — тієнопіридини, а також антикоагулянти; у разі передньої локалізації гострого ІМ або супутньої АГ — інгібітори АПФ, блокатори β-адренорецепторів, нітропрепарати тощо). Використання ЕКГ при наведених ознаках є ключовим при веденні гострої фази гострого ІМ (рис. 1.11).

Проте картина ЕКГ часто неоднозначна, і навіть при підтвердженому ІМ можуть відразу не виявитися його класичні ознаки — елевація сегмента *ST* і нові патологічні зубці *Q*. Необхідно одержати повторні записи ЕКГ і за можливістю проводити порівняння нових ЕКГ з попередніми записами. Для встановлення діагнозу в окремих випадках (інфаркт задньої стінки) корисно зареєструвати ЕКГ у додаткових відведеннях, наприклад V_7 і V_8, за Слопаком (S_1–S_4). У всіх хворих необхідно якнайшвидше почати моніторування ЕКГ для виявлення життєво небезпечних аритмій. У гострій фазі захворювання слід проводити аналіз крові на сироваткові маркери, але для вирішення питання про початок реперфузійної терапії в більшості випадків не потрібно очікувати результатів цього аналізу.

Таблиця 1.4

Вторинна профілактика: резюме

Рекомендація	Клас	Рівень доказів
Припинити куріння	I	C
Оптимальний контроль глікемії у пацієнтів з цукровим діабетом	I	B
Контроль АТ у пацієнтів з АГ	I	C
Середземноморська дієта	I	B
Додавання до їжі 1 г риб'ячого жиру і омега-3-поліненасичених жирних кислот	I	B
Ацетилсаліцилова кислота 75–160 мг/добу	I	A
При непереносимості ацетилсаліцилової кислоти: клопідогрел 75 мг/добу Пероральний антикоагулянт	II b II a	C B
Пероральні блокатори β-адренорецепторів: усім пацієнтам без протипоказань	I	A
Продовження терапії інгібітором АПФ, яка була почата в 1-й день	I	A
Статини: якщо загальний ХС >190 мг/дл і/або ХС ЛПНЩ >115 мг/дл	I	A
Фібрати: якщо ХС ЛПВЩ ⩽45 мг/дл і ТГ >200 мг/дл	II a	A
Антагоністи кальцію (дилтіазем або верапаміл), за наявності протипоказань до призначення блокаторів β-адренорецепторів і відсутності СН	II b	B



а

б

Рис. 1.11. *ЕКГ найгострішої фази ІМ : а) передньої локалізації; б) задньої локалізації*

Корисною методикою обстеження хворих із гострим грудним болем є двомірна ехоКГ. Регіональні порушення рухливості стінки з'являються протягом секунд після виникнення коронарної оклюзії, до формування некрозу. Втім порушення рухливості стінки не є специфічними для гострого ІМ і можуть бути зумовлені ішемією, раніше перенесеним інфарктом (особливо у поєднанні зі стоншанням відповідних ділянок стінки ЛШ), вираженими порушеннями внутрішньошлуночкової провідності. Двомірна ехоКГ винятково важлива для встановлення діагнозу в інших випадках болю у грудній клітці, зокрема гострого розшарування аорти, ексудативного перикардиту, масивної легеневої емболії. Відсутність порушень рухливості стінки дозволяє виклю-

чити лише наявність поширеного ІМ — в ряді випадків дрібновогнищеве ураження міокарда може не супроводжуватися явними порушеннями сегментарної скоротності (особливо у поєднанні з гіпертрофією міокарда).

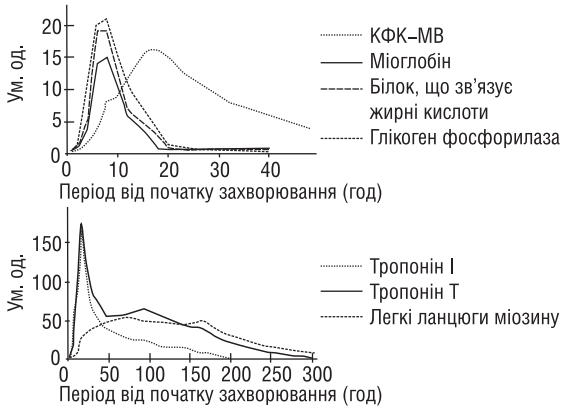
Коли анамнез, ЕКГ і маркери некрозу не свідчать про діагноз «гострий інфаркт міокарда», пацієнтові слід провести стрес-тестування з метою встановлення діагнозу ІХС.

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

На даному етапі головним маркером ураження міокарда можна вважати МВ-фракцію КФК (КФК-МВ). КФК-МВ має високу клінічну специфічність для діагностики розвитку ІМ. Як доповнення чи альтернатива КФК-МВ можуть визначатися серцеві тропоніни Т та І (кількісний аналіз), міоглобін, які характеризуються високою специфічністю до тканини міокарда, а також високою чутливістю. Дещо різним є профіль вимивання КФК-МВ і тропонинів у периферичну венозну кров. Так, діагностично значимі концентрації КФК-МВ визначають у середньому на 30–60 хв раніше, ніж тропонинів, проте, гіпертропонінемія триває приблизно на 1 тиж довше, ніж підвищення рівня КФК-МВ, що, безсумнівно, дуже інформативно у разі діагностики гострого ІМ post factum (особливо з урахуванням того факту, що специфічність іншого «пізнього» маркера ураження міокарда — ЛДГ — значно нижча такої для обох попередніх маркерів). Останнім часом розроблено нові маркери ураження міокарда (білок, що зв'язує жирні кислоти, глікоген-фосфорилаза ВВ, легкі ланцюжки міозину), які поки не знайшли широкого застосування в клініці (рис. 1.12).

На сьогодні в Україні існують швидкі імунохроматографічні тести (Cito test) для визначення кардіомаркерів: тропоніну І, КФК-МВ, міоглобіну (табл. 1.5). Вони дають можливість:

- на догоспітальному етапі створити максимально швидкий відбір пацієнтів із гострим коронарним синдромом, які потребують невідкладної медичної допомоги, і вибрати оптимальну тактику ведення хворих;
- провести диференційний діагноз і встановити діагноз гострого ІМ і СН;



Мал. 1.12. *Маркери ураження міокарда (криві вимивання в плазмі крові)*

- обстежити пацієнта в будь-яких умовах, зокрема поза лікувальним закладом;
- одержати результат тестування через 10 хв.

Таблиця 1.5

Характеристики тестів

Показник	Початок підвищення, год	Пік активності, год	Нормалізація
Міоглобін	2–4	9–12	24–36 год
КФК-МВ	3–8	9–30	48–72 год
Тропонін	4–6	12–24	1–2 тиж

	КФК-МВ	Тропонін І	Міоглобін
Пороговий рівень, нг/мл	5	0,5	50
Чутливість, %	100	98,7	100
Специфічність, %	99,8	98,4	97,7
Точність, %	99,8	98,5	98

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА

Типовий клінічний випадок гострого ІМ найчастіше доводиться диференціювати з такими причинами синдрому болю у грудях, як розшарування грудного відділу аорти, тромбоемболія в системі ЛА, гострий (частіше вірусний) перикардит, виражений корінцевий синдром. Враховують наявність факторів ризику коронарного атеросклерозу, ангінозний анамнез, характер і динаміку больового нападу, реакцію пацієнта на вазодилататори і наркотичні анальгетики, динаміку АТ, надалі — результати об'єктивного огляду, ЕКГ, ехоКГ, лабораторних аналізів. Зокрема, при *розшаруванні аорти* біль частіше локалізується в міжлопатковому просторі, резистентний до дії нітратів, в анамнезі — неконтрольована АГ, виражені зміни на ЕКГ відсутні, кардіальні маркери у межах

норми, відзначають виражений лейкоцитоз із зміщенням лейкоцитарної формули вліво; уточнення діагнозу можливе при проведенні ехоКГ, контрастної аортографії, КТ. Для виключення *перикардиту* слід звертати увагу на анамнез перенесених респіраторно-вірусних інфекцій, наявність шуму тертя перикарда, відсутність динаміки кардіальних маркерів, дані ехоКГ, залежність болю від фази дихання і положення тіла. При *плекситі й загострennі остеохондрозу* з корінцевим синдромом біль частіше локалізований зліва чи справа від грудини і залежить від положення тіла, фази дихання. Майже завжди при пальпації вдається виявити точки найбільшої болючості в місці виходу відповідних нервових корінців при відсутності інших специфічних для гострого ІМ клініко-інструментальних ознак. При *емболії гілок ЛА* біль відчувається, як правило, трохи глибше, ніж при гострому ІМ, часто супроводжується пароксизмальною задишкою чи ядухою, відзначають колапс, гіперемію верхньої половини тіла. Зміни ЕКГ у ряді випадків нагадують картину гострого ІМ нижньої локалізації, відрізняючись від неї ознаками гострого перевантаження правих відділів серця; надалі можливі клінічні прояви сегментарної чи дольової пневмонії, збільшення печінки та інші ознаки правошлуночкової недостатності, кровохаркання; в анамнезі важливо звернути увагу на наявність тромбофлебіту, геморою, операцій на органах малого тазу, кісткових переломів і поширених травм м'яких тканин; гіперферментемія не характерна; дані ехоКГ підтверджують виражену легеневу гіпертензію. При гастралгічній формі гострого ІМ може бути помилково встановлений діагноз *гострого живота*. Симптоми подразнення очеревини в цьому разі відсутні, лейкоцитоз не такий виражений. При нижній локалізації гострого ІМ без елевації сегмента *ST* графіка ЕКГ буває подібною до змін при *гострому панкреатиті*; встановити правильний діагноз дозволяє аналіз амілази крові та діастази сечі. Безбольова форма гострого ІМ, що має перебіг із симптомами лівошлуночкової недостатності, у хворих з АГ клінічно може нагадувати виражений *гіпертонічний криз*. У сумнівних випадках доцільніше припустити виникнення гострого ІМ і терміново госпіталізувати хворого.

Резюме:

Початкова діагностика гострого ІМ (рис. 1.13):

- біль/дискомфорт у грудній клітці;
- анамнестичні та соціальні фактори ризику ІХС (анамнез ІХС (зокрема сімейний), чоловіча стать, стреси, зрілий вік, ІМТ >30, АГ, цукровий діабет, периферичний атеросклероз, тютюнопаління, подагра, регулярний прийом ацетилсаліцилової кислоти та ін.);
- елевація сегмента *ST* або (підозрювана) нова блокада лівої ніжки пучка Гіса, виявлені на ЕКГ при госпіталізації. Часто необхідне проведення додаткових ЕКГ;
- підвищені маркери некрозу міокарда (КФК-МВ, тропоніни). Для вирішення питання про необхідність реперфузійної терапії не потрібно очікувати результатів.

ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ІМ ТА ЙОГО УСКЛАДНЕНЬ

Первинна мета лікування полягає в запобіганні смерті. Однак ведення хворих з ІМ обов'язково спрямоване на зведення до мінімуму дискомфорту пацієнтів та обмеження ступеня ураження міокарда, запобігання розвитку СН.

Виокремлюють чотири фази лікування:

1. Невідкладні заходи. Основні завдання цієї фази надання допомоги полягають у швидкому встановленні діагнозу, усуненні болю, профілактиці чи лікуванні ускладнень захворювання (гемодинамічних і аритмічних).

2. Ранні заходи. Принципове завдання цієї фази — якомога швидший початок реперфузійної терапії для обмеження розмірів інфаркту, запобігання розширенню зони некрозу (extension) і ранньому ремоделюванню (expansion), лікування таких ускладнень, як СН, шок, загрозливих для життя аритмій.

3. Подальші заходи з метою подолання ускладнень, що виникають пізніше.

4. Оцінка ризику і заходи з метою профілактики прогресу ІХС, нового інфаркту, СН і смерті.

Ці фази здійснюють на етапах догоспітальної допомоги, у відділенні/блоці невідкладної кардіологічної допомоги, у спеціалізованому відділенні для постінфарктних хворих або у звичайному відділенні кардіологічного профілю (за відсутності спеціалізованих відділень).

ДОГОСПІТАЛЬНА ЧИ РАННЯ ГОСПІТАЛЬНА ДОПОМОГА

Заходи при зупинці кровообігу і дихання

Базисну підтримку життя і розгорнуті заходи щодо підтримки життя необхідно здійснювати у розширеному обсязі в умовах спеціалізованої допомоги згідно з відповідними рекомендаціями.

Особи, які не мають належної підготовки чи обладнання, мають почати заходи щодо базисної підтримки життя відповідно до Європейських рекомендацій з серцево-легеневої реанімації та невідкладної допомоги при серцево-судинних захворюваннях і раптовій смерті 2001 р., доповнені в 2005 р. До загальних положень можна віднести такі:

• інтервал часу від першого контакту з пацієнтом особи (осіб), які проводять реанімаційні заходи, до початку цих заходів, має бути мінімальним (бажано близько 10 с). Ні збір даних про хворого, ні оформлення документації, ні нюанси транспортування не можуть призводити до збільшення цього інтервалу (чи до виникнення тривалих пауз у проведенні реанімаційних заходів);

• первинні реанімаційні заходи, що включають як мінімум непрямий масаж серця в ділянці нижньої третини грудини (100–120 поштовхів за хв), в ряді випадків здатні підтримати життєздатність пацієнта протягом часу, достатнього для початку розгорнутих реанімаційних заходів;

• в той час, як непрямий масаж серця хворого вже сам по собі допомагає підтримувати легеневу вентиляцію на мінімальному рівні за умови забезпечення прохідності дихальних шляхів, штучна вентиляція легень методами «рот у рот» або «рот у ніс» не є адекватною заміною фізіологічному акту дихання, оскільки в одержуваній хворим газовій суміші процентний вміст CO_2 підвищений. Крім того, такий підхід до вентиляції легень поєднаний з ризиком інфекції. Раціональніше використовувати дихальні маски;

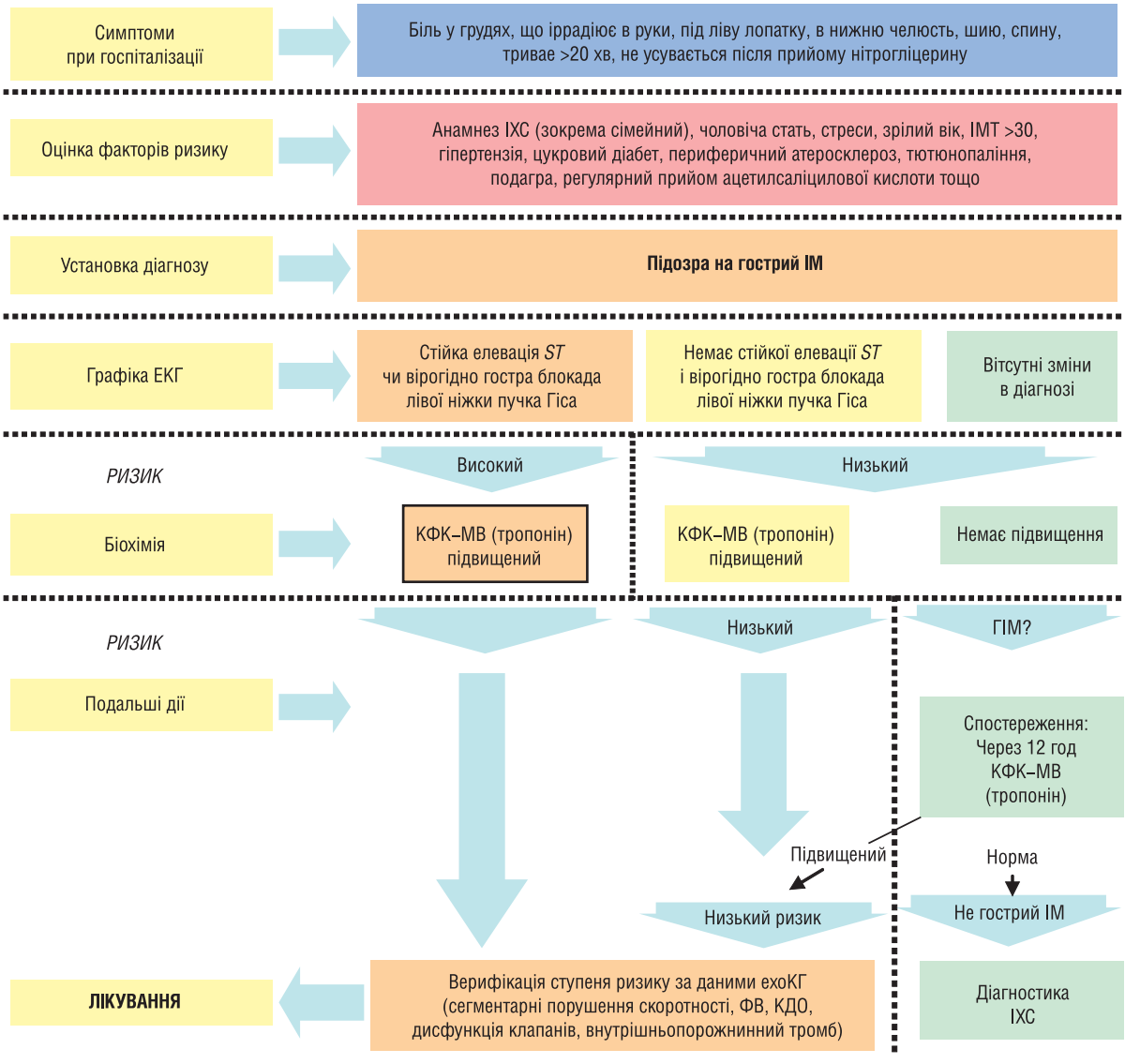


Рис. 1.13. *Алгоритм ведення пацієнта з підозрою на гострий ІМ*

• при проведенні непрямого масажу серця та вентиляції легень їх співвідношення за частотою має становити 30:2. Ефективність заходів слід оцінювати за появою пульсації магістральних артерій;

• при порушенні серцевої діяльності, що супроводжується відсутністю пульсації на магістральних судинах, перш за все слід припустити наявність у хворого фібриляції шлуночків або гемодинамічно неефективної шлуночкової тахікардії до уточнення причини зупинки кровообігу за допомогою ЕКГ та інших інструментальних методів;

• електрична дефібриляція — єдиний ефективний метод відновлення серцевої діяльності в більшості випадків раптової зупинки кровообігу. Кожна хвилина після настання зупинки серця знижує імовірність успішного результату дефібриляції на 10%;

• на сьогодні рекомендують проводити дефібриляцію ударами прямого струму із двофазною формою хвилі зниженої амплітуди та енергією 200 Дж для перших двох ударів і 360 Дж — для наступних. Серед двофазних найбільш ефективним вважають імпульс з формою плато кожної з фаз, що экспонентно зменшується (рис. 1.14).

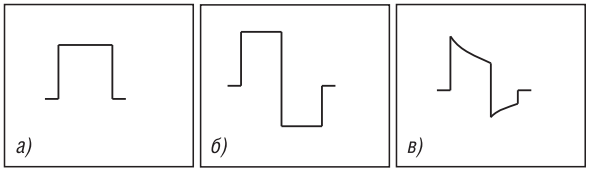


Рис. 1.14. *Форми імпульсу для електричної дефібриляції: а) монофазний; б) двофазний прямокутний; в) двофазний з формою плато, що експонентно зменшується*

• електрод, що накладається на грудину, розташовують на верхній частині правої половини грудної клітки під ключицею. Електрод, що накладається на верхівку серця, розміщують дещо латеральніше точки нормальної проекції верхівкового поштовху, але не на молочну залозу у жінок. Полярність електродів вирішального значення не має;

• бригади швидкої допомоги (мінімум 3 особи), які направляють на випадки із втратою свідомості та/чи болем у грудях, мають бути оснащені дефібрилятором (бажано — автоматичним зовнішнім дефібрилятором), електрокардіографом і засобами подачі кисню, а медичний персонал — мати досвід роботи з цими приладами та навички проведення серцево-легеневої реанімації (СЛР);

• у багатьох випадках СЛР і дефібриляція самі по собі не дозволяють повернути або зберегти хворому життя, тому для збільшення шансів пацієнта на виживання необхідно проводити також спеціалізовану кардіологічну допомогу (що включає відновлення коронарного кровотоку у разі розвитку гострого ІМ);

• ЕКГ хворого із зупинкою кровообігу та дихання необхідно одержати в максимально короткий термін. Інтерпретацію ЕКГ має проводити кваліфікований персонал на місці чи за допомогою трансляції. Середній медичний персонал, при певному рівні підготовки, також може верифікувати життєвонебезпечні аритмії та асистолію;

• медикаментозну підтримку слід почати відразу після верифікації стану серцевої діяльності за даними ЕКГ (внутрішньовенне чи внутрішньосерцеве введення епінефрину, атропіну при асистолії та дрібнохвильовій фібриляції, застосування аміодарону та лідокаїну при шлуночковій тахіаритмії);

• для забезпечення своєчасності й адекватності проведення загальних, а потім і спеціалізованих реанімаційних заходів необхідна координація дій бригад швидкої допомоги та співробітників кардіореанімаційних відділень (зокрема заздалегідь повідомити стаціонар про доставку пацієнта, що планується);

• тривалість реанімаційних заходів за відсутності ефекту має становити на догоспітальному етапі мінімум 30 хв, у стаціонарі — мінімум 15 хв з моменту констатації факту зупинки кровообігу.

Симптоматичне лікування

Зменшення болю, задишки і збудження

Зменшення болю має першочергове значення, не лише з гуманної точки зору, але й тому, що біль пов'язаний з активацією симпатичної системи, що призводить до вазоконстрикції та збільшення постнавантаження на серце (хоча немає прямих доказів того, що симптоматичне усунення больового синдрому опіоїдами поліпшує віддалений прогноз порівняно з іншими антиангінальними засобами). У цьому контексті найчастіше застосовують внутрішньовенні опіоїди — морфін (наприклад в дозі 4–10 мг морфіну з додатковим введенням по 2 мг з інтервалами 5 хв до зникнення болю); слід уникати внутрішньом'язових і підшкірних ін'єкцій, з урахуванням більшого проміжку часу до максимального клінічного ефекту і його неконтрольованості. Може виникнути необхідність у повторному введенні препарату. Можливі побічні ефекти — нудота, блювання, гіпотензія з брадикардією, утруднення дихання,

у чоловіків — затримка сечовиділення спазматичного генезу. У разі коли опіоїди не дозволяють усунути біль при повторному застосуванні, іноді ефективним засобом є внутрішньовенне введення блокаторів β-адренорецепторів і/або нітратів. Кисень (2–4 л/хв через маску або носовий катетер) слід призначати пацієнтам з ознаками СН або шоку. Неінвазивне моніторування насичення крові киснем (SpO_2) істотно допомагає у прийнятті рішення про призначення кисню чи у тяжких випадках допоміжної вентиляції легень.

Як правило, реакцією на біль і обставини, внаслідок яких виникає серцевий напад, є збудження. Дуже важливо заспокоїти пацієнта. При сильному збудженні корисно призначити препарат групи транквілізаторів (бензодіазепінового ряду), але в більшості випадків достатній ефект може бути отриманий після терапії опіоїдами.

Усунення нудоти, блювання, гіпотонії та брадикардії

Ці симптоми часто виникають в початковій фазі гострого коронарного синдрому у зв'язку з підвищеною активністю блукаючого нерва і/чи побічних ефектів наркотичних анальгетиків, нітратів і блокаторів β-адренорецепторів. Для усунення нудоти і блювання можна застосовувати протиблювотні засоби, наприклад метоклопрамід (20 мг внутрішньовенно, в разі потреби з повторним введенням, до досягнення загальної дози 60 мг). Вираженість брадикардії, яку визначають у поєднанні з гіпотонією чи без неї, і яка зберігається після купірування болю і нудоти, можна зменшити за допомогою атропіну. При рефлекторній гіпотонії, викликаній зниженням чутливості судинної стінки до вазопресорів, також доцільне введення ГКС. Стійка гіпотонія, вірогідніше, є ознакою кардіогенного шоку як прояву тяжкого ураження міокарда.

Відновлення та підтримка адекватного коронарного кровотоку

У пацієнтів із клінічними ознаками ІМ і стійкою елевацією сегмента *ST* або вірогідно новою блокадою лівої ніжки пучка Гіса слід здійснити механічну чи фармакологічну реперфузію за відсутності очевидних протипоказань.

Фібринолітична терапія

На сьогодні у рандомізованих дослідженнях ефективності тромболітичних препаратів порівняно з плацебо чи одного фібринолітичного засобу порівняно з іншим взяли участь >150 тис. пацієнтів. Переконливо доведено сприятливий вплив фібринолітичної терапії на пацієнтів, у яких від виникнення симптомів ІМ пройшло не більше 12 год. Метааналіз цих досліджень свідчить, що у пацієнтів, госпіталізованих протягом 6 год від початку симптомів, з елевацією сегмента *ST* або блокадою ніжки пучка Гіса, введення тромболітичних засобів дозволяє запобігти приблизно 30 смертельних випадків на 1000 хворих, які отримували лікування, а введення в період 7–12 год від початку симптомів — 20 смертельних випадків на 1000 пацієнтів.

У 1988 р. доведено суттєвий додатковий ефект застосування ацетилсаліцилової кислоти в комбінації з фібринолітиками, що зумовило запобігання 50 смертельних випадків на 1000 хворих, які лікувалися. Сприятливий ефект терапії відзначали у всіх попередньо визначених підгрупах. Найбільший ефект виявлено у пацієнтів із найвищим ступенем ризику. У пацієнтів віком старше 75 років, лікування яких проводили протягом перших 24 год, вплив на виживання був незначним і статистично недостовірним. Проте, якщо ТЛТ здійснювали протягом перших 12 год від початку появи симптомів, летальність вірогідно знизилася на 26–29,4%. Найбільш ефективна фібринолітична терапія хворих, у яких збережені зубці *R* у поєднані з елевацією сегмента *ST* (ранні строки коронарообструкції). На рис. 1.15 наведено результати аналізу ефективності ТЛТ залежно від часу її проведення.

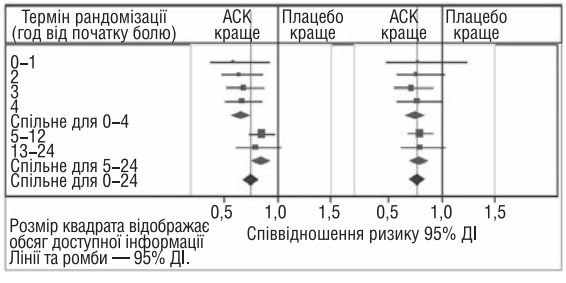


Рис. 1.15. *Оцінка ефективності застосування стрептокінази (СК), ацетилсаліцилової кислоти (АСК) і фібринолітичної терапії в різний період від початку гострого ІМ (адаптоване за ISIS-2 collaborative grup, 1988)*

Результат порівняння різних методів відновлення коронарного кровотоку — висновок про необхідність його відновлення якомога раніше будь-яким доступним методом та у найбільш ранній термін. Позитивний ефект ТЛТ буде максимальним, якщо вона здійснюється в максимально ранній період від початку симптомів. Зокрема, максимальне зниження летальності виявляли у разі, якщо лікування починалося протягом перших 2 год захворювання. Аналіз досліджень із включенням >6000 пацієнтів свідчить, що

при догоспітальному тромболізисі рання смертність знижувалася на 15–20%; є дані про практично однакову ефективність догоспітального тромболізису та первинної ПКВ. При затримці введення тромболітичних засобів на кожну годину кількість смертельних випадків збільшувалося на 1,6 на 1000 пацієнтів, які лікуються. Дані великого рандомізованого дослідження свідчать, що при проведенні ТЛТ через 6–24 год від початку гострого ІМ, її ефективність в середньому відповідає такій для плацебо, хоча частота ангіографічно підтвердженого відкриття коронарної артерії, що зумовила інфаркт, при проведенні ТЛТ альтеплазою у період до 24 год від початку гострого ІМ залишається істотно вищою, ніж у пацієнтів, яким ТЛТ взагалі не проводили. Враховуючи результати великих досліджень, можна говорити, що клінічна ефективність ТЛТ (зокрема терапії альтеплазою) перевищує таку для плацебо лише у період до 12 год від початку гострого ІМ.

Ускладнення фібринолітичної терапії

ТЛТ асоціюють із деяким збільшенням кількості інсультів (приблизно на 3,9 на 1000 пацієнтів, які лікувалися), причому «надлишкові» інсульти переважно відзначали протягом 1-го дня від початку лікування. Ранні інсульти були найбільшою мірою зумовлені церебральною кровотечею; більш пізні інсульти частіше визначали як тромботичні чи емболічні. Частина «надлишкових» інсультів припадала на пацієнтів, які померли в подальшому; це необхідно враховувати при проведенні оцінки смертності (підвищення на 1,9 на 1000 хворих). Тяжкі нецеребральні кровотечі (що потребують переливання крові або є життєво небезпечними), можуть виникати у 4–13% хворих, які лікувалися. Джерело кровотечі переважно пов'язане з місцем процедури. Незалежні предиктори нецеребральної кровотечі — похилий вік, недостатня маса тіла, жіноча стать. Істотними предикторами виникнення внутрішньочерепних кровотеч вважають похилий вік, недостатню масу тіла, жіночу стать, перенесені раніше захворювання мозкових судин або АГ в анамнезі, систолічну і діастолічну гіпертензію на момент госпіталізації.

Застосування стрептокінази може асоціюватися з гіпотензією, але тяжкі алергічні реакції відзначають рідко. Користь від рутинного призначення гідрокортизону не доведена. При виникненні гіпотензії слід зменшити швидкість введення стрептокінази, а в разі потреби — тимчасово припинити інфузію, надати пацієнтові горизонтальне положення з піднятими нижніми кінцівками, збільшити об'єм подачі кисню. Іноді необхідно ввести атропін або поповнити об'єм внутрішньосудинної рідини. Пресорні аміни не рекомендовані для лікування гіпотензії, що супроводжує введення стрептокінази, якщо АТ може бути нормалізований застосуванням вищезазначених засобів. У деяких випадках може знадобитися інфузія допаміну зі швидкістю 5–10 мкг/кг/хв.

Порівняння фібринолітичних засобів

На сьогодні існує велика кількість тромболітичних препаратів (стрептокіназа, урокіназа, аністреплаза, тканинний активатор плазміногена альтеплаза, мутантні форми tPA: TNK-тенектеплаза, rPA-ретеплаза, nPA-ланотеплаза). Адекватну реканалізацію коронарної артерії, що зумовила інфаркт, при проведенні ТЛТ (за даним коронарографії відповідає градації TIMI-3) реєструють у 34–50% випадків. Вона залежить від виду препарату, що використовувався [5]. Проте в дослідженнях ISIS-3 і GISSI-2 не виявили відмінностей у показниках смертності при застосуванні стрептокінази і тканинного активатора плазміногена чи аністреплази. Крім того, додаткове підшкірне введення гепарину не знижувало смертності порівняно з терапією без його застосування. У дослідженні GUSTO порівнювали прискорене введення t-PA (тканинного активатора плазміногена) протягом 90 хв зі звичайною схемою введення протягом 3 год. Прискорене введення t-PA і внутрішньовенне введення гепарину, контрольоване за показником АЧТЧ, дозволило зменшити кількість смертельних випадків на 10 серед 1000 пацієнтів, які лікувалися. У дослідженні GUSTO-I смертність за 30-денний період при застосуванні t-PA була вірогідно нижчою, ніж при застосуванні стрептокінази. Ризик розвитку інсульту за даними дослідження GUSTO-I був вищим при застосуванні t-PA порівняно зі стрептокіназою (0,7 і 0,5% відповідно; p=0,03).

Останні дослідження в галузі ТЛТ при гострому ІМ присвячені порівнянню прискореного режиму введення t-PA з одноболюсним (у разі TNK і rPA) або двоболюсним (для rPA) введенням мутантних форм тканинного активатора плазміногена. Так, болюсне введення зареєстрованого в Україні TNK-tPA з корекцією залежно від маси тіла еквівалентне прискореній інфузії t-PA за показником смертності через 30 днів. Цей захід асоціюють з істотним зниженням частоти виникнення немозкових кровотеч і зменшенням потреби в переливанні крові. Здійснення фібринолітичної терапії болюсом дозволяє швидко застосувати її в госпіталі чи на догоспітальному етапі і знизити ризик помилок, пов'язаних із введенням препарату. Вибір фібринолітичного засобу буде зале-

жати від індивідуальної оцінки ризику та користі, а також від факторів доступності та вартості. Для пацієнтів, яким тромболізис здійснюють після 4 год з моменту розвитку симптомів, кращі результати можуть дати препарати з вищим ступенем фібриноспецифічності.

Клінічні наслідки ТЛТ

Для зменшення кількості ускладнень і летальності у хворих із гострим ІМ, за відсутності очевидних протипоказань, слід якнайшвидше застосовувати фібринолітичні засоби і ацетилсаліцилову кислоту, які створюють взаємодоповнюючий ефект. На даному етапі мета — почати фібриноліз протягом 90 хв з моменту звертання пацієнта за медичною допомогою («від звертання до введення голки») або протягом 30 хв після госпіталізації («від дверей до введення голки»). У пацієнтів з ІМ, що формується повільно або хвилеподібно (stuttering), слід здійснювати серійну реєстрацію ЕКГ або моніторування сегмента *ST*, клінічну оцінку і повторні аналізи сироваткових маркерів для діагностики ІМ.

Фібринолітичну терапію не слід призначати пацієнтам, у яких ІМ розвився >12 год тому за відсутності ознак збереження ішемії (за належними ЕКГ-критеріями для проведення фібринолізу). Пацієнти похилого віку за відсутності протипоказань також мають одержувати фібринолітичну терапію, якщо немає умов для своєчасного виконання механічної реперфузії. Слід зазначити, що пізніше проведення реперфузійної терапії в умовах значної некротизації з порушенням цілісності коронарного русла нижче місця обструкції може привести до геморагічної конверсії ІМ із значним поширенням його на неушкоджені ділянки серцевого м'яза. У цьому разі прогноз для пацієнта може бути навіть гіршим, ніж при відмові від проведення реперфузійної терапії.

Відомі дані про те, що фібринолітична терапія, зумовлюючи відкриття коронарної артерії, що спричинила інфаркт, і тим самим обмежуючи зону некрозу міокарда, запобігає розвитку ранньої постінфарктної дилатації порожнини ЛШ і дисфункції ЛШ, що є одним із основних факторів, які поліпшують прогноз при гострому ІМ.

Протипоказання до фібринолітичної терапії

Абсолютні та відносні протипоказання до фібринолітичної терапії наведені у табл. 1.6. Слід зазначити, що цукровий діабет і, зокрема діабетична ретінопатія, не є протипоказанням до фібринолітичної терапії. Травматичну реанімацію розглядають як відносне протипоказання для здійснення тромболізису.

Режими фібринолітичної терапії

Дозування сучасних фібринолітичних засобів та інформація щодо потреби в супутньому застосуванні антитромбінів наведені у табл.1.7.

Повторне призначення фібринолітичного засобу

Якщо є ознаки реокклюзії чи реінфаркту з поновленням елевації сегмента *ST* або блокадою ніжки пучка Гіса, необхідно знову призначати фібринолітичну терапію (за відсутності умов для здійснення механічної реперфузії). Повторно протягом ⩾3 діб від першого введення не слід призначати стрептокіназу, оскільки антитіла до стрептокінази зберігаються протягом, принаймні, 10 років у концентраціях, які можуть вплинути на її активність. Альтеплаза (t-PA) і TNK-tPA не ведуть до формування антитіл. Проте слід пам'ятати, що повторне застосування фібринолітичних засобів може призвести до підвищення ризику геморагічних ускладнень.

Додаткова антикоагулянтна і антитромбоцитарна терапія

Незалежні й додаткові сприятливі ефекти ацетилсаліцилової кислоти описані вище. Точно не відомо, чи сприяє ацетилсаліцилова кислота фібринолізу, запобіганню реоклюзії або обмеженню мікросудинних ефектів активації тромбоцитів. У дослідженнях пізньої реоклюзії ацетилсаліцилова кислота була більш ефективним засобом у запобіганні подальших клінічних подій, ніж у підтримці прохідності коронарної артерії. Спочатку пацієнт має розжувати першу дозу 150–325 мг (не застосовувати ацетилсаліцилову кислоту в захисній оболонці!), потім щодня приймати засіб у більш низькій дозі (125–175 мг) перорально. Якщо пероральний прийом неможливий, ацетилсаліцилову кислоту можна ввести внутрішньовенно (250 мг). При її непереносимості показане призначення клопідогрелу. У разі комбінації клопідогрелу з ацетилсаліциловою кислотою доза останньої може становити 75–100 мг.

Агрегація та адгезія тромбоцитів пригнічувалась ацетилсаліциловою кислотою лише частково, прогрес був досягнутий завдяки розробці інгібіторів глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів IIb/IIIa, які блокують кінцевий етап агрегації тромбоцитів та їх адгезію до ділянок ураженого ендотелію. Ангіографічні дослідження довели здатність цих препаратів разом із половинною дозою фібринолітиків і зниженою дозою гепарину поліпшувати коронарний кровотік подібно до повної дози фібринолітиків, але з більш повною тканинною реперфузією. Застосування цих препаратів у двох великих дослідженнях не знижувало летальність протягом 30 днів і кількість

внутрішньочерепних кровотеч, хоча зменшувало кількість рецидивів інфарктів. Також на фоні їх застосування відзначено збільшення кількості немозкових кровотеч (переважно спонтанних), особливо у пацієнтів похилого віку. Тому не рекомендують рутинне застосування фібринолітичного засобу у зниженій дозі разом з абсиксимабом або іншими парентеральними інгібіторами глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів IIb/IIIa. Необхідна подальша оцінка можливих сприятливих ефектів цієї комбінованої терапії у пацієнтів окремих підгруп, наприклад у хворих з найвищим ступенем ризику або плановим виконанням ПКВ.

В останні роки підтвердили висловлену раніше теорію про те, що фібринолітичні агенти (перш за все стрептокіназа) виявляють власну прокоагулянтну активність внаслідок активації вивільнення тромбіну, глобального ураження ендотелію з розвитком його дисфункції. Відзначено, що системна ТЛТ стрептокіназою підвищує активність тромбіну в 3 рази і призводить до протромбіногенних зрушень в калікреїн-кініновій системі. Це зумовило необхідність розробки ад'ювантної терапії, що могла б компенсувати постфібринолітичний сплеск тромбінової активності.

Ефективність застосування гепарину вивчали у багатьох дослідженнях під час або після фібринолізу, особливо разом із застосуванням тканинного активатора плазміногена. Гепарин не покращує результати лізису згустку фібринолітиком, болюсне введення навіть у високих дозах (до 300 МО/кг маси тіла), за даними ангіографії, не призводить до підвищення частоти спонтанного відкриття коронарної артерії. Проте прохідність коронарної артерії через години і дні після ТЛТ тканинним активатором плазміногена краща при одночасному застосуванні гепарину. Тривале внутрішньовенне застосування гепарину не дозволяло запобігти реоклюзії після досягнення успішного коронарного фібринолізу, підтвердженого ангіографічним методом. Аналізуючи наведені факти, можна зробити висновок, що, не виявляючи власної тромборуйнівної активності, гепарин (принаймні при контрольованому внутрішньовенному інфузійному введенні) має профілактичні властивості щодо коронарного ретромбозу, особливо в період прокоагулянтного порушення в системі згортання, викликаного системним фібринолізом. Під час внутрішньовенної терапії гепарином необхідне ретельне моніторування показника АЧТЧ (який не має перевищувати 70 с, тому що надвисокі його значення асоціюються з більшою імовірністю смерті, кровотечі та реінфаркту). Слід зазначити, що в більшості досліджень щодо застосування внутрішньовенно гепарину у хворих у гострий період ІМ середні показники АЧТЧ не досягали цільових значень протягом перших 48 год захворювання, з чим може бути пов'язаний ряд негативних результатів, отриманих у вищенаведених дослідженнях. Незважаючи на відсутність прямих доказів розвитку клінічно значимого синдрому рикошету при різкій відміні гепарину у хворих з гострим ІМ, теоретичні передумови для використання схеми лікування з поступовим зниженням дози препарату (і можливим переходом на підшкірне введення) все-таки досить переконливі. Таким чином, інфузію гепарину після терапії фібринолітиком можна припинити через 48 год і перейти на підшкірне введення низькомолекулярного чи звичайного гепарину. Продовження терапії гепарином внутрішньовенно може бути поєднане з розвитком специфічного ускладнення — «гепарин-індукованої» тромбоцитопенії та збільшенням кількості геморагій, що слід враховувати. Приводом для прийняття цієї тактики може бути ішемія, що тривалий час зберігається (особливо за відсутності можливості здійснити механічну чи повторну фармакологічну реперфузію).

Таблиця 1.6

Протипоказання до фібринолітичної терапії

Абсолютні протипоказання	• Геморагічний інсульт або інсульт невідомого походження будь-якої давності • Ішемічний інсульт протягом останніх 6 міс • Структурні цереброваскулярні порушення (наприклад артеріовенозна мальформація), інтракраніальні новоутворення • Нещодавня значна травма/операція/ушкодження голови (протягом останніх 3 міс) • Шлунково-кишкові кровотечі протягом останнього місяця • Діагностовані порушення, що супроводжуються кровотечею • Розшарування аорти
Відносні протипоказання	• Транзиторні порушення мозкового кровообігу протягом останніх 3 міс • Терапія пероральними антикоагулянтами при МНО ⩾1,5 • Вагітність або 1-й тиждень після пологів • Пункції судин, які не стискаються (тобто недоступних компресії) • Травматична чи тривала (>10 хв) реанімація • Рефрактерна АГ (АТ >180/110 мм рт. ст.) • Значні порушення функції печінки • Інфекційний ендокардит • Активна пептична виразка

Низькомолекулярний гепарин — підфракція стандартного гепарину з молекулярною масою близько 4500 Да (молекулярна маса нефракціонованого гепарину 12 000–15 000 Да). Має ряд

Таблиця 1.7

Дозування сучасних фібринолітичних засобів*

Тромболітичні препарати	Початкове лікування	Супутні антитромбіни	Специфічні протипоказання
Стрептокіназа	1,5 млн МО в 100 мл 5% глюкози чи ізотонічного розчину NaCl протягом 30–60 хв	**Гепарин** внутрішньовенно болюсно (60 МО/кг) з подальшою інфузією протягом 48 год під контролем АЧТВ у межах 50–70 мс), або **еноксапарин** 30 мг болюсно (у пацієнтів віком >75 років без болюса), далі підшкірно 1 мг/кг (у пацієнтів >75 років – 0,75 мг/кг) не більше 80 мг 2 рази (при підвищенні рівня креатиніну >2,5 мг/дл у чоловіків або 2 мг/дл у жінок, або якщо кліренс креатиніну <30 мл/хв – 1 раз) на добу протягом 3–8 діб, або **фондапаринукс** (якщо рівень креатиніну у сироватці крові <3 мг/дл) 2,5 мг болюсно, далі 2,5 мг підшкірно 1 раз на добу від 3 до 8 діб	Попереднє введення стрептокінази
Альтеплаза (t-PA)	15 мг внутрішньовенно болюсно; 0,75 мг/кг протягом 30 хв, далі — 0,5 мг/кг протягом 60 хв; загальна доза не має перевищувати 100 мг		
Тенектеплаза	Внутрішньовенно болюсно в дозі 0,5 мг/кг протягом 10 с; загальна доза не має перевищувати 50 мг (10 000 ОД)		

*Наведено інформацію щодо препаратів, зареєстрованих в Україні. N.B. Ацетилсаліцилову кислоту слід призначати всім пацієнтам за відсутності протипоказань до застосування цього препарату.

теоретичних переваг порівняно зі стандартним гепарином. Серед них — краще запобігання нового утворення тромбіну внаслідок більшого ступеня пригнічення фактора Xa, кращий передбачуваний фармакокінетичний профіль, менше зв'язування з протеїнами, менша активація тромбоцитів, нижча частота виникнення тромбоцитопенії, відсутність необхідності контролю АЧТЧ. Низькомолекулярні гепарини вивчені у великих дослідженнях у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента *ST*, але лише недавно їх застосування почали досліджувати в комбінації з фібринолітичними засобами при гострому ІМ. Виконані раніше клінічні дослідження дозволяють припустити, що низькомолекулярний гепарин порівняно з нефракціонованим гепарином може знизити ризик зворотної ішемії та формування тромбів у шлуночках, хоча і за рахунок більшої частоти кровотеч. У 3 нещодавно проведених ангіографічних дослідженнях застосування еноксапарину натрію чи дальтепарину натрію асоціювалося з тенденцією до зниження ризику реоклюзії та/чи більш тривалим збереженням прохідності судини, що зумовила інфаркт. В ASSENT-3, першому великому дослідженні щодо застосування низькомолекулярного гепарину на фоні TNK-tPA, еноксапарин натрію (30 мг внутрішньовенно болюсно і 1 мг/кг підшкірно кожні 12 год) протягом 7 днів знижував ризик внутрішньогоспітального реінфаркту чи внутрішньогоспітальної рефрактерної ішемії порівняно з гепарином. При цьому в дослідженні не відзначали підвищення частоти внутрішньочерепних кровотеч (за винятком незначного збільшення кількості немозкових кровотеч порівняно з гепарином). Тенденція до зниження летальності через 30 днів свідчила на користь еноксапарину натрію, хоча протягом 1 року спостереження не виявлено різниці у смертності між групами пацієнтів, які отримують нефракціонований і низькомолекулярний гепарини. У дослідженні ASSENT-3 PLUS (2002) догоспітальне призначення еноксапарину натрію супроводжувалося істотним підвищенням ризику виникнення внутрішньочерепних кровотеч порівняно із застосуванням гепарину у пацієнтів віком старше 75 років. Результати дослідження ExTRACT TIMI-25 свідчать, що еноксапарин натрію, який призначали як ад'ювантну терапію у хворих із гострим ІМ та елевацією сегмента *ST*, які одержували реперфузійну терапію, вже через 48 год приводив до зниження частоти розвитку рецидиву ІМ на 36% і випадків проведення ургентної реваскуляризації — на 22% порівняно з інфузійною терапією нефракціонованим гепарином. Через 1 міс від початку лікування ці співвідношення зберігалися, тоді як зниження 30-денної смертності у групі еноксапарину натрію мало лише характер тенденції. Крім того, терапія еноксапарином натрієм асоціювалася з істотним (на 50%) підвищенням частоти великих кровотеч до 30-ї доби лікування, що, безумовно, слід враховувати при виборі антикоагулянта і схеми лікування осіб із гострим ІМ і високим ризиком кровотеч. У цьому дослідженні застосовували апробовану раніше у хворих із гострим

ІМ схему введення: 30 мг еноксапарину натрію внутрішньовенно болюсно на початку тромболітичної терапії, потім — підшкірні ін'єкції із розрахунку 1 мг/кг маси тіла (але не більше 100 мг) кожні 12 год протягом 5 днів. Істотне доповнення до схеми терапії стосувалося зниження дози препарату на 25% і виключення внутрішньовенного болюса у пацієнтів віком старше 75 років, що дозволило уникнути підвищення частоти внутрішньочерепних крововиливів під час терапії еноксапарином натрієм. З урахуванням переконливих доказів користі від застосування наведеної схеми лікування еноксапарином натрієм її можна рекомендувати для застосування при лікуванні гострого ІМ. Проте доцільно модифікувати цю схему у пацієнтів із високим ризиком кровотеч (перш за все у хворих із загостренням гастриту та пептичною виразкою шлунка в анамнезі) із зниженням дози препарату на 25% і виключенням внутрішньовенного болюса. З метою додаткового зниження ризику геморагії у цих пацієнтів виправдане включення до супутньої терапії блокаторів протонного насосу (омепразол, ланзопразол тощо).

У раніше проведених дослідженнях в доповнення до фібринолітиків застосовували прямі інгібітори тромбіну — бівалірудин, лепірудин, аргатробан, ефегатран. Ці препарати покращували прохідність коронарних артерій і знижували частоту кровотеч порівняно з гепарином. Незважаючи на це, у двох великомасштабних дослідженнях при застосуванні гірудину на фоні фібринолітичної терапії не виявлено чітких клінічних переваг порівняно з гепарином. У дослідженні HERO-2 бівалірудин в комбінації зі стрептокіназою не знижував смертність протягом 30 днів порівняно із застосуванням гепарину внутрішньовенно. При внутрішньовенному введенні бівалірудину протягом 48 год випадки реінфаркту відзначені рідше, але при цьому недостовірно збільшилась кількість нецеребральних кровотеч. Рекомендовані дози гепарину наведено у табл. 1.8.

Щодо проблеми антикоагулянтної терапії при гострому коронарному синдромі слід зазначити, що в останні роки з'явилася нова група препаратів, з якою пов'язані надії щодо оптимізації лікування цих хворих. Це селективні інгібітори Ха-фактора, за хімічною структурою — пентасахаридна послідовність, що становить активну щодо зазначеного фактора Ха частину молекули гепарину. Проведене велике рандомізоване дослідження MICHELANGELO: OASIS 5, у якому брали участь понад 20 тис. пацієнтів із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента *ST*. У цьому дослідженні пентасахарид фондапаринукс натрію в дозі 2,5 мг 1 раз на добу був так само ефективний, як і еноксапарин натрію у запобіганні летального кінця, нефатального ІМ і рефрактерної ішемії протягом 9 діб після включення в дослідження. Проте застосування пентасахариду на 17% знизило 30-денну летальність, на 11% — 6-місячну летальність і на 47% — частоту великих геморагічних ускладнень. Більше того, при застосуванні пентасахариду значно знизилася частота виникнення гепариніндукованої тромбоцитопенії. Отримані перші результати дослідження MICHELANGELO: OASIS 6, у якому брали участь >12 тис. хворих із гострим ІМ та елевацією сегмента *ST*. Це дослідження показало, що пентасахарид, який призначали в дозі 2,5 мг 1 раз на добу до 9-ї доби при гострому ІМ, дозволив знизити частоту розвитку смерті й реінфаркту до 30-ї доби на 18% у хворих, яким не проводили ургентної ангіопластики, а частота геморагічних ускладнень при його застосуванні була навіть дещо нижчою, ніж у хворих контрольної групи, які одержували нефракціонований гепарин. За даними пілотних досліджень, у пацієнтів із гострим ІМ та елевацією сегмента *ST* на фоні введення альтеплази застосування пентасахариду порівняно із внутрішньовенним введенням нефракціонованого гепарину зумовило зниження частоти реоклюзій і реваскуляризацій протягом 1-го тижня захворювання.

Перкутанні коронарні втручання

Серед перкутанних коронарних втручань, які здійснюють в перші години ІМ, розрізняють первинну ПКВ, ПКВ у поєднанні з фармакологічною реперфузійною терапією і «ПКВ порятунку» (rescue PCI) після невдалої спроби фармакологічної реперфузії. Останнім часом велику увагу приділяють порівнянню клінічної ефективності різних стратегій, які комбінують фармакологічні та хірургічні підходи.

Первинна ПКВ

Під цим терміном розуміють ангіопластику і/або стентування без попередньої чи супутньої фібринолітичної терапії. Первинній ПКВ віддають перевагу, якщо її можна виконати протягом 90 хв з моменту контакту хворого з медичним персоналом. Найбільші переваги первинна ПКВ має порівняно з ТЛТ у хворих похилого віку (>65 років) і у молодих пацієнтів, які перебувають у стані кардіогенного шоку до моменту початку лікування. Здійснення первинної ПКВ можливе за наявності досвідченої бригади, в яку входять не лише інтервенційні кардіологи, але й допоміжний персонал, що має відповідний досвід.

Якщо пацієнта госпіталізують у медичний заклад, де відсутні умови для виконання катетеризації, необхідно провести ретельну індивідуальну оцінку потенційних переваг механічної реперфузії порівняно з ризиком, а також потенційними витратами часу на транспортування хворого в найближчу лабораторію катетеризації серця. Нещодавно в дослідженні DANAMI-2 стратегію рутинного перевезення хворих у спеціалізований госпіталь для виконання первинної ПКВ порівнювали зі стратегією внутрішньогоспітального тромболізису. Перевезення хворих із територіальних госпіталів у центри інвазивної кардіології дозволяли здійснювати протягом 3 год. В середньому період транспортування каретою швидкої допомоги становив <32 хв, а час від прибуття в територіальний госпіталь до початку ПКВ («від дверей до ПКВ») — <2 год. Через 30 днів відзначали достовірне зменшення загальної кількості летальних випадків, реінфаркту та інсульту у пацієнтів, яких перевозили для здійснення первинної ПКВ (8,5% порівняно з 14,2%; p<0,002), тоді як зниження смертності було недостовірним (6,5% проти 8,6%; p=0,20). Результати цього дослідження підтверджені дослідженнями PRAGUE і PRAGUE-2, а також іншими великими дослідженнями. У реальній практиці, відповідно до італійського реєстру BLITZ, середній час доставки в госпіталь становив 129 хв, час «від дверей до голки» — 45 хв, а «від дверей до ПКВ» — 85 хв. Суттєвим доповненням до стратегії первинної ПКВ були дані, отримані в цих дослідженнях щодо рівної ефективності первинної ПКВ і ТЛТ, якщо лікування починалося раніше, ніж через 3 год від початку розвитку симптомів гострого ІМ. Первинна ПКВ ефективна для забезпечення та підтримки прохідності коронарної артерії і при цьому позбавлена ризику кровотеч, характерних для фібринолітичної терапії. Рандомізовані клінічні дослідження з метою порівняння

Таблиця 1.8

А) Супутня терапія антикоагулянтами

Нефракціонований гепарин: внутрішньовенно болюсно: 60 МО/кг, максимум 4000 МО внутрішньовенна інфузія: 12 МО/кг протягом 24–48 год, максимум — 1000 МО/год, цільовий АЧТЧ — 50–70 мс[1] моніторування АЧТЧ: 3; 6; 12; 24 год від початку терапії
Еноксапарин (якщо рівень креатиніну у сироватці крові <2,5 мг/дл у чоловіків або <2 мг/дл у жінок або кліренс креатиніну >30 мл/хв)[2]: *для пацієнтів віком <75 років*: внутрішньовенно болюсно 30 мг і через 15 хв — підшкірна ін'єкція 1 мг/кг (повторювати кожні 12 год протягом госпітального періоду, але не більше 8 діб); *для пацієнтів віком >75 років*: підшкірна ін'єкція 0,75 мг/кг (повторювати кожні 12 год протягом госпітального періоду, але не більше 8 діб)
Фондапаринукс (якщо рівень креатиніну у сироватці крові <3 мг/дл): внутрішньовенно болюсно: 2,5 мг підшкірні ін'єкції: 2,5 мг 1 раз на добу протягом госпітального періоду, але не більше 8 діб

Б) Супутня терапія антикоагулянтами у разі необхідності проведення хворому коронарних втручань

Нефракціонований гепарин: внутрішньовенне (болюсне) введення в дозі, необхідній для проведення процедури (у разі одночасного застосування блокаторів IIB/IIIA рецепторів дозу гепарину необхідно знизити)
Еноксапарин (якщо після останнього введення пройшло >8 год): внутрішньовенно болюсно 30 мг незалежно від віку та рівня креатиніну

В) Терапія антикоагулянтами у пацієнтів, які не одержували реперфузійної терапії

Еноксапарин (якщо креатиніну у сироватці крові <2,5 мг/дл у чоловіків або <2 мг/дл у жінок або кліренс креатиніну >30 мл/хв)[2]: *для пацієнтів віком <75 років*: внутрішньовенно болюсно 30 мг і через 15 хв — підшкірна ін'єкція 1 мг/кг (повторювати кожні 12 год протягом госпітального періоду, але не більше 8 діб); *для пацієнтів віком >75 років*: підшкірна ін'єкція 0,75 мг/кг (повторювати кожні 12 год протягом госпітального періоду, але не більше 8 діб)
Фондапаринукс (якщо рівень сироваткового креатиніну <3 мг/дл): внутрішньовенно болюсно: 2,5 мг підшкірні ін'єкції: 2,5 мг 1 раз на добу протягом госпітального періоду, але не більше 8 діб

[1]За необхідності можливий перехід на підшкірні ін'єкції низькомолекулярного гепарину чи фондапаринуксу;
[2]якщо кліренс креатиніну (за формулою Cockroft – Gault) протягом періоду лікування становить ⩽30 мл/хв, єдине дозування еноксапарину становить 1 мг/кг підшкірно 1 раз на добу.

своєчасної первинної ПКВ та фібринолітичної терапії у кваліфікованих центрах з великим обсягом процедур свідчать про ефективніше відновлення прохідності, нижчу частоту виникнення реоклюзії, поліпшення залишкової функції ЛШ і більш сприятливих клінічних результатах після первинної ПКВ. Рутинна установка коронарного стента у пацієнта з гострим ІМ знижує потребу в реваскуляризації цільової судини, але асоціюється лише з тенденцією до зниження смертності чи реінфаркту порівняно з первинною ангіопластикою. У пацієнтів із протипоказаннями до фібринолітичної терапії рівень захворюваності та смертності вищий, ніж у хворих без протипоказань. Первинну ПКВ можуть успішно виконувати у більшості цих пацієнтів.

У сучасних оптимізованих алгоритмах фібринолізису застосовують антикоагулянти та антитромбоцитарні препарати (блокатори глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa). Так, за даним досить великої кількості досліджень (INTRO AMI, AMI-SK, ASSENT-3, TIMI 14, ENTIRE-TIMI, HERO-2, GUSTO V) частота реканалізації артерії, що спричинила інфаркт, з адекватним тканинним кровотоком TIMI-3 досягає 70%.

ПКВ у поєднанні з фібринолізом

Виконання ПКВ негайно після фібринолітичної терапії стрептокіназою з метою сприяння реперфузії чи зниження ризику реоклюзії в дослідженні PRAGUE не виправдало надій. Проте ефективність і безпека ПКВ після введення тромболітиків підвищилися внаслідок накопичення досвіду виконання процедур, появи стентів і більш могутніх антитромбоцитарних засобів (антагоністів глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів IIb/IIIa і тієнопіридинів), а також догоспітального болюсного тромболізису половинною дозою з подальшим проведенням ангіографії в найближчий час і ПКВ у разі збереження оклюзії артерії, що спричинила інфаркт.

«ПКВ порятунку»

«ПКВ порятунку» (rescue PCI) визначають як виконання ПКВ на коронарній артерії, яка після фібринолітичної терапії залишається закритою. При цьому враховують, що попередня ТЛТ могла бути проведена як на догоспітальному етапі, так і у відділенні невідкладної кардіологічної допомоги, яке не має катетеризаційної лабораторії для проведення коронаровентрикулографії. Обмежений досвід показує тенденцію до сприятливих наслідків реканалізації артерії, що спричинила інфаркт, методом ангіопластики у разі неефективності тромболізису (табл. 1.9).

Результати дослідження PACT свідчать про безпеку і вищу (порівняно зі стандартною ТЛТ) ефективність догоспітального болюсного тромболізису половинною дозою з подальшим перевезенням хворого в територіальний госпіталь для виконання ангіографії і при потребі — «ПКВ порятунку». Слід зазначити, що другу половину дози фібринолітика в цьому дослідженні хворі одержували лише після проведення ангіографії, якщо артерія, що спричинила інфаркт, виявлялася повністю (або >75%) відкритою.

Основна проблема у впровадженні алгоритму первинної (догоспітальної) ТЛТ з подальшою «ПКВ порятунку» — складність неінвазивного визначення ступеня ефективності тромболізису в найближчі години від початку ТЛТ. Оскільки проведення коронароангіографії для визначення необхідності «ПКВ порятунку» само по собі є складною процедурою з певним ступенем ризику і потребує доставки хворого в катетеризаційну лабораторію, доцільне виділення групи хворих у гострій фазі ІМ, які пройшли ТЛТ, яким ангіографія показана перш за все. Період для оцінки ефективності ТЛТ має становити 3 год, критерієм ефективності слід вважати зниження елевації сегмента *ST* (у відведеннях з найбільш вираженою елевацією) >50% при передній локалізації гострого ІМ та >70% — у разі задньої локалізації.

За даними дослідження ASSENT-3 коронарне втручання у пацієнтів, які одержали повну дозу фібринолітичного засобу в поєднанні з антагоністом рецепторів глікопротеїну IIb/IIIa, може супроводжуватися підвищеним ризиком ускладнень, спричинених кровотечами.

Хірургічне шунтування коронарних артерій

Кількість пацієнтів, які потребують хірургічного шунтування коронарних артерій в гострій фазі ІМ, обмежена. Втім, це втручання може бути показане після невдалої ПКВ, коли під час катетеризації раптово виникла оклюзія коронарної артерії або у разі, коли виконання ПКВ за результатами ангіографії не може вважатися ефективним рішенням проблеми. Крім того, шунтування коронарних артерій здійснюють у окремих пацієнтів з кардіогенним шоком або у поєднанні з хірургічним лікуванням дефекту міжшлуночкової перегородки чи мітральної регургітації, зумовленої дисфункцією або розривом папілярного м'яза. Показанням для хірургічного шунтування коронарних артерій була і є наявність багатосудинного ураження коронарного дерева в підгострий період захворювання. Зокрема, шведські дослідники

довели позитивний вплив на 1-річну смертність реваскуляризації, яку виконували через 2 тиж після початку гострого ІМ. Узагальнення рекомендацій з реперфузійної терапії наведені у табл. 1.10.

ПРОФІЛАКТИКА, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ УСКЛАДНЕНЬ ГОСТРОГО ПЕРІОДУ ІМ

Порушення гемодинаміки

У цій групі об'єднані найтиповіші порушення гемодинаміки, які можуть виникати при ІМ (табл. 1.11). Крім того, СН може бути наслідком аритмічних або механічних ускладнень.

Найчастіший варіант порушень гемодинаміки під час гострої фази ІМ — лівошлуночкова недостатність, асоційована з поганим коротко- і довгостроковим прогнозом виживаності. Її клінічні симптоми — задишка, синусова тахікардія, третій тон серця і вологі хрипи в легенях, спочатку в базальних відділах, пізніше — у всіх легеневих полях. В ряді випадків лівошлуночкова недостатність супроводжується гострою недостатністю мітрального клапана (внаслідок дисфункції або відриву папілярного м'яза, розтягнення мітрального кільця). В цій ситуації зниження постнавантаження на ЛШ (частина крові іде назад у ліве передсердя проти низького градієнта тиску) може приводити до тимчасового зменшення проявів гострої ішемії (біль, зміни на ЕКГ) і «поліпшення» показників сегментарної скоротності за даними двомірної ехоКГ на фоні зниження системного АТ, але явища застою в легенях, навпаки, прогресують і при відповідному ступені мітральної недостатності може розвинутися кардіогенний шок. Проте навіть виражений застій у легенях може не супроводжуватися аускультативними ознаками. Якщо до лівошлуночкової недостатності приєднується гостра правошлуночкова, розвивається так званий синдром малого викиду (low output). До його клінічних проявів належить зменшення або зникнення застійних явищ у легенях при вираженому зниженні системного тиску, що не коригуються інотропами. Через розвантаження ЛШ також можуть відзначати тимчасове поліпшення його скоротності, але зниження проявів його ішемії та перевантаження носить тимчасовий характер. Некоригований синдром малого викиду часто трансформується у справжній кардіогенний шок. Повторну аускультацію серця і легень необхідно здійснювати у всіх пацієнтів у ранній період ІМ разом із оцінкою інших життєво важливих ознак.

Таблиця 1.9

Огляд рандомізованих досліджень щодо застосування ПКВ і тромболізису при гострому ІМ

Дослідження	Порівнювані групи	n	Тромболітик	Передній ГІМ, %	Шок, %	Час до ТЛТ, год	Час до ПКВ, год	Смерть/смерть або СН, %
Belenkie et al. (1992)	ТЛТ—>ЧТКА?* ТЛТ	16 12	СК або tPA	53,6	0		4,3±1,0	6,3 33,3
Rescue I (1994)	ТЛТ — >ЧТКА? ТЛТ	78 73	СК або tPA	100	0		4,5±1,9	5,1/6 9,6/17
TAMI 1** (1994)	Первинна ЧТКА ТЛТ	49 59	СК або tPA	41 42	0	2,9 4,5	2,8	6,1 1,7
PRAGUE (1999)	ТЛТ — >ЧТКА? ТЛТ Первинна ЧТКА	100 99 101	СК					12 18 13
Vermeer et al. (1999)	Первинна ЧТКА ТЛТ — >ЧТКА? ТЛТ	75 74 75	tPA	48 59 45	0	2,5 2,25	3,6 4,0	5 6 5
MERLIN (2004)	ТЛТ — >ЧТКА? ТЛТ	153 154	СК 96% (або tPA)	48,4 40,3	0	3,0 2,8	5,5	9,8/34 11/40,9

*«ПКВ порятунку»; **хворі з коронарним кровотоком TIMI 2; СК — стрептокіназа.

Таблиця 1.10

Реперфузійна терапія: резюме

Рекомендації
Реперфузійна терапія показана всім пацієнтам з болем/дискомфортом у грудній клітці в перші 12 год, що асоціюються з елевацією сегмента *ST* або (вірогідно) новою блокадою ніжки пучка Гіса на ЕКГ
Первинна ПКВ
• Метод вибору при виконанні досвідченою бригадою протягом <90 хв після першого контакту з медичним персоналом
• Показана пацієнтам у стані шоку та/чи з протипоказаннями до фібринолітичної терапії
• Антагоністи рецепторів GP IIb/IIIa і первинна ПКВ: - без стентування - із стентуванням
• а) клопідогрел в дозі 75 мг/добу показано у комбінації з низькою (до 100 мг/добу) дозою ацетилсаліцилової кислоти всім хворим із гострими коронарними синдромами як засіб, що попереджає реоклюзію після реперфузійної терапії (за відсутності протипоказань); б) оптимальна навантажувальна доза клопідогрелу становить 300 мг, проте за наявності ризику ускладнень (вік >75 років, тромболітична терапія у хворих навіть із помірним ризиком геморагічних ускладнень, зокрема у пацієнтів, які одержували внутрішньовенно болюсно антикоагулянт) клопідогрел бажано призначати без навантажувальної дози; в) тривалість лікування клопідогрелом після перенесеного ІМ у пацієнтів, які одержували реперфузійну терапію, має становити від 1 міс до 1 року (залежно від переносимості препарату)
«ПКВ порятунку»
• Після невдалого тромболізису у пацієнтів із поширеним інфарктом, якщо: а) вік пацієнта <75 років; б) у пацієнта гостра СН або він перебуває у стані кардіогенного шоку (в тому числі внаслідок гемодинамічно значимих аритмій серця); в) у пацієнта ознаки кардіальної ішемії чи електричної нестабільності
Фібринолітична терапія
За відсутності протипоказань (див. табл. 1.5) і якщо первинну ПКВ не можна виконати в найкоротший термін (протягом 90 хв з моменту контакту хворого з медичним персоналом), фармакологічну реперфузію слід розпочати якомога раніше
• Вибір фібринолітичних засобів залежить від індивідуалізованої оцінки користі та ризику, доступності та вартості
У пацієнтів, госпіталізованих протягом ⩽6 год з моменту появи симптомів, перевагу віддають більш фібриноспецифічним засобам, таким як тенектеплаза чи альтеплаза
• Початок фібринолітичної терапії на догоспітальному етапі за наявності відповідного обладнання та співпраці персоналу швидкої допомоги з певним стаціонаром, при чому перевагу віддають болюсному внутрішньовенному введенню фібриноспецифічних засобів
• Повторне призначення неімуногенного літичного засобу за наявності ознак реоклюзії та неможливості механічної реперфузії
• Якщо хворий раніше не приймав ацетилсаліцилову кислоту, розжувати її в дозі 150–325 мг (таблетки без оболонки!)
• Разом з альтеплазою (та іншими тромболітиками) — визначення дози гепарину залежно від маси тіла з частим проведенням її корекції відповідно до АЧТВ

Таблиця 1.11

Клінічний спектр станів гемодинаміки при ІМ та їх лікування

Стан гемодинаміки	Показники гемодинаміки, клінічні особливості, лікування
Нормальний	Нормальні показники АТ, ЧСС і дихання, адекватний периферичний кровообіг
Гіпердинамічний	Тахікардія, звучні тони серця, адекватний периферичний кровообіг. Показані блокатори β-адренорецепторів
Брадикардія—гіпотензія	«Тепла» гіпотензія, брадикардія, венодилатація, нормальний тиск в яремних венах, знижена перфузія тканин. Зазвичай — при нижній локалізації ІМ, іноді провокується опіатами. Коригується застосуванням атропіну і/чи кардіостимуляції
Гіповолемія	Веноконстрикція, знижений тиск в яремних венах, знижена перфузія тканин. Коригується інфузією рідини
Інфаркт правого шлуночка	Високий тиск в яремних венах, знижена перфузія тканин або шок, брадикардія, гіпотензія (див. текст)
Насосна недостатність	Тахікардія, тахіпное, знижений пульсовий тиск, знижена перфузія тканин, гіпоксемія, набряк легень (див. текст)
Кардіогенний шок	Значно знижена перфузія тканин, олігурія, тяжка гіпотензія, знижений пульсовий тиск, тахікардія, набряк легень, похолодіння кінцівок, гіпергідроз, порушення свідомості різного ступеня тяжкості (див. текст)

До загальних заходів відносять моніторування порушень ритму, оцінку електролітних порушень, своєчасну діагностику супутніх станів, зокрема дисфункцію клапанів або захворювання легень. Ступінь вираженості застійних явищ у легенях можна оцінити за допомогою рентгенографії. ЕхоКГ необхідна для оцінки вираженості ураження міокарда, механічної функції шлуночків і виявлення ускладнень, зокрема мітральної регургітації та дефекту міжшлуночкової перегородки, які можуть викликати порушення насосної функції серця. У осіб із тяжкою СН, шоком і синдромом малого викиду перкутанна чи хірургічна реваскуляризація можуть підвищити виживаність.

Ступінь лівошлуночкової недостатності класифікують за Кілліп (Killip): клас 1 — відсутність вологих хрипів або третього тону серця; клас 2 — ділянка, на якій вислуховуються хрипи, займає <50% аускультативної поверхні легень або наявність третього тону серця; клас 3 — ділянка хрипів займає >50% аускультативної поверхні легень; клас 4 — кардіогений шок.

Незначна і помірна СН

Необхідно з самого початку призначати кисень, але бути обережним за наявності хронічного захворювання легень. Рекомендують моніторування насичення крові киснем. Найбільш зручна і доступна методика оцінки ефективності зовнішнього дихання — пульсоксиметрія, що є опцією більшості сучасних кардіореанімаційних моніторних систем. Незначна СН коригується нітратами, діуретиками (фуросемід 20–40 мг або торасемід в дозі 5–10 мг повільно внутрішньовенно, за необхідності з повторним введенням через 1–4 год; нітрогліцерин внутрішньовенно або нітрати перорально). Дозу нітрогліцерину слід титрувати під контролем АТ для уникнення гіпотензії. Інгібітори АПФ необхідно призначити протягом 24 год за відсутності гіпотензії, гіповолемії чи тяжкої ниркової недостатності. Останнім часом все більшу роль у терапії лівошлуночкової недостатності при гострому ІМ відводять антагоністам альдостерону. Найбільш відомий і поширений препарат цієї групи — спіронолактон. Результати рандомізованого дослідження за участю 1663 хворих із СН III–IV класу за NYHA (ФВ ⩽35%) при тривалому застосуванні спіронолактону в дозі 25 мг/добу свідчать про зниження смертності внаслідок будь-якої причини протягом 2 років на 24% порівняно з плацебо (p<0,001). До недоліків спіронолактону слід віднести велику кількість побічних ефектів, серед яких основне місце займає гінекомастія. Інший препарат з цієї групи — еплеренон — позбавлений цієї побічної дії. У дослідженні EPHESUS у хворих із гострим ІМ, ускладненим СН, призначали тривалу терапію еплереноном порівняно з плацебо. Частота настання смерті внаслідок будь-якої причини у групі лікування еплереноном становила 14,4%, тоді як у групі плацебо — 16,7% (p=0,008); комбінований показник кардіоваскулярної смертності та регоспіталізацій з приводу серцево-судинних захворювань становив 26,7% проти 30% у групі плацебо (p=0,002). Найвищий ефект отримано у групі хворих зі зниженою ФВ ЛШ.

Виражена СН

Дослідження газового складу артеріальної крові (за Аструпом)

Це дослідження дозволяє оцінити ступінь оксигенації (pO_2), дихальну функцію (pCO_2), кислотно-лужний стан (pH) і його порушення. Таким чином, проведення цього дослідження показане всім пацієнтам із тяжкою СН. Неінвазивні методи дослідження: пульсоксиметрія та визначення CO_2 у повітрі, що видихається, можуть замінити дослідження за Аструпом (рівень доказовості С), але лише не при станах, що супроводжуються малим викидом або вазоконстрикторним шоком. Визначення венозної сатурації O_2 (наприклад із центральних вен) проводять для загального визначення адекватності оксигенації організму.

Пульсоксиметр

Це простий неінвазивний пристрій, що визначає артеріальну сатурацію гемоглобіну киснем (SaO_2, SpO_2). Визначення SaO_2 зазвичай не має погрішності >2% при визначенні цього показника кооксиметром, якщо тільки у пацієнта немає кардіогенного шоку. Пульсоксиметрію слід проводити безперервно будь-якому пацієнтові, який перебуває в нестабільному стані, або при респіраторній підтримці з концентрацією кисню в повітрі, що видихається (FiO_2) більше, ніж у повітрі. Також необхідно проводити виміри цього показника через певні проміжки часу (щогодини) будь-якому пацієнтові, який одержує оксигенотерапію у зв'язку з гострою декомпенсацією.

Артеріальний катетер

Показання до введення артеріального катетера — необхідність безперервного аналізу АТ внаслідок гемодинамічної нестабільності або за необхідності повторного лабораторного дослідження артеріальної крові. Частота ускладнень після установки радіального катетера діаметром 2 дюйми і розміром 20 G невисока.

Центральний венозний катетер

Центральний венозний катетер дозволяє одержати доступ до венозної крові і, таким чином, його установка показана при об'ємній ін-

фузійній терапії, введенні різних лікарських засобів, моніторингу ЦВТ і визначенні венозної сатурації кисню (SvO_2) у верхній порожнистій вені чи правому передсерді, що дає важливі дані про транспорт кисню. Необхідно уникати переоцінки результатів визначення тиску в правому передсерді, оскільки цей показник у пацієнтів із гострою СН дуже слабко корелює з тиском у лівому передсерді, тиском наповнення ЛШ. Вимір ЦВТ неінформативний при трикуспідальній регургітації та вентиляції легень у режимі позитивного тиску наприкінці видиху.

Катетер у ЛА

Катетер у ЛА (КЛА) — флотуючий балонний катетер, за допомогою якого можна виміряти тиск у верхній порожнистій вені, правому передсерді, ПШ, ЛА, а також визначити серцевий викид. Сучасні катетери дозволяють визначати серцевий викид напівбезперервним способом, оцінювати змішану венозну сатурацію, КДО і ФВ ПШ. Хоча установка КЛА для діагностики гострої СН при гострому ІМ зазвичай не потрібна, його можна використати для розмежування кардіогенних та некардіогенних причин у пацієнтів із поєднаною патологією чи захворюванням легень. КЛА також використовують для визначення тиску заклинювання в ЛА, серцевого викиду та інших гемодинамічних параметрів як провідник для терапії при дифузних захворюваннях легень і гемодинамічній нестабільності, незважаючи на проведене лікування. Тиск заклинювання в ЛА не зовсім точно відображає кінцево-діастолічний тиск ЛШ у пацієнтів із мітральним стенозом, аортальною регургітацією, міжшлуночковим шунтом, високим тиском в дихальних шляхах або надлишковою жорсткістю ЛШ при його гіпертрофії, при цукровому діабеті, фіброзі ендокарда, введенні інотропних засобів, ожирінні, ішемії. Значна трикуспідальна регургітація, що часто виявляється у пацієнтів із гострою СН, може також впливати на визначення серцевого викиду методом термодилюції. Використання КЛА рекомендовано у пацієнтів з гемодинамічною нестабільністю, незадовільною відповіддю на класичну терапію, а також у осіб із комбінацією застою та гіпоперфузії. В таких випадках імплантація катетера необхідна з метою забезпечення оптимальної інфузійної терапії та для контролю введення вазоактивних та інотропних засобів. Внаслідок того, що частота ускладнень підвищується з частотою використання КЛА, необхідно вводити катетер при відповідній клінічній ситуації (зазвичай після визначення водно-електролітного стану) і видаляти його відразу, як тільки в ньому зникає необхідність (наприклад при оптимізації терапії діуретиками і вазодилататорами).

Кисень, петльовий діуретик і периферичний вазодилататор

Ці заходи слід призначати за наявності ознак периферичної гіпоперфузії та вираженого застою в легенях при збереженому системному тиску. Якщо немає вираженої гіпотензії, необхідно почати введення нітрогліцерину з дози 0,25 мкг/кг/хв, із підвищенням дози кожні 5 хв до зниження АТ на 15 мм рт. ст. або до зниження САТ до значення не нижче 90 мм рт. ст. Як зазначено вище, слід оцінити доцільність вимірювання тиску в ЛА і тиску заклинювання в легеневих капілярах, а також серцевого викиду за допомогою балонного флотаційного катетера (Сван — Ганза). Тиск заклинювання має бути <20 мм рт. ст., серцевий індекс >2 л/хв/м^2. Серед діуретиків перевагу слід віддавати петльовим у зв'язку з більшою вираженістю їх ефекту щодо усунення застійних явищ в малому колі кровообігу. Рекомендовано почати терапію із внутрішньовенного введення (можливе краплинне введення в ізотонічному розчині натрію хлориду) фуросеміду в дозі 40–80 мг (добова доза не має перевищувати 120 мг). Хоча введення фуросеміду в розчині гідрокарбонату натрію може бути виправдане з погляду фармакодинаміки, до цієї методики слід ставитися з обережністю при відсутності даних про кислотно-лужний стан крові. При недостатньому діуретичному ефекті доцільно продовжити діуретичну терапію торасемідом (внутрішньовенне краплинне введення в ізотонічному розчині NaCl у дозі 5–20 мг). Також додатковий ефект може бути отриманий при застосуванні антагоністів альдостерону (спіронолактон, еплеринон). При вираженому ацидозі препаратом вибору може бути етакринова кислота. За наявності у хворого вираженої толерантності до діуретиків (особливо у поєднані із значними застійними явищами в легенях) як ад'ювантну терапію останнім часом випробовують рекомбінантний мозковий НУП — несиритид. Згідно з даними закордонних дослідників внутрішньовенне застосування несиритиду в навантажувальній дозі 2 мкг/кг з подальшою інфузією в дозі 0,01 мкг/кг/хв у хворих зі значною СН знижувало частоту повторних звертань до стаціонару з приводу СН протягом 30 тиж на 13%. Але для широкого застосування цього препарату необхідні додаткові дослідження. Якщо, незважаючи на вищенаведені заходи і введення 100% кисню через маску зі швидкіс-

тю 8–10 л/хв (при адекватному застосуванні бронходилататорів), не вдається підтримувати парціальне напруження кисню >60 мм рт. ст. (при прямому вимірі у крові), показана ендотрахеальна інтубація зі штучною вентиляцією легень. Причиною гострої СН може бути оглушення (реперфузія з затримкою поновлення скоротності) чи гібернація (зниження перфузії зі збереженням життєздатності) міокарда. Реваскуляризація міокарда, перфузія якого знижена, може сприяти поліпшенню функції шлуночків. При вираженій лівошлуночковій недостатності із застійними явищами в легенях і серцевій астмі, рефрактерними до нітратів і сечогінних засобів, препаратом вибору може служити морфін. При внутрішньовенному введенні у вигляді гідрохлориду в дозі 0,5–1 мл 1% розчину знижує тиск у малому колі кровообігу, блокує симпатичну гіперактивацію, сповільнює ЧСС, проявляє виражену седативну дію.

Респіраторна підтримка без ендотрахеальної інтубації (неінвазивна вентиляція)

Для респіраторної підтримки використовують дві основні техніки: в режимі постійного підвищеного тиску та неінвазивну вентиляцію з позитивним тиском. Неінвазивна вентиляція з підвищеним тиском дозволяє проводити механічну вентиляцію без ендотрахеальної інтубації. Безперечно те, що одну із цих технік завжди необхідно використати до інтубації трахеї та проведення штучної вентиляції легень. Використання неінвазивних технік дозволило значно знизити необхідність в інтубації трахеї та проведенні штучної вентиляції легень. Використання постійного підвищеного тиску здатно відновити функцію легень і викликає підвищення функціонального залишкового об'єму. Покращується піддатливість легень, зменшується градієнт трансдіафрагмального тиску, знижується активність діафрагми. Все це зумовлює зменшення роботи, пов'язаної з диханням, і загальне зниження метаболізму в організмі. Неінвазивна вентиляція з підвищеним тиском — більш складна методика, що потребує використання спеціального апарата. Додаткове використання режиму позитивного тиску наприкінці видиху дозволяє проводити підтримку за типом постійного підвищеного тиску (також відома як дворівнева підтримка позитивного тиску). Фізіологічно позитивна дія цього режиму вентиляції подібна до постійного підвищення тиску, проте надає також підтримку вдиху, що ще більше зменшує енергетичні витрати на дихання і метаболічні потреби організму. Респіраторна підтримка в режимі постійного підвищеного тиску у пацієнтів із кардіогеним набряком легень поліпшує оксигенацію, зменшує симптоматику гострої СН, а також веде до зниження потреби в ендотрахеальній інтубації. Застосування режиму неінвазивної вентиляції з підвищеним тиском приводить до зменшення необхідності ендотрахеальної інтубації, що не зумовлювало зниження смертності та поліпшення довгострокових функціональних показників. Таким чином, використання режимів постійного підвищеного тиску та неінвазивної вентиляції з підвищеним тиском при гострому кардіогенному набряку легень асоційоване з достовірним зменшенням потреби в інтубації трахеї та штучної вентиляції легень.

Інотропні засоби

Можуть бути використані за наявності стійкої та вираженої системної гіпотензії. Якщо є ознаки гіпоперфузії нирок, рекомендують допамін внутрішньовенно в дозі 2,5–5,0 мкг/кг/хв. Якщо домінує застій у легенях, перевагу віддають добутаміну, починаючи з дози 2,5 мкг/кг/хв. Дозу можна поступово підвищувати з 5–10-хвилинними інтервалами до 10 мкг/кг/хв чи до поліпшення стану гемодинаміки. Відносно застосування інотропних агентів для компенсації порушень системної гемодинаміки на сьогодні існує точка зору, що, незважаючи на поліпшення якості життя та показників гемодинаміки (системне АТ, швидкість клубочкової фільтрації, периферичний кровоток, органна функція), ця терапія асоціюється з підвищенням кардіальної смертності внаслідок більш швидкого вичерпання контрактильного ресурсу серцевого м'яза, розвитку толерантності до екзогенних (і ендогенних) вазопресорів і викликаного їх надлишковою концентрацією проаритмогенного ефекту. Це твердження справедливе для таких інотропів, як допамін, добутамін, норепінефрин, інгібітори ФДЕ і серцеві глікозиди, що підтверджено результатами великих рандомізованих досліджень. Такий ефект пов'язаний з тим, що більшість із цих препаратів підвищує міокардіальну скоротність за рахунок підвищення внутрішньоклітинної концентрації вільного кальцію. Це значно збільшує енерговитрати та утилізацію кисню міокардом, позбавленого зовнішніх джерел кисню і макроергів. Певна зміна поглядів у цьому напрямку можлива з появою нового класу інотропних препаратів, зокрема левосимендану. Ця речовина стійко зв'язується із тропоніном С і стабілізує його стан, підвищуючи відповідь актоміозинових містків на стимуляцію кальцієм. При внутрішньовенному застосуванні левоси-

мендану в дозі 8–24 мкг/кг внутрішньоклітинна концентрація кальцію залишається постійною, скоротна здатність серцевого м'яза підвищується, але збільшення використання макроергів не відбувається. Також виявлено здатність цього препарату здійснювати вазодилатацію як артеріального, так і венозного русла (припускають, що за рахунок відкриття чутливих до АТФ калієвих каналів у гладком'язових клітинах). Це підтверджено фактом зниження тиску заклинювання в ЛА та загального судинного опору у хворих із застійною СН. Період напіврозпаду речовини в плазмі крові становить в середньому 80 год, тому ефект однієї дози зберігається досить довго. Результати порівняння ефективності левосимендану (8–24 мкг/кг навантажувальна доза протягом 10 хв з подальшою інфузією 0,1–0,2 мкг/кг/хв протягом доби) і добутаміну (інфузія 5–10 мкг/кг/хв) у хворих із декомпенсованою застійною СН свідчать про більш виражене поліпшення кардіогемодинаміки, вазодилативного ефекту і зниження 30-денної летальності (6,8% порівняно з 17% у групі добутаміна). Про ефективність препарату у хворих, у яких тяжка СН виникла внаслідок гострого ІМ з елевацією сегмента *ST*, свідчать результати дослідження RUSSLAN, в якому отримано достовірне зниження приблизно на 54% летальності протягом 1-ї доби гострого ІМ і на 42% — 14-денної летальності порівняно з плацебо. Ці дані підтверджені також результатами окремих дослідників.

У табл. 1.12 наведено порівняльну характеристику найбільш відомих з існуючих на сьогодні інотропних агентів.

Кардіогенний шок

Кардіогенний шок (справжній) — клінічний стан гіпоперфузії, що характеризується зниженням САТ <90 мм рт. ст. і підвищенням центрального тиску наповнення >20 мм рт. ст. або зниженням серцевого індексу <1,8 л/хв/м^2. Інші характеристики шоку — необхідність введення внутрішньовенних інотропних засобів і/чи внутрішньоаортальної балонної контрпульсації для підтримки САТ на рівні >90 мм рт. ст. і серцевого індексу >1,8 л/хв/м^2. Рання ТЛТ знижує імовірність виникнення кардіогенного шоку. Для встановлення діагнозу кардіогенного шоку необхідно виключити інші причини гіпотензії, такі як гіповолемія, вазовагальні реакції, електролітні розлади, побічні ефекти лікарських засобів чи аритмії. Звичайно кардіогенний шок асоціюється з великим ураженням ЛШ, але може також виникати при ІМ ПШ. Функцію ЛШ і наявність асоційованих механічних ускладнень слід оцінювати методом двомірної допплєрехокардіографії. Оцінку стану гемодинаміки зазвичай здійснюють балонним флотуючим катетером. Варто прагнути до досягнення тиску наповнення (заклинювання в легеневих капілярах) принаймні 15 мм рт. ст. с серцевим індексом >2 л/кг/хв. З метою поліпшення функції нирок можна застосувати допамін у низьких дозах (2,5–5 мкг/кг/хв), а також за необхідності — додатково призначати добутамін (5–10 мкг/кг/хв).

У клінічній практиці зазвичай припускають, що кардіогенний шок супроводжується ацидозом. Внаслідок того що катехоламіни малоефективні в кислому середовищі, корекція ацидозу має важливе значення. Як «місток» до проведення механічних втручань рекомендують підтримувальне лікування за допомогою внутрішньоаортальної балонної контрпульсації.

Контрпульсація — стандартний компонент лікування пацієнтів із кардіогенним шоком або тяжкою лівошлуночковою недостатністю при дотриманні таких умов:

- поліпшення не настає, незважаючи на об'ємну інфузію, інотропну підтримку і введення вазодилататорів;
- є виражена мітральна регургітація чи розрив міжшлуночкової перегородки — з метою гемодинамічної стабілізації для проведення діагностичних заходів або лікування;
- є тяжка ішемія міокарда — для підготовки до коронарної ангіографії і реваскуляризації.

Синхронізовану внутрішньоаортальну балонну контрпульсацію проводять шляхом роздуття та здуття балона об'ємом 30–50 мл, розміщеного у грудній аорті через стегновий доступ. Роздування балона у діастолу підвищує аортальний діастолічний тиск і коронарний кровотік, тоді як здування у систолу зменшує постнавантаження і полегшує викид крові з ЛШ. Внутрішньоаортальна балонна контрпульсація може значно покращити гемодинаміку; за наявності певних станів її використання полегшує проведення подальших заходів (наприклад коронарну реваскуляризацію, заміну клапана, пересадку серця) або допомагає досягти повного одужання (наприклад раннє оглушення міокарда після гострого ІМ або операції на серці, міокардит). Внутрішньоаортальна балонна контрпульсація протипоказана при розшаровуючій аневризмі аорти чи клінічно значимій аортальній недостатності. Її також не слід застосовувати при тяжких ураженнях периферичних судин,

Таблиця 1.12

Порівняльна характеристика інотропних агентів, які використовують при гострому ІМ, ускладненому тяжкою СН

Показник	Левосимендан	Мільринон	Добутамін	Допамін
Клас препарату	Кальцієвий сенситайзер	Інгібітор ФДЕ	Катехоламін	Катехоламін
↑ внутрішньоклітинного вмісту Ca^{2+}	Ні	Так	Так	Так
Підвищення контрактильності	Так	Так	Так	Так
Вазодилативний ефект	Коронарний і системний	Периферичний	Слабкий периферичний	Слабкий периферичний
Підвищення споживання O_2	Ні	Ні	Так	Так
Аритмогенний потенціал	На сьогодні не відзначено	Шлуночкові (12,1%) та надшлуночкові (3,8%) аритмії	Шлуночкова ектопічна активність (5%)	Шлуночкова ектопічна активність (5%)
Спосіб введення	Внутрішньовенно	Внутрішньовенно, перорально	Внутрішньовенно	Внутрішньовенно
Взаємодія з іншими лікарськими препаратами	Не виражена	Невелика кількість взаємодій	Не виражена	Антагоністи допамінових рецепторів (метоклопрамід) послаблюють ефект допаміну
Поєднання з блокаторами β-адренорецепторів	Можливо	Можливо	Можливо	Можливо
Побічні ефекти	Головний біль, гіпотензія	Шлуночкові аритмії, гіпотензія головний біль	Тахікардія, шлуночкові тахіаритмії	Тахікардія, шлуночкові тахіаритмії

причинах гострої СН, що не коригуються, поліорганній недостатності.

На ранніх стадіях захворювання необхідно розглянути можливість проведення невідкладної ПКВ чи хірургічного втручання. Якщо це неможливо або ці втручання можуть бути виконані лише після тривалої затримки, слід застосувати фібринолітичну терапію.

Пересадка серця може розглядатися як лікувальний захід при тяжкій гострій СН з відомим несприятливим прогнозом. Прикладом може бути циркулярний трансмуральний гострий ІМ із несприятливим прогнозом після реваскуляризації. Проте пересадка серця неможлива доти, поки не досягнуто стабілізації стану природним способом або за допомогою допоміжного кровообігу (балонної контрпульсації). В загальному вигляді рекомендації з ведення хворих із гострим ІМ, тяжкою СН і кардіогенним шоком наведені в табл. 1.13.

Таблиця 1.13

Резюме: насосна недостатність і шок

- Діагностика: рентгенографія органів грудної клітки, ехоКГ, катетеризація правих відділів серця і ЛА
- Лікування незначної чи помірної СН:

Кисень
Фуросемід: 20–40 мг внутрішньовенно, за необхідності — повторно з інтервалами 1–4 год
Нітрогліцерин за відсутності гіпотензії
Інгібітори АПФ за відсутності гіпотензії, гіповолемії чи ниркової недостатності

- Лікування тяжкої СН:

Кисень
Фуросемід
Нітрогліцерин за відсутності гіпотензії
Інотропні засоби: допамін, добутамін та/чи левосимендан
Оцінка стану гемодинаміки за допомогою балонного флотуючого катетера
Підтримка вентиляції при неадекватному насиченні киснем
Оцінка можливості ранньої реваскуляризації

- Лікування шоку:

Кисень
Оцінка стану гемодинаміки за допомогою балонного флотуючого катетера
Інотропні засоби: допамін і добутамін
Підтримка вентиляції при неадекватному насичені киснем
Внутрішньоаортальна балонна контрпульсація
Оцінка можливості застосування ранньої реваскуляризації міокарда

Механічні ускладнення гострого ІМ

Рання постінфарктна дилатація і формування аневризми ЛШ

Одним із найтиповіших наслідків поширеного гострого ІМ є ремоделювання ЛШ. Порожнина ЛШ втрачає свою еліпсовидну форму за рахунок загибелі кардіоміоцитів і заміщення загиблих клітин сполучною тканиною, пере-

розподілу об'ємного навантаження на неушкоджений міокард. З 1-ї по 14-ту добу гострого ІМ у зміні геометрії порожнини ЛШ переважає процес дилатації, надалі на перший план виходить компенсаторна гіпертрофія неураженого міокарда.

Виділяють від 2 до 4 періодів постінфарктного ремоделювання серця. Перший період (раннє ремоделювання) реєструють у перші 24–72 год, триває він 7–14 діб від початку ІМ. Гістологічно цей період відповідає закінченню некротичної стадії гострого ІМ і формуванню «молодого» рубця, що складається з грануляційної тканини з рясною мережею тонкостінних судин, які становлять фібробласти і тонкі волокна колагену. Процеси ремоделювання в перші 24–72 год (некротична фаза гострого ІМ) у більшому ступені залежать від обсягу ураження міокарда, рівня ураження коронарного русла, прохідності коронарної артерії, що спричинила інфаркт, стану тканинної перфузії.

До факторів, що впливають на процеси раннього ремоделювання на 7–14-й добі, відносять наявність і поширеність зон резидуальної ішемії та «оглушення» міокарда, вираженість запальної реакції у відповідь на розвиток гострого ІМ, ступінь активації САС і РААС, процесу апоптозу кардіоміоцитів.

Більшість авторів, що вивчають проблему постінфарктного ремоделювання порожнини ЛШ, відзначають провідну роль прохідності коронарної артерії, що спричинила інфаркт, період її відкриття та рівень ураження судини. Найбільш важливим фактором, що впливає на активізацію процесів ремоделювання, на сьогодні вважають тканинну перфузію міокарда — наявність адекватної мікроциркуляції в зоні ураження. Проте поза залежністю від прохідності коронарної артерії, що спричинила інфаркт, при різному рівні ураження судини і розвитку колатерального кровотоку відзначають різний обсяг зони некрозу.

З огляду на обсяг зони ішемізованого міокарда, що кровопостачається ураженою ділянкою коронарного русла, можна припустити і величину некротичного ураження. Рівень оклюзії коронарної артерії, тип коронарного кровообігу в більшій мірі визначають розмір зони некрозу і допускають можливість розвитку більш-менш вираженого ремоделювання порожнини ЛШ.

Найбільш несприятливий варіант постінфарктного ремоделювання — рання сегментарна постінфарктна дилатація з формуванням аневризми ЛШ. Причинами несприятливого перебігу процесів ремоделювання, крім величини ураження міокарда, можуть бути перевантаження ЛШ (причому в перші години захворювання переважає постнавантаження внаслідок гіперфункції «стресорних» систем організму, в подальшому з розвитком застою в малому колі кровообігу та формуванням підвищеного діастолічного тиску в лівому передсерді— збільшення переднавантаження), неспроможність грануляційної тканини при прискореній резорбції вогнища некрозу. Клінічно гостра аневризма серця може проявлятися збільшенням явищ СН, появою прекардіальної пульсації. На ехоКГ відзначається ділянка випинання стінки ЛШ (при інфаркті перегородкової локалізації випинання її відбувається в порожнину ПШ відповідно до градієнта тиску) з її стоншенням, обмежена по периферії перешийком. Втім, на ранніх стадіях формування аневризми серця не завжди вдається виявити ці ехоКГ-ознаки. У цьому разі більш надійна ознака — наявність стійкого дискінезу (парадоксального руху) стінки в систолу. При великому ураженні з різким зниженням тотальної скоротності ЛШ дискінез може не визначатися, тоді слід звернути увагу на ділянки повного акінезу. Найбільш несприятливим наслідком гострої аневризми серця є її розрив (див. далі). За локалізацією розрив ділянки ураження буває периферичним (раннім, що виникає переважно в перші 72 год) і центральним, (що виникає в період відносної стабілізації зони некрозу). Несприятливим явищем, що істотно підвищує ризик раннього розриву, є гіперкінез сегментів, що прилягають до ділянки некрозу. Пізній розрив відбувається на фоні стоншення стінки аневризми і характеризується неспроможністю процесів рубцювання. До інших наслідків формування гострої аневризми слід віднести збільшення на її фоні явищ СН, турбулентність кровотоку в ЛШ, формування тромбу в порожнині аневризми з можливими тромбоемболічними ускладненнями.

Розрив вільної стінки

Гострий розрив вільної стінки

Клінічна картина характеризується серцево-судинним колапсом з електромеханічною дисоціацією, тобто збереженням електричної активності при втраті серцевого викиду і відсутності пульсу. Стандартні заходи серцево-легеневої реанімації неефективні, оскільки зазвичай це закінчується фатальним результатом протягом декількох хвилин. Дуже рідко хворого вдається прооперувати (рис. 1.16).

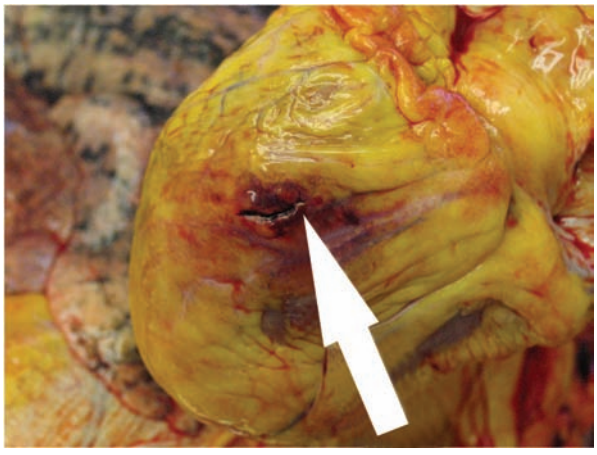


Рис. 1.16. *Розрив вільної стінки*

Підгострий розрив вільної стінки

Приблизно у 25% випадків невелика кількість крові потрапляє в порожнину перикарда, що викликає наростаючі порушення гемодинаміки. Клінічна картина може нагадувати реінфаркт з огляду на поновлення болю і реелевацію сегмента *ST*, але частіше відзначають раптове погіршення стану гемодинаміки з минущою чи стійкою гіпотензією. Розвиваються класичні ознаки тампонади серця, які можна підтвердити ехоКГ-методом. Хоча під час ехоКГ зазвичай не можна встановити локалізацію розриву, можна верифікувати наявність рідини в перикарді з ознаками тампонади або без них (рис. 1.17).

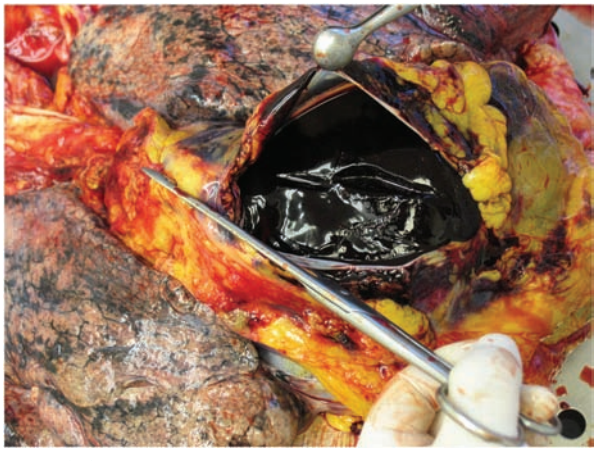


Рис. 1.17. *Гемотампонада серця (згусток у порожнині перикарда)*

Для діагностики підгострого розриву вільної стінки недостатньо виявити лише рідину в перикарді, оскільки цю ознаку відзначають досить часто після гострого ІМ. Типова знахідка — ехогенна маса в перикардіальному просторі, що нагадує згусток (гемоперикард). Слід розглянути необхідність негайного хірургічного втручання залежно від клінічного стану. Перикардіоцентез може сприяти корекції тампонади у пацієнтів у стані шоку в період очікування перед хірургічним втручанням. У певній частці випадків прогресу гемотампонади при підгострому розриві міокарда заважає розвиток запального процесу в перикардіальній сумці з формуванням фібринозних спайок і тромбоутворення в місці розриву. У цьому разі часто формується так звана псевдоаневризма серця з досить специфічними ультразвуковими та рентгенологічними ознаками (рис. 1.18).

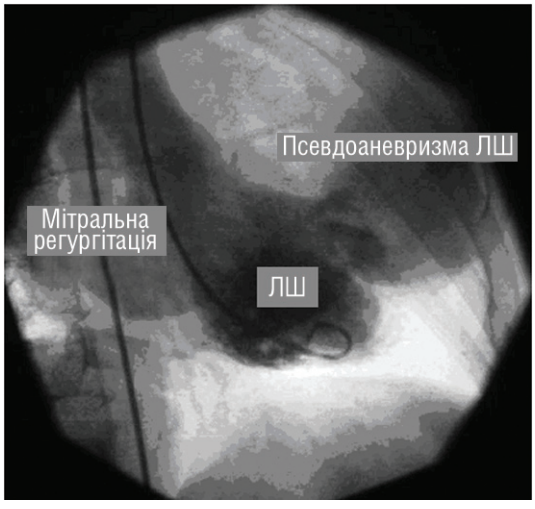


Рис. 1.18. *Псевдоаневризма ЛШ (вентрикулографія)*

Розрив міжшлуночкової перегородки

Дефект міжшлуночкової перегородки, або синдром Бернгейма, може розвитися в ранні строки ІМ; частота цього ускладнення становить приблизно 1–2% всіх випадків інфаркту. Якщо не виконати хірургічної корекції, летальність становить 54% протягом 1-го тижня і 92% — протягом 1-го року. Діагноз можна запідозрити при значному погіршенні клінічних проявів. Його підтверджують аускультативно (поява гучного систолічного шуму), методом ехоКГ і/або шляхом виявлення підвищення вмісту кисню в крові ПШ. Проте шум може бути м'яким або взагалі відсутнім. ЕхоКГ-дослідження дозволяє встановити локалізацію та розмір дефекту міжшлуночкової перегородки. Шунтування крові зліва направо підтверджують кольоровим допплєрівським методом і кількісно оцінюють методом пульсової допплєрехокардіографії. Оцінку пікової швидкості потоку через місце розриву методом постійної допплєрехокардіографії використовують для виміру систолічного тиску в ПШ (ЛА).

Медикаментозне лікування вазодилататорами, наприклад внутрішньовенним нітрогліцерином, може забезпечити деяке поліпшення стану у разі

відсутності кардіогенного шоку. Але найбільш ефективним методом підтримки кровообігу в період підготовки до хірургічної корекції є внутрішньоаортальна балонна контрпульсація. Ургентне втручання дає єдиний шанс для виживання при великому постінфарктному дефекті міжшлуночкової перегородки з кардіогенним шоком. Навіть за відсутності гемодинамічної нестабільності раннє хірургічне втручання показане також у зв'язку з тим, що розмір дефекту може збільшитися.

При вирішенні питання про проведення хірургічного втручання слід виконати доопераційну коронарну ангіографію і за необхідності встановити шунти. Предиктори поганого прогнозу захворювання після хірургічного втручання — кардіогенний шок, задня локалізація процесу, дисфункція ПШ, вік, значний часовий проміжок від моменту розриву перегородки та здійснення хірургічного втручання. Госпітальна смертність після хірургічних втручань у межах 25–60%, а серед пацієнтів, які вижили, функціональний стан у 95% відповідає СН класу I або II за NYHA.

Мітральна регургітація

Мітральна регургітація — поширене ускладнення гострого ІМ. Існують три механізми гострої мітральної регургітації:

1) розширення кільця мітрального клапана внаслідок дилатації та дисфункції ЛШ;

2) дисфункція папілярного м'яза зазвичай внаслідок ІМ нижньої локалізації;

3) розрив папілярного м'яза.

Розрив папілярного м'яза, як правило, проявляється раптовим погіршенням стану гемодинаміки. У зв'язку з раптовістю і тяжкістю підвищення тиску в лівому передсерді шум часто буває м'яким. Ступінь мітральної регургітації найкраще оцінити методом кольорової допплєрехокардіографії.

Найчастіша причина часткового чи тотального розриву папілярного м'яза — малий інфаркт задньомедіального папілярного м'яза в басейні правої чи обгинаючої артерії. У деяких пацієнтів для встановлення остаточного діагнозу необхідна черезстравохідна ехоКГ.

Кардіогенний шок і набряк легень із тяжкою мітральною регургітацією потребують невідкладного хірургічного лікування. Під час підготовки проводять внутрішньоаортальну балонну контрпульсацію, доцільне виконання коронарної ангіографії.

Протезування клапана — метод вибору при розриві папілярного м'яза, хоча в деяких випадках можна спробувати усунути дефект. Якщо немає розриву папілярного м'яза, доцільно здійснити спробу механічної реперфузії артерії, що спричинила інфаркт.

Внутрішньопорожнинне тромбоутворення

Внутрішньопорожнинне тромбоутворення, як правило, супроводжує поширений інфаркт передньої стінки ЛШ серця. Поява цього феномену перш за все носить захисний характер. При великому ураженні передньої стінки ЛШ відбувається стоншення стінки, порушення її скоротної здатності, аж до парадоксального руху, що викликає місцевий турбулентний рух крові. У місці інфаркту часто відзначають запальну реакцію ендокарда. Всі ці явища спричиняють пристінкове тромбоутворення. При вираженому порушенні скоротної функції, особливо сегментарної, з формуванням аневризми серця пристінкове тромбоутворення може переростати у внутрішньопорожнинне. Внутрішньопорожнинний тромб втрачає профілактичне значення, може істотно порушувати кардіогемодинаміку і становить загрозу тромбоемболічних ускладнень (рис. 1.19).

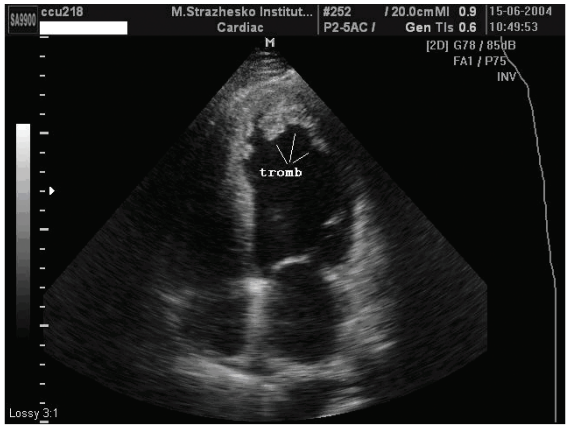


Рис. 1.19. *Внутрішньопорожнинне тромбоутворення, крайове відшарування тромбу від ендокарда верхівки ЛШ (ехоКГ)*

При виникненні внутрішньопорожнинного тромбу необхідне проведення активної антикоагулянтної терапії з включенням гепаринів і непрямих антикоагулянтів.

При розвитку дилатації порожнини ЛШ з наявністю постінфарктної аневризми і внутрішньопорожнинного тромбу можливе проведення оперативного втручання, що включає аневризмектомію, тромбектомію і АКШ.

Профілактика та лікування аритмій і порушень провідності

Аритмії та порушення провідності надзвичайно поширені в перші години після ІМ. У деяких випадках, зокрема при шлуночковій тахікардії, фібриляції шлуночків і повній AV-блокаді, виникає загроза для життя, що потребує проведення негайної корекції. Часто аритмії є проявом серйозного

основного захворювання, наприклад ішемії, що зберігається, насосної недостатності, змін вегетативного тонусу, гіпоксії, розладів електролітного (гіпокаліємія) чи кислотно-лужного стану, що потребують уваги та проведення заходів щодо їх корекції. Необхідність лікування та ступінь його невідкладності в основному залежать від гемодинамічних наслідків порушення ритму. Індукція стійкої мономорфної шлуночкової тахікардії під час проведення програмованої стимуляції шлуночків у підгострий період гострого ІМ — досить надійний маркер ризику розвитку шлуночкових тахіаритмій надалі, але в гострій фазі ІМ цей метод непридатний. Рутинне застосування програмованої стимуляції шлуночків в підгострий період гострого ІМ показане лише у хворих з високим ступенем ризику розвитку загрозливих для життя шлуночкових аритмій, а також для оцінки ефективності антиаритмічної терапії у цих пацієнтів. Для виявлення хворих з високим аритмічним ризиком останнім часом використовують неінвазивні показники варіабельності серцевого ритму, порушень процесів деполяризації та реполяризації міокарда, але проблема ще далека від остаточного рішення.

Шлуночкові ектопічні ритми

Шлуночкові ектопічні ритми майже завжди відзначають у 1-й день захворювання; поширеними є складні екстрасистолічні аритмії: поліморфні комплекси, короткі епізоди тахікардії, феномен *R-на-T*. За Лауном (Lown) шлуночкові екстрасистоли поділяють на 5 типів:

I — мономорфна з частотою <5 на 1 хв;

II — мономорфна з частотою >5 на 1 хв;

III — поліморфна;

IV — парна шлуночкова екстрасистола (a) або групи з 3–5 шлуночкових екстрасистол (b);

V — рання з феноменом *R-на-T*.

Незважаючи на зручність використання цієї класифікації для формулювання діагнозу у конкретного хворого, значення цих аритмій як предикторів фібриляції шлуночків або стійкої шлуночкової тахікардії сумнівне. Якщо шлуночкові аритмії не поєднуються з дисфункцією ЛШ, то немає потреби в окремій терапії.

Шлуночкова тахікардія

Епізоди нестійкої (до 30 с) шлуночкової тахікардії (ШТ) можуть бути добре переносимі і не обов'язково потребують лікування. Більш тривалі епізоди можуть викликати гіпотензію і СН з можливим переходом у фібриляцію шлуночків. Також виділяють ранню ШТ (виникає в перші 48 год гострого ІМ) і пізню, яку асоціюють з гіршим прогнозом. За морфологією розрізняють мономорфну і поліморфну ШТ, за ЧСС — швидку (>170 комплексів за 1 хв) і повільну (120–170 комплексів за 1 хв).

Препарати першої лінії за відсутності протипоказань — блокатори β-адренорецепторів. При стабільній стійкій мономорфній ШТ як початкове лікування може бути застосований прокаїнамід і/або лідокаїн у разі, якщо ШТ носить ішемічний характер. Спочатку застосовують навантажувальну дозу лідокаїну 1 мг/кг маси тіла внутрішньовенно, потім — половину цієї дози кожні 8–10 хв до максимальної дози 4 мг/кг або здійснюють тривалу інфузію в дозі 1–3 мг/хв. Проте у пацієнтів із зворотною стійкою шлуночковою тахікардією, що потребує кардіоверсії, або у разі фібриляції шлуночків перевага може бути віддана внутрішньовенному введенню аміодарону (5 мг/кг маси тіла протягом 1-ї години, потім 900–1200 мг протягом 24 год). При збереженні гемодинамічно значимої шлуночкової тахікардії показана електрична кардіоверсія. За відсутності або тимчасовій неможливості застосування дефібрилятора необхідно спробувати застосувати прекардіальний удар. Важливо відрізнити справжню шлуночкову тахікардію від прискореного ідіовентрикулярного ритму, що зазвичай є нешкідливим наслідком реперфузії, коли частота ритму шлуночків зберігається <120 уд./хв.

На рис. 1.20 відображено алгоритм лікування стійкої ШТ відповідно до об'єднаних рекомендацій ACC/AHA, Європейського кардіологічного товариства (ESC) від 2006 р.

Фібриляція шлуночків

Слід негайно провести дефібриляцію відповідно до міжнародних рекомендацій по серцево-легеневій реанімації 2005 р. Більш докладний алгоритм наведено на рис. 1.21, який показує порядок фармакотерапії та ЕІТ відповідно до об'єднаних рекомендацій AAC/AHA/ESC від 2006 р.

Суправентрикулярні аритмії

Фібриляція передсердь — ускладнення ІМ у 15–20% випадків і часто асоціюється з тяжким ураженням ЛШ і СН. Також її причинами можуть бути інфаркт передсердь (частіше при тромбозі у правій коронарній артерії), перикардит. Безпосередніми причинами початку та збереження аритмії є розтягнення передсердь, надлишкова симпатична активність і електролітний дисбаланс. Зазвичай аритмія проходить спонтанно. Епізоди можуть тривати від хвилин до годин і часто повторюються. У багатьох випадках частота шлуночкового ритму не підвищується, аритмія добре переноситься і лікування не потрібне. В інших ситуаціях тахікардія спричиняє виникнення СН і тому необхідне не-

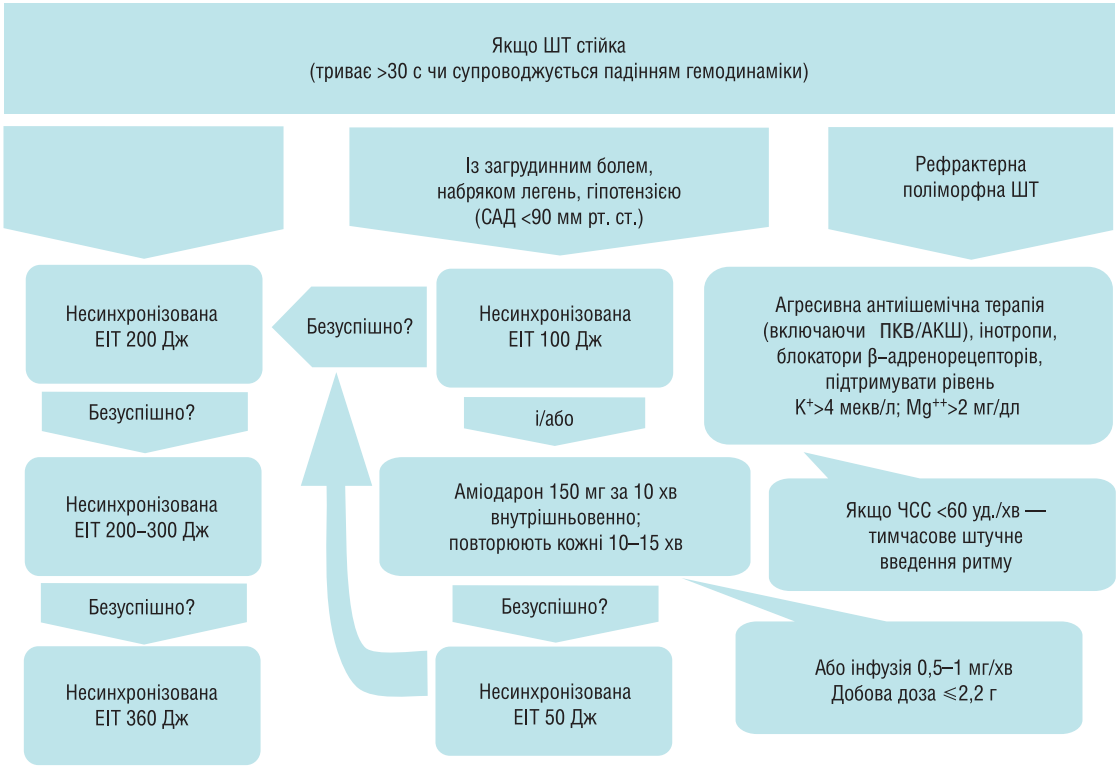


Рис. 1.20. *Алгоритм дій при шлуночковій тахікардії (рекомендації ACC/AHA, 2004)*

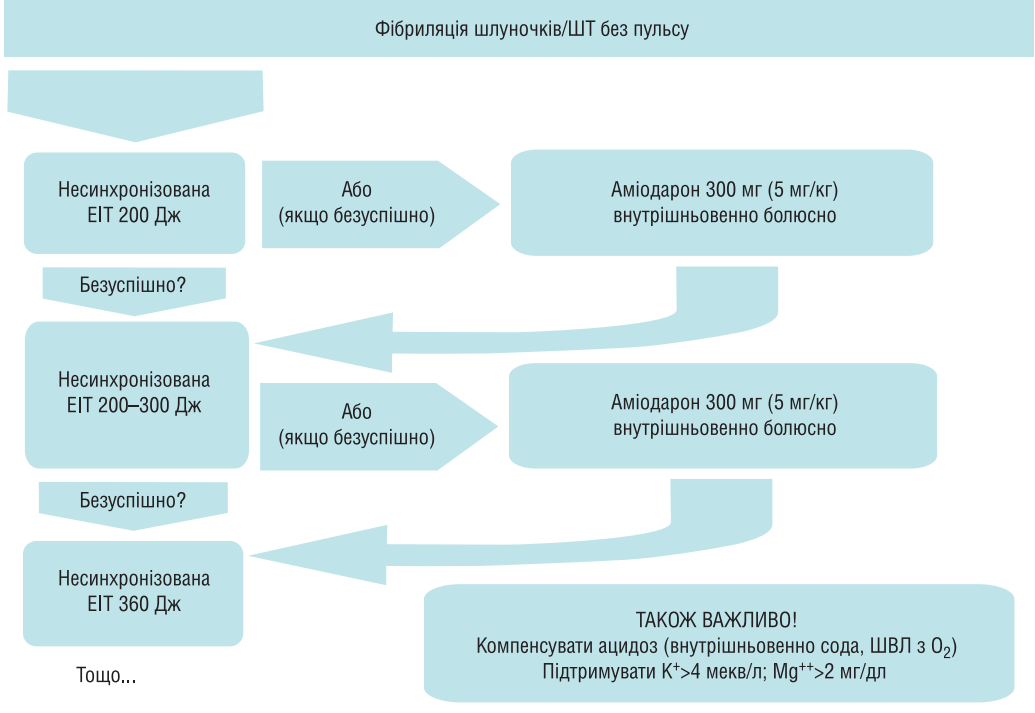


Рис. 1.21. *Алгоритм дій при фібриляції шлуночків та ШТ «без пульсу». ШВЛ — штучна вентиляція легень*

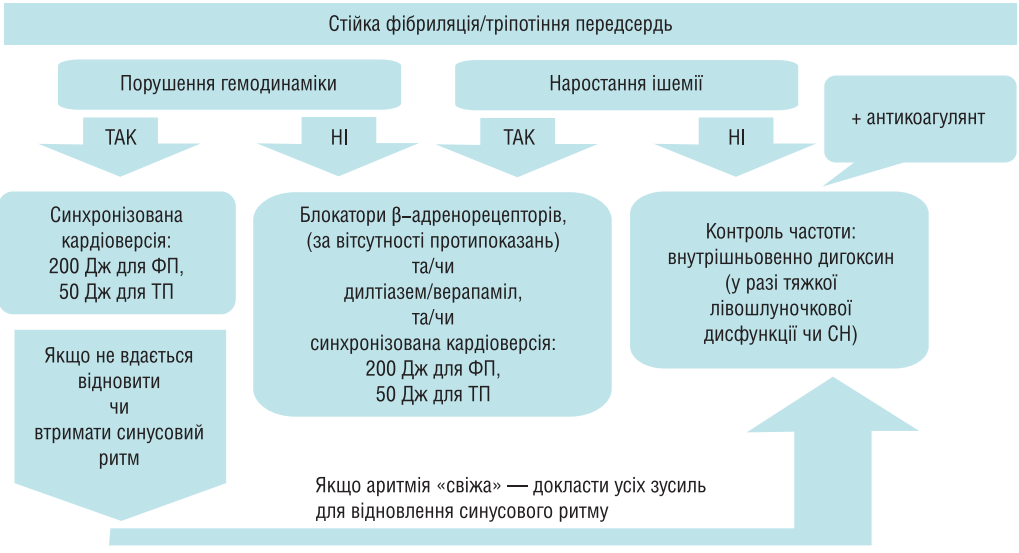
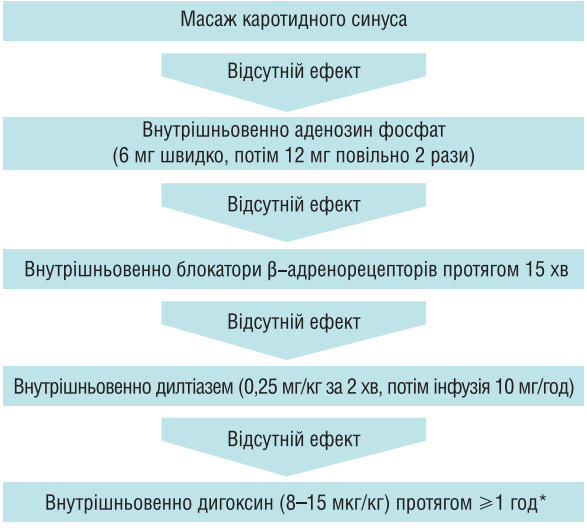


Рис. 1.22. *Алгоритм дій при стійкій фібриляції (ФП) або тріпотінні передсердь (ТП)*

гайне лікування. З метою уповільнення частоти ритму у багатьох пацієнтів ефективні блокатори β-адренорецепторів, але аміодарон може бути більш ефективним для усунення аритмії. Застосування прокаїнаміду чи пропафенону менш прийнятне з огляду на значний кардіодепресивний ефект першого та проаритмогенний ефект другого. Можливе також виконання кардіоверсії. Проте її застосовують лише за необхідності, враховуючи високу частоту рецидивів. У загальному вигляді схему лікування стійкої миготливої аритмії чи тріпотіння передсердь наведено на рис. 1.22.

Інші суправентрикулярні тахікардії діагностують рідко; зазвичай проходять самостійно. Вони можуть також припинятися при масажі каротидного синуса. Ефективними часто виявляються блокатори β-адренорецепторів; не рекомендують застосовувати верапаміл. Якщо виключено тріпотіння передсердь і стан гемодинаміки стабільний, одним із можливих засобів лікування є аденозин; під час введення препарату необхідне моніторування ЕКГ. При поганій переносимості аритмії слід провести кардіоверсію. Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів послідовність дій при пароксизмальній суправентрикулярній тахікардії така (рис. 1.23).



*Необхідно врахувати високий ризик введення дигоксину в ранній період гострого ІМ.

Рис. 1.23. *Фармакотерапія пароксизмальної суправентрикулярної тахікардії за типом re-entry*

Синусова брадикардія і блокади серця

Синусову брадикардію можуть відзначати протягом перших годин захворювання, особливо при ІМ нижньої локалізації чи застосуванні опіоїдів у високих дозах. Її може супроводжувати досить виражена гіпотензія. В цьому разі слід застосувати атропін внутрішньовенно, починаючи з дози 0,3–0,5 мг з повторними введеннями через кожні 5 хв до досягнення загальної дози 1,5–2,0 мг. Якщо при цьому відсутня реакція на введення атропіну, може бути рекомендована тимчасова кардіостимуляція. Слід зазначити, що фармакологічні стимулятори серцевої діяльності (амінофілін) не рекомендовані до застосування в подібній ситуації.

AV-блокада виникає в 14% випадків гострого ІМ з елевацією сегмента *ST*, найчастіше асоціюється з гострим ІМ нижньої локалізації і має про-

гностичне значення для внутрішньогоспітальної летальності. AV-блокада I ступеня не потребує лікування. AV-блокада II ступеня типу I (Мобітц I або Венкебаха) зазвичай рідко викликає негативні гемодинамічні ефекти. При порушеннях гемодинаміки слід спочатку ввести атропін, а за відсутності ефекту — проводити кардіостимуляцію.

AV-блокада II ступеня типу II (Мобітц II) і повна AV-блокада є показаннями для введення стимулюючого електрода, якщо брадикардія викликає гіпотензію чи СН. При тяжких розладах гемодинаміки необхідно розглянути можливість послідовної AV-стимуляції. Розвиток нової блокади ніжки пучка Гіса чи геміблокади зазвичай свідчить про великий інфаркт передньої локалізації. В цьому разі висока ймовірність виникнення повної AV-блокади, а також насосної недостатності. Як профілактичне може бути показане введення тимчасового електроду. Після AV-блокади, дво- або трипучкової блокади, а також електричної кардіоверсії може виникати асистолія. Якщо введено електрод, у цій ситуації необхідно спробувати здійснити кардіостимуляцію. Інший шлях — масаж серця та штучна вентиляція легень, а також трансторакальна кардіостимуляція. За наявності AV-блокади високого ступеня, а також у багатьох випадках дво- чи трипучкової блокади слід установити трансвенозний електрод для кардіостимуляції. У загальному вигляді схему лікування AV-блокади наведено на рис. 1.24.

У відношенні транскутанної стимуляції можна відзначити, що у вітчизняній клінічній практиці цей метод практично не використовують, перевагу віддають профілактичному встановленню трансвенозного електрода зі стимуляцією в режимі «деманд». Деякі кардіологи віддають перевагу підключичному підходу, але його варто уникати на фоні або невдовзі після введення фібринолітиків. У цій ситуації доцільно вибирати альтернативні доступи.

СТАНДАРТНІ ЗАСОБИ ТЕРАПІЇ ТА ПРОФІЛАКТИКИ В ГОСТРІЙ ФАЗІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Ацетилсаліцилова кислота та інші антитромбоцитарні засоби

Переконливі докази ефективності ацетилсаліцилової кислоти одержані в дослідженні ISIS-2. У цьому дослідженні доведено додатковий сприятливий вплив ацетилсаліцилової кислоти на результати лікування стрептокіназою. Існує обмежений ряд протипоказань до застосування ацетилсаліцилової кислоти: її не слід призначати пацієнтам з гіперчутливістю, пептичною виразкою в стадії загострення, патологічними змінами гемограми або тяжкими захворюваннями печінки. Іноді ацетилсаліцилова кислота є пусковим фактором бронхоспазму у пацієнтів з БА. На відміну від фібринолітичної терапії, немає чітких доказів зв'язку між ефективністю ацетилсаліцилової кислоти та періодом від початку симптомів. Незважаючи на це, ацетилсаліцилову кислоту необхідно якомога ра-

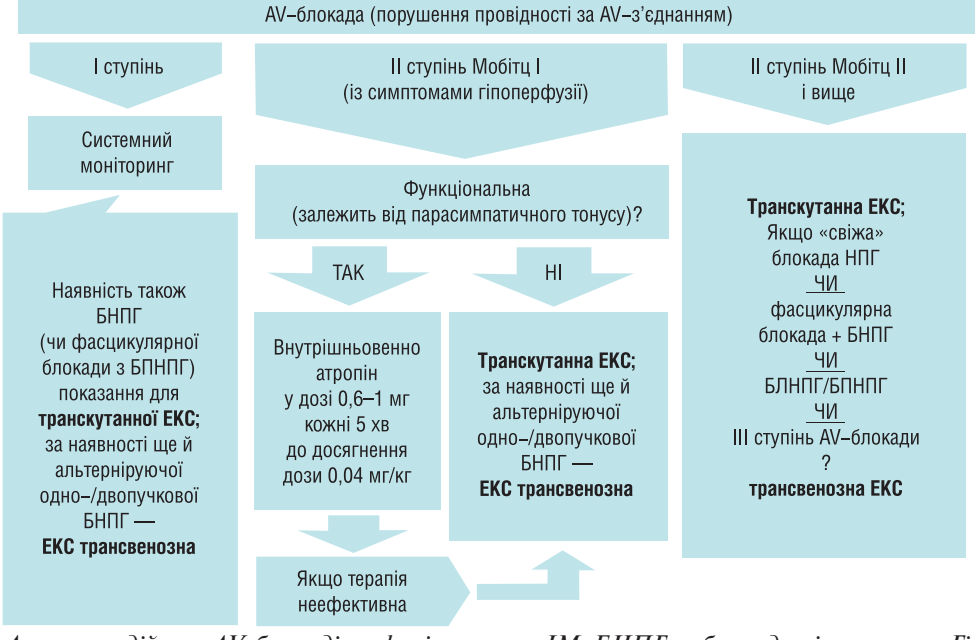
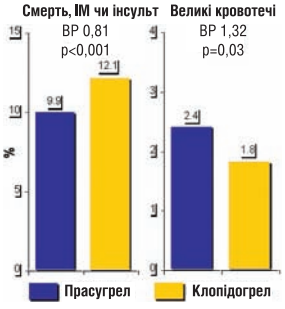


Рис. 1.24. *Алгоритм дій при AV-блокаді на фоні гострого ІМ. БНПГ — блокада ніжок пучка Гіса; БПНПГ — блокада правої ніжки пучка Гіса; БЛНПГ — блокада лівої ніжки пучка Гіса*

ніше призначати всім пацієнтам з гострим ІМ або підозрою на інфаркт. Цей препарат мають одержувати 85–95% пацієнтів з гострим ІМ. Слід пам'ятати про необхідність контролю кількості тромбоцитів і нейтрофільних гранулоцитів. Результати дослідження ESPRIT свідчать про те, що профілактична дія ацетилсаліцилової кислоти може бути посилена комбінацією з ретардною формою дипіридамола, проте для прийняття рішення про доцільність рутинного використання цієї комбінації даних недостатньо. За наявності протипоказань до застосування ацетилсаліцилової кислоти слід розглянути можливість призначення тієнопіридинів, які мають інший механізм дії та позбавлені властивих ацетилсаліциловій кислоті побічних ефектів. Найбільш істотний недолік перших тієнопіридинів (тиклопідин) при застосуванні їх у хворих із гострим ІМ — занадто тривалий період досягнення максимуму їх клінічної ефективності, в той час як ацетилсаліцилова кислота починає діяти з перших хвилин після прийому під язик або внутрішньовенної інфузії. Поява тієнопіридинів нового покоління (клопідогрел, празугрел) з розробкою навантажувальних режимів застосування наблизили швидкість їх клінічного ефекту до такого у ацетилсаліцилової кислоти. Щодо комбінованого застосування ацетилсаліцилової кислоти і тієнопіридинів при гострому коронарному синдромі можна сказати таке: дані проведеного великого рандомізованого дослідження CLARITY TIMI 28 продемонстрували істотне зниження частоти 30-добової комбінованої кінцевої точки (кровоток 0-го або 1-го ступеня за TIMI на контрольній ангіограмі, смерть внаслідок будь-якої причини або розвиток рецидиву ІМ). У дослідженні COMMIT-CCS у 46 тис. пацієнтів з ІМ виявлене зниження частоти смерті, реінфаркту та інсульту на 9% при комбінованій терапії ацетилсаліциловою кислотою і клопідогрелом тривалістю ⩾14 днів. Новий препарат з цієї групи — CS-747 або празугрел у 3 пілотних дослідженнях у здорових добровольців в навантажувальній (60 мг) і підтримувальній (5–20 мг) дозі продемонстрував більш повне (на 58% порівняно із клопідогрелом) і стабільне інгібування агрегації тромбоцитів з нижчою частотою малих кровотеч, ніж широко відомий аналог клопідогрел у навантажувальній/підтримувальній дозі. Ці дані підтверджені у великому дослідженні TRITON TIMI 38 у пацієнтів із ІХС (рис. 1.25).

Дизайн: рандомізоване подвійне сліпе порівняння ефективності празугрелу (n=6813) і клопідогрелу (n=6795) у пацієнтів, які пройшли первинну ангіопластику/стентування з приводу ГКС. Період спостереження становив 14,5 міс.



Результати
- кардіальна смерть, ІМ чи інсульт ↓ в групі празугрелу відзначали достовірно рідше;
- частота гострого тромбозу стента також була нижчою в групі празугрелу (1,1% *vs* 2,4%, ВР 0,48, p<0,001);
- великі кровотечі ↑ частіше зустрічались на фоні прийому празугрелу, ніж у групі клопідогрелу;
- показник клінічної ефективності (кінцеві точки + великі кровотечі) був на користь празугрелу (12,2% *vs* 13,%, ВР 0,87, p=0,004).

ВР — відносний ризик.

Висновки
- У пацієнтів з ГКС , які пройшли первинну ангіопластику/стентування, лікування празугрелом у навантажувальній дозі 60 мг з подальшою підтримувальною дозою 10 мг було асоційоване зі зниженням ризику кардіальної смерті, ІМ чи інсульту порівняно з клопідогрелом.
- Незважаючи на підвищення частоти великих кровотеч, загальний клінічний ефект празугрелу був вищим, ніж у клопідогрелу.

Рис. 1.25. *Результати порівняння терапії празугрелом і клопідогрелом у хворих із гострим коронарним синдромом (ГКС), які пройшли первинну ангіопластику і стентування (адаптовані за TRITON TIMI 38 Study Group, 2007)*

Застосування тієнопіридинів як додаткового до ацетилсаліцилової кислоти препарату виправдано тим фактом, що приблизно у 50% випадків відзначають так звану резистентність до ацетилсаліцилової кислоти, коли прийом ацетилсаліцилової кислоти не викликає селективної блокади метаболізму арахідонової кислоти з оптимізацією співвідношення продукції простагландинів і тромбоксану А2. У такій ситуації блокада АДФ-залежних рецепторів адгезії тромбоцитів тієнопіридинами дуже важлива для зниження схильності до тромбоутворення. Альтернативними щодо похідних тієнопіридинів є такі пероральні препарати, як ривароксабан і субстанція AZD6140, дослідження із застосування яких у хворих із гострим коронарним синдром (TIMI 46 ATLAS, PLATO) ще не завершені.

Ще одна група антитромбоцитарних препаратів — блокатори глікопротеїнових рецепторів IIB/IIIA. На сьогодні декілька інфузійних препаратів цієї групи (абсиксимаб, ептифібатид і тирофібан) є золотим стандартом антитромбоцитарної терапії при проведенні ПКВ чи стентування з метою пригнічення тромбоутворення в зоні дилатації коронарної артерії, що спричинила інфаркт. Відома інформація про позитивний ефект щодо зниження частоти ургентних ПКВ при застосуванні абсиксимабу і половинної дози тенектеплази як модифікації реперфузійної терапії (дослідження ASSENT-3), хоча за показником 1-річної смертності достовірної різниці між цією тактикою і режимом введення

повної дози тенектеплази з додаванням прямого антикоагулянта не було. Крім обов'язкової внутрішньовенної інфузії протягом не менше 1 доби, до негативних рис цих препаратів слід віднести їх високу вартість і збільшення геморагічних ускладнень при їх застосуванні (порівняно з еноксапарин натрієм і нефракціонованим гепарином).

Антиаритмічні засоби

Хоча показано здатність лідокаїну знижувати частоту виникнення фібриляції шлуночків в гострій фазі ІМ, цей препарат істотно підвищує ризик асистолії. Результати метааналізу 14 досліджень виявили недостовірне підвищення летальності у пацієнтів, які одержували лідокаїн, порівняно з плацебо. Рутинне профілактичне застосування цього препарату не виправдане.

Як видно на рис. 1.26, в результаті проведеного метааналізу досліджень ефекту застосування антиаритмічної терапії у пацієнтів у різний період після перенесеного гострого ІМ єдиними препаратами, що знижують ризик аритмічних подій, виявилися блокатори β-адренорецепторів і аміодарон, причому ефективність останнього дещо перевищувала таку для блокаторів β-адренорецепторів.

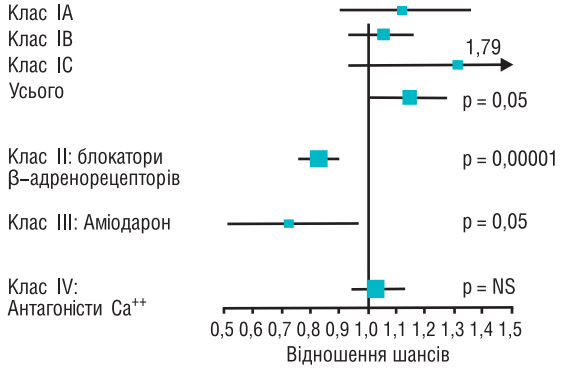


Рис. 1.26. *Порівняльна характеристика ефективності застосування різних класів антиаритмічних препаратів у хворих з гострим ІМ*

Найбільш імовірним поясненням такої ефективності представника третьої групи антиаритмічних препаратів порівняно з препаратами першої групи є особливість його механізму дії. На відміну від препаратів першої групи, аміодарон призводить до подовження реполяризації, перш за все в неуражених ішемією ділянках міокарда. З огляду на те, що в ішемізованій периінфарктній зоні реполяризація подовжується в силу дисфункції іонних каналів (переважно повільних калієвих), при застосуванні аміодарону різниця в тривалості реполяризації між «здоровим» та ішемізованим міокардом нівелюється. Отже, зникають передумови для розвитку шлуночкових тахіаритмій за типом re-entry. У спеціально проведеному субаналізі дослідження CAMIAT встановлено (рис. 1.27), що ефективність комбінації аміодарону і блокатора β-адренорецепторів перевершує таку для кожного з цих препаратів окремо, причому якщо вихідна ЧСС у пацієнта становила >70 уд./хв, то відзначали додаткове підвищення ефективності комбінованого застосування цих препаратів, що дозволяє рекомендувати таку комбінацію для лікування пацієнтів після гострого ІМ з факторами ризику раптової смерті (особливо з підвищенням ЧСС у спокої >70 уд./хв).

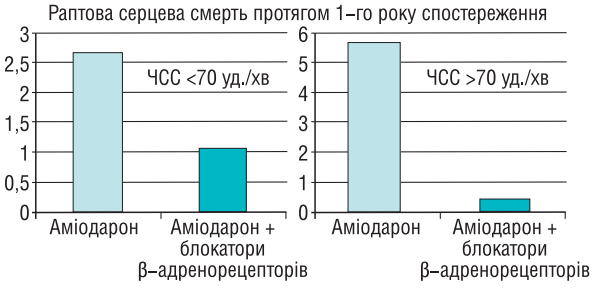


Рис. 1.27. *Застосування аміодарону і блокаторів β-адренорецепторів у хворих, які перенесли ІМ*

Одним із можливих пояснень цього факту може бути гіпотеза, відповідно до якої антиаритміки третьої групи мають таку властивість, як зворотна частотна залежність (reverse rate dependency). Суть цього феномену полягає в тому, що ступінь подовження реполяризації при використанні цих препаратів тим менший, чим вища ЧСС у певній точці (для аміодарону ця точка перебуває між 70 і 80 уд./хв, тоді як для інших антиаритміків третьої групи вона, імовірно, ще нижча), тому при тахікардії медикаментозне подовження інтервалу $Q–T$ у неуражених зонах серцевого м'яза перестає компенсувати електрофізіологічні порушення в периінфарктній зоні. Підтвердженням цієї гіпотези можуть також служити результати досліджень EMIAT (за наявності вихідного рівня ЧСС >84 уд./хв частота аритмічних подій на фоні лікування аміодароном становила 54%, тоді як у групі хворих із ЧСС <63 уд./хв аритмія виникала лише у 17% випадків) і ECMA (якщо в ході лікування аміодароном не вдавалося досягти ЧСС <80, аритмія виникала у 59% випадків, тоді як уповільнення ритму серця до ⩽63 уд./хв асоціювалося з розвитком аритмії всього лише у 12% випадків). Таким чином, можна припустити, що застосування на доповнення до аміодарону блокаторів β-адре-

норецепторів сприяє зниженню ЧСС, «виводячи» аміодарон у зону його найвищої ефективності, що й зумовлює додатковий ефект такої комбінації. До негативних якостей аміодарону можна віднести відносно високий відсоток таких побічних явищ, як пневмосклероз, фотосенсибілізація, дисфункція щитовидної залози при його тривалому застосуванні. Ефективність недавно розробленої модифікації аміодарону, позбавленої атома йоду і багатьох його побічних ефектів, — дронедарону — у хворих після гострого ІМ поки не доведена.

Блокатори β-адренорецепторів

У гострій фазі ІМ проведено чимало досліджень щодо застосування блокаторів β-адренорецепторів з урахуванням здатності цих препаратів продовжувати діастолу, поліпшувати перфузію міокарда, особливо субендокарда, обмежувати зону некрозу, знижувати частоту фатальних аритмій, послабляти біль і знижувати частоту інших ускладнень, особливо у хворих без супутньої ТЛТ. Також серед ефектів блокаторів β-адренорецепторів — доведене зменшення кількості реінфарктів після ТЛТ і зниження ранньої летальності. За даними сукупного аналізу 28 досліджень внутрішньовенне застосування блокаторів β-адренорецепторів забезпечує абсолютне зниження летальності через 7 днів з 4,3% до 3,7%, або 6 врятованих життів на 1000 пацієнтів, які лікувалися. Ці дослідження здійснювалися до впровадження фібринолітичних засобів або первинної ПКВ. У проведених рандомізованих дослідженнях, в яких здійснювали внутрішньовенну блокаду β-адренорецепторів на фоні застосування фібринолітиків, кількість подій була занадто малою для того, щоб зробити певні висновки. Ретроспективний аналіз застосування атенололу в дослідженні GUSTO-I (1996) і систематичний огляд не свідчать на користь рутинного раннього внутрішньовенного застосування блокаторів β-адренорецепторів. Проте тривале їх застосування в постінфарктний період має певні переваги (рис. 1.28, 1.29).

Призначення внутрішньовенних блокаторів β-адренорецепторів особливо показане при тахікардії (за відсутності СН), відносній гіпертензії або коли біль не проходить після введення опіоїдів. Всі хворі без протипоказань мають одержувати перорально блокатори β-адренорецепторів, проте, спочатку доцільно оцінити відповідь пацієнта на цю форму терапії шляхом застосування препарату короткої дії (рис. 1.30).

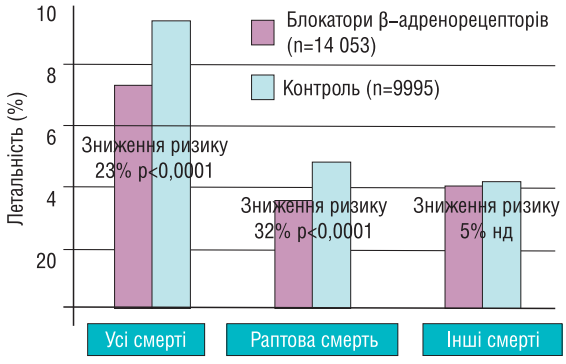


Рис. 1.28. *Зниження кардільної смертності при застосуванні блокаторів β-адренорецепторів в постінфарктний період*

- 82 рандомізованих досліджень
- 5477 з 54 234 хворих (10,1%) померли
- 23% зниження ризику смерті виявлено у довгострокових дослідженнях (6–48 міс)
- Зниження смертності у короткострокових дослідженнях (до 6 тиж від появи болю) становило 4%
- В довгострокових дослідженнях кількість хворих, які потребують лікування для врятування одного життя становила 42

Freemantle et al. (1999) BMJ, 318: 1730–1737.

Рис. 1.29. *Метааналіз досліджень щодо застосування блокаторів β-адренорецепторів при гострому ІМ*

Дослідження	Плацебо	Блокатор β-адренорецепторів
MIAMI (n=5778)	3,2	2,7
ISIS–1 (n=16 105)	4,6	3,9*
Сумарний аналіз	4,3	3,7*

*p<0,05

Рис. 1.30. *Ефективність раннього внутрішньовенного застосування блокаторів β-адренорецепторів при гострому ІМ (7-денна летальність, %)*

Доцільність раннього (на 3-ю–21-у добу гострого ІМ) застосування блокаторів β-адренорецепторів підтверджена у дослідженнях із використанням багатьох блокаторів β-адренорецепторів, зокрема пропранололу і карведилолу.

Слід зазначити, що серед препаратів, інгібуючих хронотропну функцію серця, з'явився новий клас — інгібітори автоматизму клітин — водіїв ритму синусного вузла (представник класу препарат івабрадин). Цей препарат сповільнює частоту генерації імпульсів клітинами синусного вузла шляхом впливу на мембранні I_f-канали, але не впливаючи при цьому на адренергічні рецептори серця і судин. Таким чином, терапія цим препаратом зумовлює контрольований ізольований негативний хронотропний ефект. Нещодавно закінчено рандомізоване клінічне дослідження BEAUTYFUL щодо застосування івабрадину як ад'ювантної те-

рапії у хворих із стабільною ІХС і дисфункцією ЛШ, яке показало, що терапія івабрадином знижує ризик розвитку фатального та нефатального інфаркту у цих пацієнтів на 36% (p<0,001). Проте дані масштабних досліджень по застосуванню цього препарату у хворих з гострим коронарним синдромом поки відсутні. Протягом тривалого часу обговорювали питання доцільності застосування блокаторів β-адренорецепторів при проведенні реваскуляризації. За даними останніх досліджень поліпшення перебігу гострого ІМ при застосуванні блокаторів β-адренорецепторів пов'язане з більшим спектром ефектів цього класу препаратів (рис. 1.31).

Дослідження TIMI II-B: негайне чи відстрочене застосування метопрололу при гострому ІМ з тромболізисом

- Ціль — порівняти ефекти негайного застосування внутрішньовенно метопрололу (p=720) і відстроченної (з 6–го дня) блокади β–адренорецепторів (n=714) у пацієнтів, які отримували альтеплазу
- Лікування: внутрішньовенно метопролол — 3 дози по 5 мг внутрішньовенно, згодом 50 мг 2 рази на добу, далі 100 мг 2 рази на добу
- Реінфаркт і рецидиви ішемії відзначали рідше при ранньому застосуванні метопрололу
- Якщо лікування почали протягом 2 год після початку симптому, відзначали достовірне зменшення кількості випадків смерті та реінфаркту

Рис. 1.31. *Вплив часу призначення блокаторів β-адренорецепторів у хворих з гострим ІМ*

Нітрати

Метааналіз 10 досліджень із раннім внутрішньовенним введенням нітратів, виконаним у 2041 пацієнта, виявив достовірне зниження летальності приблизно на ⅓. Аналіз результатів GISSI-3 у 19 394 хворих із гострим ІМ свідчить, що ефективність комбінації нітратів та інгібіторів АПФ щодо зниження смертності та ішемічних ускладнень перевершує таку для кожного з цих препаратів окремо (рис. 1.32).

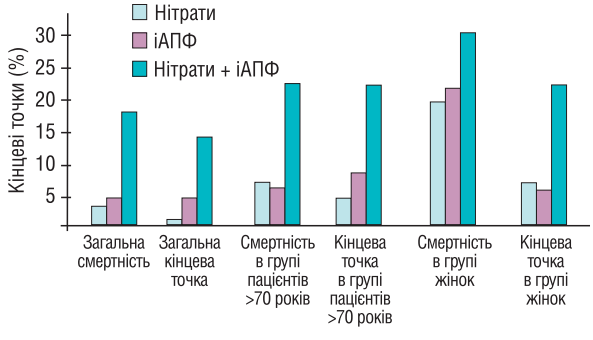


Рис. 1.32. *Зниження кардіальної летальності при сумісному застосуванні нітратів та інгібіторів АПФ у хворих з гострим ІМ*

При рутинному застосуванні нітратів не відзначали достовірного зниження летальності. У дослідженні ISIS-4 пероральний ізосорбіду мононітрат призначали з початку захворювання протягом 1 міс, докази ефективності препарату не отримані. У дослідженні ESPRIM (1994) також не доведена користь застосування молсидоміну, донора NO. Отже, внутрішньовенне застосування нітратів показане за наявності больового синдрому, гострої СН, в окремих випадках — для корекції АГ. Доведено, що внутрішньовенне введення нітратів може сприяти обмеженню зони некрозу (рис. 1.33).

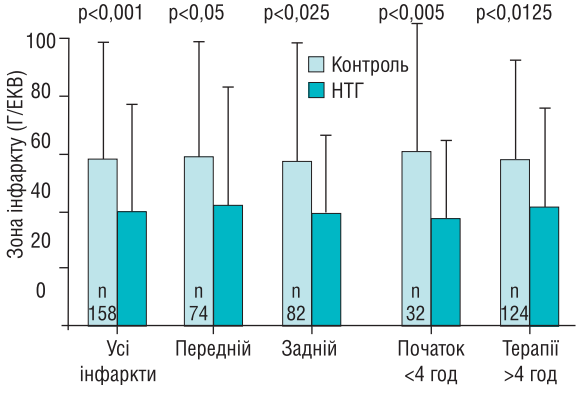


Рис. 1.33. *Ефект внутрішньовенної інфузії нітрогліцерину (НТГ) щодо обмеження зони некрозу у хворих із гострим ІМ*

Застосування форм нітратів внутрішньовенно дозволяє запобігати дилатації порожнини ЛШ, розвитку ішемічних ускладнень інфаркту та знижувати внутрішньогоспітальну летальність (рис. 1.34).

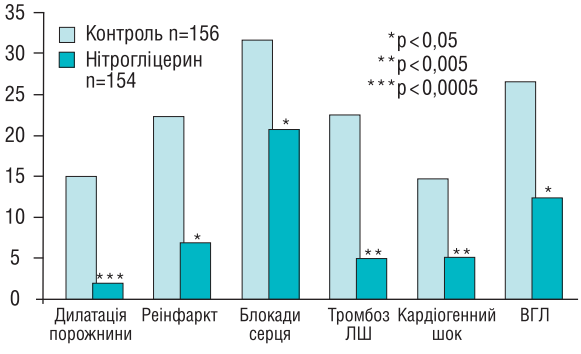


Рис. 1.34. *Ефекти внутрішньовенної інфузії нітрогліцерину у хворих з гострим ІМ. ВГЛ — внутрішньогоспітальна летальність*

Таким чином, пероральні нітрати слід призначати хворим для лікування і профілактики дисфункції ЛШ у поєднанні з інгібіторами АПФ. Крім того, є дані, що свідчать про те, що нітрогліцерин здатний пригнічувати адгезію і агрегацію тромбоцитів.

Аденозин

На сьогодні відсутні дані щодо вираженого позитивного ефекту аденозину на клінічний перебіг гострого ІМ. У рандомізованих дослідженнях AMISTAD і AMISTAD II отримані дані, що свідчать про зменшення розміру інфаркту (за даними позитронно-емісійної томографії) у хворих із гострим ІМ, які в гострий період захворювання одержували терапію аденозином. Достовірної інформації про вплив такої терапії на прогноз дослідники не одержали внаслідок недостатньої кількості пацієнтів. Проте одержану в дослідженні ATTACC тенденцію до зниження кардіоваскулярної смертності протягом 1 року у хворих із гострим ІМ передньої локалізації після призначення аденозину у вигляді інфузії (10 мкг/кг/хв протягом 6 год в перші години гострого ІМ) необхідно підтвердити проведенням рандомізованих досліджень із залученням більшої кількості хворих для з'ясування питання щодо можливості рутинного використання аденозину як ад'ювантної терапії при гострому ІМ передньої локалізації.

Антагоністи кальцію

Метааналіз досліджень із застосуванням антагоністів кальцію при гострому ІМ виявив негативну тенденцію щодо їх впливу на коротко- і довгостроковий прогноз. Тому для використання антагоністів кальцію (особливо короткої дії) з профілактичною метою в гострій фазі ІМ немає підстав.

Інгібітори АПФ

Встановлено, що інгібітори АПФ слід призначати пацієнтам зі зниженою ФВ або проявами СН в ранній фазі захворювання. У дослідженнях GISSI-3, ISIS-4, FAMIS застосування інгібіторів АПФ з 1-го дня захворювання незначно, але вірогідно знижувало летальність протягом наступних 4–6 тиж. Втім, у дослідженні CONSENSUS II сприятливого впливу еналаприлату на перебіг гострого ІМ не виявлено. Очевидно, це зумовлено або випадковими факторами, або раннім введенням препарату внутрішньовенно у високій дозі, що призводить до артеріальної гіпотензії.

Результати систематичного аналізу досліджень ефективності інгібіторів АПФ в ранній період ІМ свідчать про безпеку і хорошу переносимость цих препаратів у помірних дозах (табл. 1.14). Їх прийом асоціюють із незначним, але достовірним зниженням летальності після 30 днів від початку захворювання, причому в основному сприятливий ефект досягають протягом 1-го тижня. На сьогодні існує одностайна згода щодо початку застосування інгібіторів АПФ в гострий період ІМ у хворих із дисфункцією ЛШ, наявністю СН, цукрового діабету, АГ, з передньою локалізацією інфаркту, за відсутності протипоказань.

У багатоцентрових дослідженнях (SAVE, AIRE, TRACE, SMILE, CCS-1, CATS, ISIS-4, GISSI-3) відзначене зниження летальності в госпітальний період гострого ІМ і підвищення виживаності у віддалений термін захворювання. Інгібітори АПФ застосовують з метою профілактики ремоделювання ЛШ, розвитку та прогресування СН.

Проте, незважаючи на численні дослідження, присвячені застосуванню препаратів цієї групи у хворих із гострим ІМ, на сьогодні залишається відкритим питання про доцільність застосування інгібіторів АПФ в перші години розвитку ІМ, оскільки у більшості великих досліджень оцінювали ефективність призначення інгібіторів АПФ у період 24–72 год від початку розвитку захворювання (рис. 1.35). Слід врахувати той факт, що в перші години захворювання ці препарати можуть викликати гіпотензію з можливим збільшенням порушення коронарної перфузії.

Каптоприл — один із перших препаратів, розроблених для модифікації активності РААС. Історично роль даного каскаду складається у швидких

Таблиця 1.14

Дозування інгібіторів АПФ після ІМ в контрольованих дослідженнях

Дослідження, препарат	Початкова доза	Цільова доза
CONSENSUS II, еналаприл	Еналаприлат 1 мг в/в, далі 2–5 мг 2 рази на добу із збільшенням до 20 мг при хорошій переносимості	До 20 мг
GISSI-3, лізиноприл	5 мг	До 10 мг
ISIS-4, каптоприл	6,25 мг; через 2 год — 12,5 мг, через 10–12 год — 25 мг	До 50 мг 2 рази на добу
CHINESE, каптоприл	6,25 мг; через 2 год — 12,5 мг	До 12,5 мг 3 рази на добу
SMILE, зофеноприл	7,5 мг; повторно через 12 год, при хорошій переносимості — подвоєння дози	До 30 мг 2 рази на добу
AIRE, раміприл	2,5 мг 2 рази на добу, збільшення до 5 мг 2 рази на добу	До 5 мг 2 рази на добу
SAVE, каптоприл	6,25 мг; при хорошій переносимості — до 25 мг 3 рази на добу	До 50 мг 3 рази на добу
TRACE, трандолаприл	0,5 мг	До 4 мг

адаптивних реакціях, що регулює взаємини між серцево-судинною системою і життєво важливими органами при раптових стресах та ураженнях. Однак при хронічній стимуляції РААС відбуваються тривалі й малооборотні розлади її регуляції. Причому оскільки «розбалансуванню» піддаються як ендокринна (внутрішньосудинна), так і тканинні РААС, відповідно і наслідки цих порушень можуть бути досить різноманітні. До таких наслідків можна віднести стійке підвищення периферичного судинного опору, фіброз і гіпертрофію міокарда, порушення функції ендотелію і зниження фібринолітичних властивостей крові.

Спостереження протягом 5 років >100 тис. хворих з гострим ІМ, рандомізованих у дослідженнях щодо застосування інгібіторів АПФ

4 дослідження щодо раннього застосування:		**5 досліджень щодо пізнього застосування:**	
CONSENSUS–2	6090	SAVE	2231
GISSI–3	19 394	AIRE	1986
ISIS–4	58 050	TRACE	1749
CCS–1	14 962	SOLVD–P*	3382
Усього	*98 496*	SOLVD–T*	1687
		Усього	*11 035*

Загальна кількість: 109 531 хворий
**Хворі з перенесеним раніше гострим ІМ.*

Рис. 1.35. *Застосування інгібіторів АПФ у хворих з гострим ІМ*

Терапевтичні завдання, які можна ставити перед інгібіторами АПФ у найгострішій фазі ІМ, стосуються впливу на функцію ендотелію, фібринолітичний баланс, а також на стан тромбоцитарної ланки гемостазу. З урахуванням вищезазначених механізмів регуляції судинного тонусу, тромбоутворення і аутогенного фібринолізу швидка блокада ендокринної РААС у найгострішій фазі ІМ, що перешкоджає руйнуванню брадикініну, здатна не лише викликати брадикінін-опосередковану вазодилатацію коронарних артерій, але й полегшити лізис тромбу, який спричинив цей інфаркт, а також сприяти запобіганню ранньої тромботичної реоклюзії коронарної судини, включаючи реперфузійні мікросудинні тромбоемболічні ускладнення. Результати дослідження HEART дали клінічне підтвердження цій гіпотезі. Зокрема, раміприл, застосований у перші 24 год гострого ІМ, привів до істотного ($p<0,02$) зниження активності PAI-1 до кінця 2-го тижня інфаркту. Зауважимо, що як у цьому дослідженні, так і у дослідженнях із лізиноприлом у хворих з АГ і у пацієнтів похилого віку цей ефект інгібіторів АПФ не був пов'язаний з їх гіпотензивною дією. Дослідження ефекту інгібування АПФ за допомогою інфузії еналаприлату (5 мкг/хв) на вазодилатацію і фібринолітичний баланс плазми крові проведений Pretorius і співавторами. У цій роботі виявлене значне підвищення концентрації tPA у плазмі крові на фоні інфузії еналаприлату. Еналаприлат потенціював ефекти екзогенного брадикініну як на вазодилатацію, так і на підвищення концентрації tPA. Характерно, що в дослідженні вивчений також вплив специфічної блокади брадикінінових рецепторів препаратом HOE 140 на вищезазначені ефекти брадикініну. В результаті отримане блокування ефектів як ендогенного, так і екзогенного брадикініну на вазодилатацію та фібринолітичний баланс плазми крові, причому навіть терапія еналаприлатом не приводила до змін фібринолітичного балансу і вазодилатації.

З приводу лабораторної верифікації ефекту інгібіторів АПФ на фібриноліз стверджується, що описаний вплив на концентрацію tPA і PAI-1 відзначено для різних інгібіторів АПФ, що дає підстави припускати наявність «класового» ефекту інгібіторів АПФ на фібриноліз. У зазначеному аспекті каптоприл — найбільш швидкодіючий інгібітор АПФ, водорозчинність якого зумовлює більш активний його блокуючий вплив саме на внутрішньосудинну РААС. Крім того, за частотою клінічних проявів підвищеного рівня брадикініну в крові («брадикініновий» кашель, гіпотензія) каптоприл має переваги практично над всіма відомими представниками цього класу препаратів.

Щодо додаткових позитивних механізмів блокади АПФ у найгострішій фазі ІМ за допомогою каптоприлу також відзначають таке: препарат є одним з небагатьох інгібіторів АПФ, що містять вільну SH-групу. Загальновідомий факт, що довгостроковий вазодилатуючий ефект екзогенних нітратів забезпечується їх перетворенням у тривало живучі донори NO-S-нітрозотіоли, стійкі до оксидантної інактивації супероксид-аніоном. Виснаження у плазмі крові молекул, що містять вакантні тіолові (SH) групи (L-аргінін, метіонін), призводить до розвитку так званої толерантності до нітратів I типу і, як наслідок цього, до зниження їх вазодилативного і антиангінального ефектів. При цьому толерантність розвивається як до екзогенного, так і до ендогенного NO, тому що механізми накопичення і трансформації нітрозотіолов відбуваються за однаковим біохімічним каскадом. Зниження рівня вільного NO в плазмі крові відбувається шляхом перетворення його супероксид-аніоном у неактивний пероксинітрит. У цьому разі каптоприл виявляє подвійну дію: по-перше, може виступати у ролі донатора сульфгідрильних груп і стимулювати не лише

брадикінін-опосередковану, але й нітрат-опосередковану вазодилатацію. Крім того, каптоприл блокує опосередковану ангіотензином II активацію мембранної NAD(P)H оксидази і, отже, знижує продукцію супероксид-аніона. Таким чином, стимулюючи підвищення у крові рівня NO шляхом підвищення його продукції та зниження його інактивації, каптоприл тим самим потенціює і інші короткочасні системні ефекти NO — інгібування АДФ-залежної адгезії та агрегації тромбоцитів, інгібування адгезії тромбоцитів до ендотелію шляхом блокади дегрануляції тромбоцитів. Це положення підтверджене при вивченні ефектів каптоприлу на агрегацію та адгезію тромбоцитів у ранній постінфарктний період.

Ще один можливий механізм позитивного впливу блокади АПФ на перебіг найгострішої фази ІМ полягає в наступному. Як мембранна кініназа II, АПФ каталізує деградацію багатьох макромолекул, до яких, зокрема, відносять енкефаліни та бета-нео-ендорфін. Запобіганням розпаду цих речовин також частково можна пояснити одержане в деяких дослідженнях зниження частоти рецидивного чи пролонгованого ангінозного статусу в гострій фазі ІМ на фоні лікування каптоприлом.

Група інгібіторів АПФ неоднорідна, складається з препаратів ліпофільних і гідрофільних, з наявністю сульфгідрильних груп короткої і тривалої дії. Застосування більшості інгібіторів АПФ довело їх клінічну ефективність при гострому ІМ порівняно з плацебо. Проте повномасштабного порівняння ефективності різних інгібіторів АПФ дотепер не проводили. Результати проведеного дослідження (SMILE-2) прямого порівняння лізиноприлу і нового представника ліпофільних інгібіторів АПФ — зофеноприлу свідчать про порівнянну ефективність обох препаратів у запобіганні кардіальних подій у постінфарктний період. Це ще раз доводить, що дані метааналізів, у яких порівнюють ефективність різних інгібіторів АПФ у різних дослідженнях (і у різних категорій пацієнтів), не можуть замінити інформації, що одержують при прямому порівнянні цих препаратів в одному дослідженні.

Блокатори рецепторів ангіотензину II першого типу

Результати численних досліджень щодо застосування інгібіторів АПФ при гострому ІМ показали достовірне зниження летальності в госпітальний період ІМ і підвищення виживаності у віддалений період захворювання. Проте, незважаючи на високу ефективність інгібіторів АПФ при гострому ІМ, на сьогодні систематизовані дані про можливі обмеження при застосуванні цієї групи препаратів. При цьому відзначені виражений сухий кашель (брадикініновий ефект), гіпотензія, що потребують відміни препарату. У більшості представників класу інгібіторів АПФ виявлений феномен зниження ефективності дії препарату.

Зниження ефективності інгібіторів АПФ спричиняє активація АПФ-незалежного шляху трансформації AI в AII через хімази, CAGE (chymostatin — sensitive angiotensin II — generating enzyme), катепсин G. Утворення AII можливе безпосередньо з ангіотензиногену, в обхід стадії утворення AI (тканинний активатор плазміногена, катепсин G, тонін). Блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) першого типу, дія яких не залежить від шляху перетворення ангіотензину II, блокуючи його ефекти на рівні рецепторів, однаково впливають на системні й тканинні ефекти.

Ряд дослідників оцінювали ефективність блокаторів рецепторів ангіотензину II при гострому ІМ. У пілотних дослідженнях блокатори рецепторів ангіотензину II визначені як препарати, що не поступаються перед інгібіторами АПФ. Разом з тим за результатами дослідження OPTIMAAL (The Optimal Therapy in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan), що оцінювало ефективність застосування лозартану порівняно з каптоприлом, не виявлені переваги блокаторів рецепторів ангіотензину II перед інгібіторами АПФ. На сьогодні проведене інше багатоцентрове дослідження VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT), у якому для лікування 14 500 хворих з високим ступенем ризику після перенесеного гострого ІМ застосовували вальзартан, каптоприл та їх комбінацію. У цьому дослідженні доведена однакова ефективність вальзартану і каптоприлу за відсутності додаткового ефекту комбінованого застосування цих груп препаратів. Суперечливість результатів досліджень як при гострому ІМ, так і при СН лише підтримує інтерес до вивчення ефективності інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II, а також їх комбінацій. Крім того, немає переконливих доказів щодо однакової ефективності всіх представників класу блокаторів рецепторів ангіотензину II у хворих із гострим ІМ. Показанням до призначення блокаторів рецепторів ангіотензину II залишається непереносимість інгібіторів АПФ.

Незважаючи на те що в багатьох проведених раніше дослідженнях як при СН, так і при гострому ІМ не отримано даних про перевагу бло-

каторів рецепторів ангіотензину II над інгібіторами АПФ, вивчення в цій галузі не припинені.

Результати останніх досліджень у нормотоніків і пацієнтів з метаболічним синдромом свідчать, що антагоністи рецепторів ангіотензину II першого типу, що викликають підвищення у крові його концентрації за механізмом зворотного зв'язку, щодо описаних функцій ендотелію проявляють ефект, відмінний від ефекту інгібіторів АПФ. Антагоністи рецепторів ангіотензину II першого типу знижують рівень активності tPA, знижуючи при цьому рівень PAI-1 значно менше, ніж інгібітори АПФ, причому для цих препаратів визначається нівелювання ефекту на рівень PAI-1 при тривалому застосуванні. Більше того, деякі дослідники відзначають відсутність впливу антагоністів рецепторів ангіотензину II першого типу на рівень PAI-1 або навіть деяке підвищення рівня PAI-1 у відповідь на блокаду ангіотензинових рецепторів першого типу. Одним із можливих пояснень того, що за даними більшості досліджень блокада цих рецепторів не призводить до значного підвищення рівня PAI-1, є неоднозначність впливу ангіотензину II на рівень антифібринолітичного агента. Крім вищеописаної прямої стимуляції ендотеліальної продукції PAI-1, ангіотензин II стимулює також ангіотензинові рецептори другого типу, що призводить до опосередкованого збільшення продукції брадикініну та NO. Дослідження Bouchie і співавторів показало, що NO поряд із натрійуретичними факторами блокує експресію PAI-1 в ендотелії. Проте, зважаючи на результати вищенаведених досліджень, можна зробити висновок, що позитивний ефект стимуляції ангіотензином II рецепторів другого типу частково нівелюється його опосередкованою блокувальною дією на фібриноліз.

Магній

Результати метааналізу досліджень ефективності препаратів магнію при гострому ІМ дозволили зробити висновок про вірогідність їх ефекту. Проте проведене пізніше дослідження ISIS-4 не підтвердило цього, хоча існували відмінності щодо недостатньої дози магнію в цьому дослідженні. Нещодавно опубліковані результати великого дослідження MAGIC підтвердили відсутність позитивного впливу рутинного призначення солей магнію хворим із гострим ІМ, хоча внутрішньовенне введення солей магнію може бути застосоване у хворих із подовженням інтервалу $Q–T$ і наявністю поліморфних шлуночкових тахікардій. Солі магнію протипоказані при серцевих блокадах або погіршенні функціонування нирок.

Препарати з мембранопротекторними властивостями

Різні патологічні процеси, що розвиваються в серці при ішемії і реперфузії (як в умовах експерименту, так і у пацієнтів із нестабільною стенокардією або гострим ІМ), беруть участь в ураженні мембранних структур кардіоміоцитів. Серед них принципове значення мають збільшення утворення вільних радикалів, перекисне окислення ліпідів, кальцієве перевантаження, запалення, ацидоз, пригнічення антиоксидантної системи організму. Ці процеси не є взаємовиключаючими і діють синергично, доповнюючи один одного. Головна мета заходів, спрямованих на захист мембранних систем кардіоміоцитів, — знизити ступінь їх ураження, перешкоджаючи переходу оборотних змін у необоротні. На цій концепції базується використання мембранопротекторів.

Мембранопротектори впливають на міокард, що сприяє обмеженню ішемічного і реперфузійного ураження. За переважаючим впливом на одну із ланок патологічного процесу препарати можна умовно розподілити на кілька груп, а саме ті, які:

1) інактивують вільні радикали і процеси перекисного окиснення ліпідів (природні та синтетичні антиоксиданти);

2) знижують утворення прооксидантних факторів шляхом впливу на джерела їх утворення (блокатори β-адренорецепторів, інгібітори ліпоксигеназ);

3) оптимізують метаболічні процеси кардіоміоцитів (убіхинон, триметазидин);

4) стабілізують мембрани кардіоміоцитів (екзогенний фосфокреатин, фосфатидилхолін, прогестерон, глюкокортикоїди);

5) підвищують активність і потужність антиоксидантних ферментів (силімарин, селеніт натрію, препарати супероксиддисмутази).

Триметазидин

За останні роки отримані дані про ефективність застосування триметазидину, який має пряму захисну дію на клітину без впливу на гемодинаміку. В терапевтичних концентраціях триметазидин прискорює відновлення енергетичних запасів клітини ізольованого серця щура під час реперфузії, сприяє збереженню нормального рівня АТФ. Захисна дія триметазидину на функцію

мітохондрій доведена в дослідах на ізольованому перфузованому серці щура в умовах ішемії і реперфузії. Препарат зменшував викликане кальцієвим перевантаженням пригнічення окисного фосфорилювання АДФ шляхом впливу гідролітичних форм мітохондріальної АТФази, інгібуючи рух іонів водню через мембрану мітохондрій.

Механізм дії триметазидину полягає в інгібуванні ферменту β-окиснення жирних кислот — 3-кетоацил-КоА-тіолази, що полегшує процес аеробного окиснення глюкози та забезпечує краще використання залишкового кисню ішемізованою клітиною. Триметазидин сприяє внутрішньоклітинній підтримці синтезу АТФ, поліпшенню обміну фосфоліпідів клітинних мембран, зменшенню тканинного ацидозу, попередженню кальцієвого перевантаження та підтримці скоротної функції міокарда. Це відображено в результатах експериментальних і клінічних досліджень при гострій ішемії та реперфузії міокарда. У дослідах *in vitro* триметазидин інгібував агрегацію тромбоцитів, стимульовану тромбіном, колагеном, арахідоновою кислотою, кальцієвим іонофором і АДФ, а в дослідах *in vivo* перешкоджав росту внутрішньокоронарного тромбоцитарного тромбу. Встановлено, що триметазидин змінює плинність зовнішнього шару плазматичної мембрани тромбоцитів та еритроцитів людини. Крім того, виявлене зменшення інфільтрації нейтрофільними гранулоцитами зони ризику при введенні триметазидину за 30 хв до лігування коронарної артерії, що сприяє обмеженню остаточної зони некрозу. Цей механізм частково пояснює зменшення розміру зони некрозу при експериментальній регіональній ішемії міокарда під впливом триметазидину. В експериментальних дослідженнях на серці кролика відзначене значне зменшення виходу КФК із кардіоміоцитів та обмеження розмірів ІМ, переважно за рахунок впливу на «зону ризику». На ізольованому серці щура додавання до перфузійного розчину триметазидину приводило до зменшення дисфункції ЛШ і поліпшення постішемічного відновлення скоротної здатності міокарда, дозволяло попередити порушення електрофізіологічних властивостей кардіоміоцитів, викликаних ішемією.

Вищенаведені результати експериментальних досліджень підтверджують теоретичні обґрунтування необхідності застосування триметазидину в клінічній практиці. Проводили широке дослідження препарату при призначенні пацієнтам із хронічною ІХС (рекомендований Європейським товариством кардіологів). При проведенні ПКВ у хворих з гострим ІМ внутрішньовенне болюсне введення триметазидину з подальшим внутрішньовенним крапельним введенням препарату протягом 48 год зумовлювало більш швидке зниження сегмента *ST* до ізолінії і перешкоджало його реелевації, що пов'язують з більш ранньою реперфузією міокарда та зменшенням реперфузійних уражень.

Одержані дані про вплив триметазидину на вегетативну нервову систему. Birand і співавтори встановили, що попередній прийом триметазидину сприяє зниженню тонусу симпатичного та підвищенню тонусу вагусного відділу вегетативної нервової системи при проведенні ПКВ у осіб з ІХС. Водночас виявлено, що застосування триметазидину в ранній період гострого ІМ призводить до підвищення тонусу парасимпатичної нервової системи й не впливає на виявлення ППШ (неінвазивний маркер електричної нестабільності міокарда).

При застосуванні препарату вірогідно збільшується ФВ ЛШ у хворих із СН, що розвинулась після ІМ. Нами проведені дослідження з раннього використання таблетованної форми триметазидину у хворих з гострим ІМ. На фоні терапії триметазидином рідше виникали загрозливі для життя аритмії, AV-блокади, виявлено зменшення маси некротизованного міокарда (за даним неінвазивних маркерів — скорочення часу нормалізації активності КФК-МВ у сироватці крові), що сприяло попередженню розвитку ранньої дилатації порожнини ЛШ.

Незважаючи на результати дослідження EMIP-FR, опубліковані у 2000 р., де показана перевага внутрішньовенного введення триметазидину лише у хворих без втручань щодо реваскуляризації міокарда, теоретичні обґрунтування та проведені пілотні дослідження дають підстави для призначення метаболічно активного препарату триметазидину не тільки при лікуванні хворих зі стабільною стенокардією, але й при реваскуляризаційних втручаннях і розвитку гострого ІМ.

Кверцетин

Науково-дослідні роботи останнього часу показали, що в основі патологічних процесів у серці лежить порушення функціонування мембран клітин. Це такі мембранні механізми, як активація фосфоліпаз та оксигеназ, утворення вільних радикалів, активація перекисного окиснення ліпідів. Особливу роль грає активація ліпоксигеназ та утворення її похідних (лейкотрієнів LTC4-LTE4, LTB4, ліпоксинів), які звужують коронарні судини, проявляють аритмогенну, проагрегантну дію. Тому гальмування активності ліпоксигеназ — важливий напрямок у лікуванні

хворих з гострим ІМ.

Протягом останніх років проводяться інтенсивні дослідження інгібіторів ліпоксигеназ. Багато препаратів цієї групи, виявляючи ряд позитивних властивостей, спричиняють безліч побічних ефектів, тому застосування їх у клінічній практиці неможливе. Найбільш перспективним представником інгібіторів ліпоксигеназ є біофлавоноїд кверцетин, що впливає на активність ферментів, які беруть участь у деградації фосфоліпідів (фосфоліпаза, ліпоксигеназа, ЦОГ), ферментів, які беруть участь у вільнорадикальних процесах, ферментів продукції NO, протеїнкінази та ін. Кверцетин запобігає збільшенню внутрішньоклітинного Ca^{++} у тромбоцитах і гальмує їх агрегацію, тобто гальмує процеси тромбогенезу. До основних позитивних властивостей препарату відносять його вазодилататорну дію, що частково опосередкована поліпшенням біодоступності NO. Великий інтерес представляють дослідження з вивчення антиоксидантної активності флавоноїдних речовин, мембранозахисні властивості яких проявляються у здатності інактивувати вільні радикали, інгібувати утворення супероксид-радикала і гідроксильних радикалів, збільшувати ефективність ферментативного антиоксидантного захисту, стабілізувати структуру клітинної мембрани.

Результати експериментальних і клінічних досліджень свідчать, що лікарські форми кверцетину зменшують реперфузійне порушення колатерального кровообігу в серці, попереджають феномен невідновлення кровотоку (no-reflow) в коронарних судинах, поліпшують гемодинаміку, зменшують обсяг некротизованного міокарда та проявляють протиаритмічну дію [1].

Інгібуючий вплив кверцетину на процеси перекисного окиснення ліпідів був експериментально і клінічно підтверджений при вивченні його захисної дії на міокард при ішемії. Препарат, обмежуючи накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів, запобігає окисненню аскорбінової кислоти і адреналіну, тривале окиснення яких здатне активізувати перекисне окиснення ліпідів.

Істотним недоліком кверцетину була нерозчинність у воді, тобто низька біологічна доступність. З розробкою першої у світі водорозчинної форми кверцетину принципово розширилися можливості застосування його в невідкладній кардіології, а саме при гострому ІМ.

Кверцетин — аглікон флавоноїдного глікозиду рутину. При гострому ІМ кверцетин може бути застосований у всіх трьох формах: у вигляді таблеток, гранул кверцетину та розчину для внутрішньовенного введення. Перший досвід стосувався таблеток кверцетину, які при гострому ІМ призначали з 1-ї доби захворювання на фоні базисного лікування, що приводило до зменшення розміру зони некрозу (за даними серійного визначення кардіоспецифічного ізоферменту КФК-МВ), кількості епізодів болю в 1-шу добу захворювання, застосування наркотичних анальгетиків з метою знеболювання, AV-блокад, шлуночкових екстрасистол та епізодів шлуночкових тахіаритмій (фібриляція шлуночків/шлуночкова тахікардія (ФШ/ШТ)). Особливістю впливу таблеток кверцетину на рівень гіперферментемії КФК-МВ була відсутність впливу на значення піка активності ферменту та зменшення кількості повторних піків КФК-МВ, прискорення часу нормалізації рівня ферменту в крові. Госпітальний період хвороби при лікуванні кверцетином характеризувався меншою порівняно з групою контролю кількістю ускладнень — клінічних проявів СН, постінфарктної стенокардії, шлуночкових і надшлуночкових аритмій. Кількість хворих із шлуночковою екстрасистолією протягом усього часу спостереження серед хворих, які одержують кверцетин, була істотно меншою. Позитивний вплив препарату на електричну стабільність серця підтверджено під час проведення програмованої стимуляції шлуночків (інвазивного ЕФД). На фоні лікування кверцетином шлуночкову тахікардію (як головну детермінанту ризику раптової смерті в постінфарктний період) відзначали на 60% рідше, ніж у хворих контрольної групи.

Це стало основою розробки нового методу лікування гострого ІМ із застосуванням розчинної у воді форми кверцетину. Для швидкого впливу на уражений міокард під час розвитку гострого ІМ цю лікарську форму вводили внутрішньовенно крапельно за спеціальною схемою. Раннє застосування внутрішньовенної форми кверцетину в комплексній терапії гострого ІМ покращує клінічний перебіг захворювання: зменшує вираженість аритмічного синдрому, гострої лівошлуночкової недостатності, рецидивів больового синдрому, частоти застосування наркотичних анальгетиків. Антиаритмічна дія кверцетину може бути зумовлена як проявом його мембранопротекторної дії, так і поліпшенням внутрішньосерцевої гемодинаміки, зменшенням міокардіального стресу під впливом препарату. З іншого боку, позитивна дія розчинної форми флавоноїда кверцетину зумовлена його впливом на біологіч-

но активні регуляторні речовини (NO, лейкотрієни), зменшенням прооксидантного стресу.

Препарат поліпшує електрофізіологічні властивості міокарда та запобігає появі порушень ЕКГ високого розрізнення — ППШ, позитивно впливає на тонус і регуляторні здатності вегетативної нервової системи.

Найбільш ефективно кверцетин впливає на величину зони некрозу та процеси ремоделювання порожнини ЛШ у хворих з відкритою коронарною артерією, що зумовила інфаркт, на фоні ТЛТ, при дисфункції міокарда ЛШ і у пацієнтів із високим лейкоцитозом.

Введення кверцетину до початку терапії фібринолітичним агентом дозволяє перебороти тромборезистентність і підвищити частоту реканалізації коронарної артерії, що спричинила інфаркт.

Кверцетин стабілізує мембрани кардіоміоцитів шляхом інгібування перекисного окиснення ліпідів. Кількість дієнових кон'югатів знижується вже через 2 год після початку введення препарату, а максимальний ефект настає на 5-й добі захворювання.

У клінічних умовах доведено його здатність гальмувати активність ліпоксигенази, що проявляється у стійкому зниженні кількості лейкотрієну С4 протягом всього періоду спостереження, що зменшує патологічний вплив ішемії та реперфузії на міокард.

Результати аналізу динаміки змін NO^{2-} свідчать, що під дією кверцетину стаціонарний рівень циркулюючого метаболіту NO порівняно з контрольною групою значно знижується. Це може свідчити про вплив препарату на індукцію синтезу NO^{2-} клітинами крові або на зміни метаболізму цієї біологічно активної речовини, що має короткий період життя.

Таким чином, включення кверцетину в схему лікування пацієнтів із гострим ІМ покращує клінічний перебіг захворювання, приводить до зменшення розміру ІМ, підвищує електричну стабільність серця, виявляє протизапальну та антиоксидантну дію.

Фосфокреатинін

На сьогодні у клінічній практиці вже добре себе зарекомендував і досить широко використовується екзогенний креатинфосфат — синтетичний аналог ендогенного макроерга, що відіграє важливу роль в енергозабезпеченні функцій кардіоміоцитів. Під впливом фосфокреатиніну показано зменшення ушкоджувального впливу ішемії на клітинну мембрану кардіоміоцитів і відсутність їх гіпоксичної контрактури при реперфузії. Внутрішньовенна інфузія препарату зменшувала площу ішемічного ураження серцевого м'яза, значно скорочуючи зону відносної ішемії міокарда, і призводила до обмеження розмірів некрозу у кроликів з експериментальним гострим ІМ. Виявлена захисна дія фосфокреатиніну на ішемізований міокард при реперфузії за рахунок збільшення колатерального кровотоку, поліпшення стану мікроциркуляторного русла та реологічних властивостей еритроцитів, підвищення їх пластичності. У кровоносному руслі фосфокреатинін сприяє швидкому зв'язуванню АДФ-індуктора агрегації тромбоцитів та утворенню АТФ, що є потужним антиагрегаційним фактором. Це запобігає агрегації тромбоцитів на ураженій судинній стінці та у вогнищі ішемічного ураження. Фосфокреатинін запобігає швидкому утворенню малонового діальдегіду, зменшує вихід КФК, КФК-МВ, ЛДГ. Препарат може проявляти антипероксидантну дію (непрямим шляхом), не викликаючи активації антиоксидантних ферментів і деградації перекису водню, але впливаючи на субстрат перекисного окиснення ліпідів — мембранні фосфоліпіди. Введення фосфокреатиніну перед оклюзією коронарної артерії запобігає накопиченню лізофосфогліцеридів і ряду інших продуктів деградації фосфоліпідів в зоні ішемії. В ряді робіт доведено, що екзогенний фосфокреатинін має антиаритмічну активність, запобігає розвитку фібриляції шлуночків в умовах експериментальної гострої ішемії міокарда.

Дослідження фармакокінетики фосфокреатиніну показали, що внутрішньовенне введення препарату супроводжується швидким зникненням його з крові. При цьому перша фаза введення характеризується часом напіввиведення 5–7 хв, а друга фаза— близько 50 хв. Позаклітинний фосфокреатинін не може підтримувати внутрішньоклітинний енергетичний метаболізм у зв'язку з низькою швидкістю проникнення в клітину, але може мати значення в збереженні деяких сарколемальних пулів фосфокреатиніну чи АТФ. Екзогенний фосфокреатинін здатний стабілізувати мембрану після приєднання до її зовнішньої поверхні без проникнення в клітини.

Введення фосфокреатиніну хворим із гострим ІМ супроводжувалося інгібуванням процесів перекисного окинення ліпідів, зниженням кортизолеми, що відображає зменшення органічних уражень клітинних мембран, викликаних гіпоксією та стресом.

У ряді досліджень підтверджена можливість використання фосфокреатиніну як ефективно-

го лікарського засобу для лікування гострого ІМ з метою обмеження зони некротизованого міокарда, зниження частоти розвитку загрозливих для життя порушень ритму, СН, розривів серця, з можливою тенденцією до зниження летальності. Виявлено, що застосування фосфокреатиніну не пізніше 6 год від початку гострого ІМ має потужну антиаритмічну дію як на ішемічні, так і на реперфузійні порушення ритму. Основними проявами кардіопротекторної дії екзогенного фосфокреатиніну при гострому ІМ вважалося зменшення обсягу ішемічного ураження та підвищення скоротної здатності серцевого м'яза. Застосування фосфокреатиніну у вищих дозах (до 80 г/добу) зумовлювало значне поліпшення клінічного перебігу гострого ІМ, ускладненого набряком легень і кардіогенним шоком. Дані багатоцентрових італійських досліджень щодо застосування фосфокреатиніну при гострому ІМ показали швидку нормалізацію сегмента *ST* і значне зменшення вираженості шлуночкових аритмій у групі хворих, які одержували фосфокреатинін, вже протягом 1-ї години після появи симптомів гострого ІМ. Ці ж автори відзначили зниження ступеня вираженості асинергії ЛШ за даним двомірної ехокардіографії, наявність статистично значимого зменшення вимивання КФК-МВ, сумарної глибини зубця *Q* на ЕКГ після закінчення лікування фосфокреатиніном.

Згідно з результатами проведених нами досліджень у хворих із гострим ІМ при застосуванні фосфокреатиніну вірогідно раніше наставала нормалізація рівня КФК і КФК-МВ, рідше реєструвалися затяжні та багатопікові форми кривих активності КФК-МВ, що призводило до зменшення маси некротизованного ураження міокарда і свідчило про кардіопротекторну дію препарату. Це дозволяло обмежувати процеси раннього ремоделювання порожнини ЛШ, підтримувати систолічну функцію міокарда. Обмеження зони некрозу під впливом фосфокреатиніну, очевидно, забезпечується поліпшенням мікроциркуляції, стабілізацією мембран життєздатних кардіоміоцитів і збереженням внутрішньоклітинного пула АТФ.

Наведені дані свідчать як про перспективність застосування фосфокреатиніну при гострому ІМ, так і про необхідність подальших досліджень щодо виявлення місця фосфокреатиніну серед інших кардіоактивних фармакологічних препаратів. Захист ішемізованного міокарда за допомогою фосфокреатиніну може підвищити ефективність лікування хворих із гострим ІМ.

Ліпін

Основу будови мембрани, що відмежовує клітину та її органели від навколишнього середовища і є матриксом для занурених у неї білкових молекул, становить ліпідний біошар. В умовах ішемії та реперфузії його функції порушуються. В експериментальних роботах вивчена руйнуюча мембрану дія фосфоліпаз, які перетворюють нормальні ліпіди мембрани в детерговані. Тому цілком обґрунтоване використання фосфоліпідів, головних компонентів ліпідного біошару, для заміщення виникаючих дефектів, що приводить до відновлення порушеної бар'єрної функції мембран і стабілізації мембранних білків. Одним із препаратів, здатних відновлювати функціональну активність уражених мембран шляхом введення компонентів ліпідного шару, є ліпін, препарат на основі природного фосфатидилхоліну, — суспензія одношарових фосфатидилхолінових ліпосом у фізіологічному розчині.

У роботах останніх років показано, що лецитинові ліпосоми проявляють антиоксидантну, антигіпоксичну дію та сприяють підтримці енергетичного метаболізму тканин, що перебувають у стані гіпоксії. В умовах експериментального гострого ІМ на фоні застосування ліпіну відзначали стабілізацію мембран кардіоміоцитів, зменшення структурних уражень внутрішньоклітинних органел і контрактурних скорочень міофібрил. Застосування препарату сприяло зменшенню зони некрозу та частоти розвитку порушень ритму. Ці ефекти могли б істотно покращати клінічний перебіг гострого ІМ, проте на сьогодні не існує досить переконливих доказів клінічної ефективності використання ліпіну у хворих із гострим ІМ.

Триметилгідразинія пропіонат

Певний теоретичний та клінічний інтерес становить препарат триметилгідразинію пропіонат — засіб, що впливає на метаболічну ланку трансформації ішемії клітини в її некроз.

При ішемії гліколіз і глікогеноліз — найбільш енергетично вигідні шляхи синтезу АТФ, але утилізація обмеженої кількості кисню, що надходить в зону ішемії, здійснюється головним чином за рахунок окиснення вільних жирних кислот. Це відбувається внаслідок підвищення їх вмісту в плазмі крові внаслідок посилення ліполізу (стрес, застосування гепарину).

Таким чином, тісний зв'язок функції міокарда та стану енергетичного обміну при ішемії і реперфузії теоретично може зумовити можливість застосування триметилгідразинію пропіоната, в основі дії якого лежить стимуляція окиснення

глюкози шляхом пригнічення окиснення вільних жирних кислот в результаті зменшення їх транспорту в мітохондріях.

За даними малочисленних експериментальних робіт триметилгідразинія пропіонат сприяє зменшенню маси вогнища некрозу, проявляє вазодилативну дію на коронарні й периферичні артерії, має антиішемічний ефект, зменшує електричну нестабільність міокарда.

Незважаючи на теоретичне обгрунтування доцільності його застосування при СН і у хворих із гострим ІМ, на сьогодні не існує переконливих доказів (досліджень) його застосування у клінічній практиці кардіолога (на відміну від неврології). При цьому, попри бажання ряду клініцистів рекомендувати препарат для призначення хворим з СН і гострим ІМ, вважаємо це передчасним.

Рекомендації з профілактичної терапії в гострій фазі ІМ наведені в табл. 1.15.

Таблиця 1.15

Засоби базисної терапії в гострій фазі ІМ

Рекомендації
Ацетилсаліцилова кислота 150–250 мг (форма без оболонки)
Пероральний блокатор β-адренорецепторів всім пацієнтам без протипоказань
Пероральний інгібітор АПФ у 1-й день захворювання всім пацієнтам без протипоказань
Нітрати за наявності постінфарктної ішемії чи лівошлуночкової недостатності
Клопідогрел у пацієнтів, яким проведено реперфузійну терапію

ВЕДЕННЯ ХВОРИХ З ОСОБЛИВИМИ ТИПАМИ ІНФАРКТУ

Інфаркт ПШ

Діагностика інфаркту ПШ має важливе значення, оскільки це захворювання може проявлятися кардіогенним шоком, але стратегія лікування відрізняється від такої при шоці в результаті тяжкої дисфункції ЛШ. ІМ ПШ можна запідозрити за наявності специфічної клінічної тріади, коли гіпотензія, чисті легеневі поля і підвищення тиску в яремних венах визначають у пацієнтів з інфарктом нижньої локалізації. Елевація сегмента *ST* у відведенні V_4R дозволяє запідозрити інфаркт ПШ; реєстрацію ЕКГ у цьому відведенні необхідно обов'язково здійснювати у всіх випадках шоку, а можливо, рутинно. Поява зубців *Q* та елевацій сегмента *ST* у відведеннях V_{1-3}, негативних зубців *T* у цих відведеннях також дозволяє запідозрити діагноз інфаркту ПШ. При ехоКГ-дослідженні типовими для інфаркту ПШ є такі ознаки: дилатація, гіпокінез або акінез ПШ, дилатація правого передсердя, поява вираженої трикуспідальної регургітації в результаті дилатації трикуспідального кільця (рис. 1.36).

Рис. 1.36. *Трикуспідальна регургітація (імпульсно-волнова допплєрографія)*

Якщо інфаркт ПШ відіграє роль у виникненні гіпотензії або шоку, важливо підтримувати переднавантаження ПШ. За можливістю бажано уникати застосування засобів із вазодилатуючою дією, зокрема опіоїдів, нітратів, діуретиків та інгібіторів АПФ. У багатьох випадках ефективне внутрішньовенне навантаження рідиною. Інфаркт ПШ часто ускладнюється фібриляцією передсердь. Це порушення ритму необхідно швидко усувати шляхом проведення кардіоверсії, оскільки передсердя вносить істотний внесок у наповнення ПШ. Подібним чином у разі виникнення блокади серця слід здійснити двокамерну кардіостимуляцію, незважаючи на підвищення ризику індукованої катетером фібриляції шлуночків. Деякому сумніву піддавали ефективність фібринолітичної терапії при інфаркті ПШ, але вона безперечно показана у пацієнтів із гіпотензією. Інший можливий шлях — пряма ПКВ, що здатна швидко поліпшити показники гемодинаміки.

ІМ у хворих на цукровий діабет

Приблизно четверта частина всіх пацієнтів з ІМ хворіють на цукровий діабет, надалі цей показник може підвищитися. Слід зазначити, що пацієнти з цукровим діабетом можуть звертатися з атиповими симптомами, досить частим ускладненням у них є СН. У пацієнтів з ІМ на фоні цукрового діабету смертність у 2 рази вища, ніж у пацієнтів без діабету (рис. 1.37).

Незважаючи на той факт, що лише деякі з препаратів, що застосовуються в гострий період ІМ, прямо протипоказані хворим на цукровий

діабет, слід визнати, що пацієнти з цукровим діабетом у реальній практиці не одержують такого ж активного лікування, як інші хворі з гострим ІМ. Попри це, діабет не є протипоказанням для проведення фібринолітичної терапії, навіть за наявності ретинопатії. Відзначено, що застосування блокаторів β-адренорецепторів та інгібіторів АПФ у них може бути навіть більш ефективним, ніж у пацієнтів без діабету, а ризик виникнення ускладнень незначний порівняно з користю лікування (рис. 1.38).

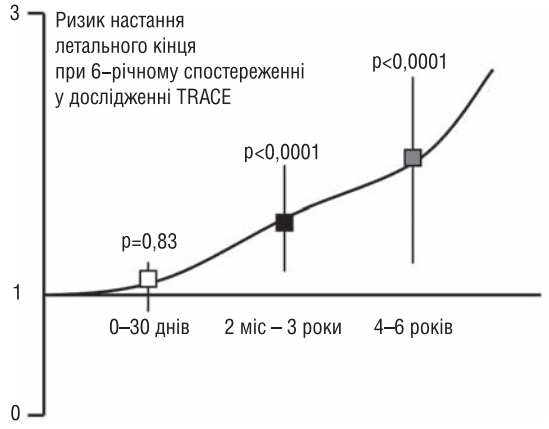


Рис. 1.37. *Вплив цукрового діабету на прогноз при гострому* ІМ

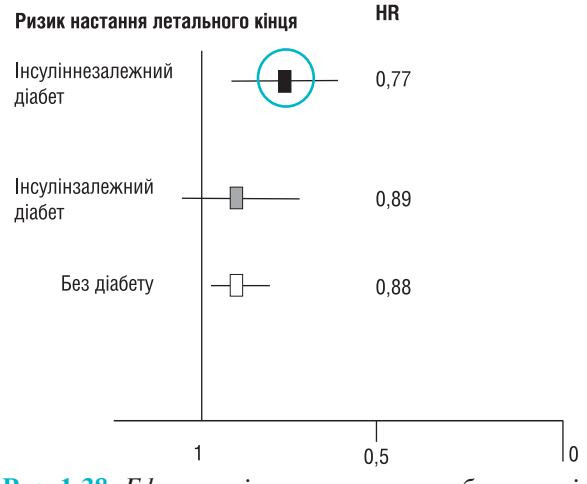


Рис. 1.38. *Ефективність застосування блокаторів β-адренорецепторів при поєднанні цукрового діабету і гострого ІМ*

Гостра фаза захворювання часто характеризується погіршенням контролю метаболічних показників, а гіперглікемія є незалежним предиктором смертності. Показано, що суворий контроль рівня глікемії шляхом внутрішньовенного застосування суміші глюкоза–інсулін як у хворих з діабетом I, так і II типу з подальшою терапією багаторазовими дозами інсуліну здатний знизити летальність при тривалому спостереженні.

ВЕДЕННЯ ХВОРИХ ІЗ СПЕЦИФІЧНИМИ ВНУТРІШНЬОГОСПІТАЛЬНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ

Тромбоз глибоких вен і емболія легень

Ці ускладнення нині діагностують відносно нечасто, крім випадків тривалого постільного режиму у зв'язку з виникненням СН. Запобігти цьому ускладненню можна шляхом застосування низькомолекулярного гепарину у профілактичних дозах. Лікування здійснюють терапевтичними дозами низькомолекулярного гепарину, після чого протягом 3–6 міс продовжують терапію пероральними антикоагулянтами.

Внутрішньошлуночковий тромб і системна емболія

При ехоКГ-дослідженні в порожнині шлуночків можуть виявлятися тромби, особливо у пацієнтів з обширним інфарктом передньої локалізації (рис. 1.39). Якщо тромби мобільні або виступають у порожнину шлуночків, спочатку слід призначити внутрішньовенно нефракціонований або низькомолекулярний гепарин (НМГ), пізніше — пероральні антикоагулянти протягом принаймні 3–6 міс.

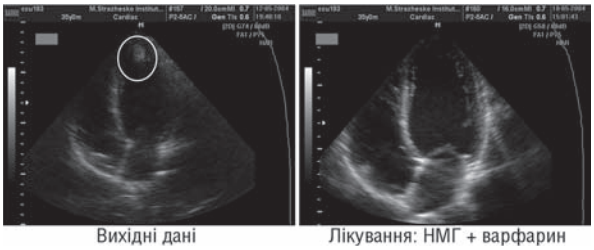


Рис. 1.39. *Внутрішньопорожнинне тромбоутворення при гострому ІМ*

Перикардит

ІМ може ускладнюватися гострим перикардитом, що асоціюється з погіршенням прогнозу. При перикардиті виникає біль у грудній клітці, який може бути помилково інтерпретований як рецидив інфаркту чи рання постінфарктна стенокардія. Особливість болю — його різкий, колючий характер, зв'язок із положенням тіла та фазами дихання. Діагноз підтверджують за наявності шуму тертя перикарда. При вираженому больовому синдромі застосовують пероральну чи внутрішньовенну форму ацетилсаліцилової кислоти у високих дозах, НПЗП або ГКС. Геморагічний випіт у перикард з виникненням тампонади серця відзначають нечасто; його виникнення може бути пов'язане з антикоагулянтною терапі-

єю. Зазвичай виявляють методом ехоКГ. При виражених розладах гемодинаміки здійснюють перикардіоцентез.

Пізні шлуночкові аритмії

Шлуночкова тахікардія і фібриляція шлуночків, які виникають протягом 1-го дня захворювання, мають низьку цінність для передбачення зворотних аритмій. При більш пізньому виникненні аритмії можуть відновлюватися і асоціюються з високим ризиком смерті. Шлуночкові тахікардія або фібриляція шлуночків протягом першого тижня після ІМ асоціюються з більш розповсюдженим ураженням міокарда; слід завжди здійснювати ретельну оцінку анатомії коронарних артерій і функції шлуночків. При високій імовірності індукції аритмії на фоні ішемії необхідно розглянути можливість реваскуляризації методом ПКВ або шляхом хірургічного втручання. Якщо це малоімовірно, існує можливість застосування інших терапевтичних підходів, у тому числі комбіноване призначення блокаторів β-адренорецепторів, аміодарону, інгібіторів АПФ, статинів, або імплантація дефібрилятора (у хворих з низкою ФВ).

Постінфарктна стенокардія та ішемія

Стенокардія — зворотна чи індукована ішемія — в ранній постінфарктний період потребує наступного обстеження.

Рутинна ПКВ за відсутності спонтанної чи індукованої ішемії не поліпшує функції ЛШ та виживання. Проте при лікуванні стенокардії — зворотної чи індукованої ішемії, зумовленої реоклюзією чи залишковим стенозом, певне значення має реваскуляризація (ПКВ чи хірургічне шунтування коронарних артерій), яка також може бути корисною при лікуванні аритмій, асоційованих зі стійкою ішемією (рис. 1.40). Хоча в декількох дослідженнях показано, що прохідність коронарної артерії, яка зумовила інфаркт, є маркером сприятливого тривалого прогнозу, немає даних про те, що пізня ПКВ з єдиною метою поновлення прохідності судини впливає на пізні події. Це питання вивчається на сьогодні у рандомізованих дослідженнях.

Хірургічне шунтування коронарних артерій може бути показане, якщо симптоми не коригуються іншими засобами або якщо при коронарній ангіографії виявляють стеноз стовбура лівої коронарної артерії чи трисудинне ураження зі зниженою функцією ЛШ, при яких хірургічне лікування поліпшує прогноз.

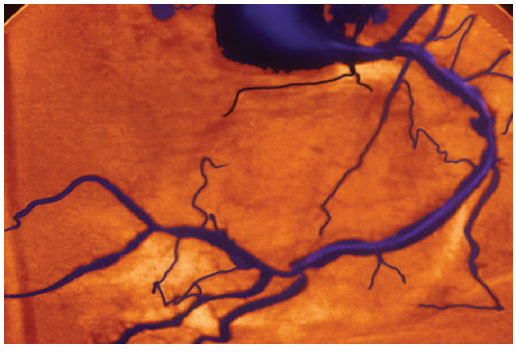


Рис. 1.40. *Ураження коронарних судин як причина ранньої постінфарктної стенокардії*

Фізична активність у пацієнтів із гострим ІМ

Пацієнтам з ураженням ЛШ рекомендовано постільний режим протягом перших 2–3 діб. До цього часу стає очевидною ймовірність ускладнення інфаркту. При неускладнених випадках пацієнт може починати сідати на 3-тю добу, йому дозволяють самообслуговування і самостійний прийом їжі. На 5-ту добу хворим дозволяють стояти, на 7-му — ходити по палаті. Розширення фізичного режиму починають з 2-го тижня, збільшуючи довжину ходи на 50–75–100 м/добу, а з 12-ї доби починають освоювати підйом по сходах (по 2 сходинки на день). Якщо ІМ ускладнювався СН, шоком або тяжкими аритміями, слід продовжувати постільний режим. У цьому разі розширення фізичної активності має здійснюватися повільніше, залежно від симптомів і поширення ураження міокарда.

ОЦІНКА РИЗИКУ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ІМ

СТРОКИ

Клінічна картина перебігу гострого періоду ІМ значною мірою визначає подальший прогноз. Одні з найчастіших причин смерті в постінфарктний період — шлуночкові тахіаритмії та раптова кардіальна смерть. У 2001 р. Європейське товариство кардіологів у співпраці з AHA і ACC випустило рекомендації щодо профілактики раптової смерті. Зазначені в цих рекомендаціях маркери ризику раптової смерті (разом зі ступенем їх доказовості) наведені в табл. 1.16.

Крім того, велике значення на сьогодні приділяють оцінці маркерів системного запалення, оскільки участь запальної реакції в патогенезі гострого коронарного синдрому на сьогодні не підлягає сумніву. Зокрема, велике значення надають підвищенню у крові рівня інтерлейкінів

(ІЛ)-1β, -6 та -8 і ФНП-α, що асоціюється з вираженим прогресуванням дисфункції ЛШ. В експериментальних роботах відзначена пряма негативна інотропна та кардіодепресивна дія ІЛ-1β, -6 і ФНП-α. Виявлено, що значний вплив на динаміку формування некротичного вогнища і подальшої дилатації порожнини ЛШ має запальна реакція організму, що супроводжує процес некрозу міокарда. Запальна реакція при виникненні некрозу зумовлена необхідністю заміщення загиблих кардіоміоцитів сполучною тканиною. Разом з тим, запальна реакція може збільшувати ішемічне та реперфузійне ураження міокарда та спричиняти поширення зони некрозу. Виражена активація нейтрофільних гранулоцитів при гострому ІМ впливає на функцію міокарда. Видалення нейтрофільних гранулоцитів з крові або додавання субстанцій, що інгібують лейкоцитарну інфільтрацію, у дослідженнях на тваринах сприяє зменшенню розмірів ІМ. В експерименті доведена пряма ушкоджуюча дія на міокард іншого маркера системного запального процесу — СРБ. Результати досліджень останніх років показали значення тривалого підвищення рівня СРБ у гострий період ІМ для розвитку та прогресування дилатації порожнини ЛШ, дисфункції ЛШ. Згідно з сучасними даними СРБ активує систему комплементу, а кінцевим продуктом цього є комплекс, що атакує мембрану кардіоміоцитів і викликає порушення її функції зі зміною іонної проникності, підвищення внутрішньоклітинної концентрації кальцію і загибель клітин.

Таблиця 1.16

Маркери ризику розвитку раптової смерті після гострого ІМ (рекомендації Європейського товариства кардіологів, 2006)

Маркери ризику
Анамнестичні фактори ризику
ФВ ЛШ
Зниження варіабельності ритму серця
КДО ЛШ
Шлуночкова екстрасистолія
Епізоди шлуночкової тахікардії
ЧСС у спокої (>70 уд./хв)
ППШ
Тривалість інтервалу *Q–T*
Результати ЕФД
Динаміка зубця *T* на ЕКГ
Турбулентність серцевого ритму
«Відкрита» коронарна артерія, що зумовила інфаркт

Після гострого ІМ важливо виявити пацієнтів з високим ризиком виникнення віддалених подій, таких як реінфаркт і смерть. Бажано вчасно провеси втручання для запобігання цих подій. Оскільки ризик виникнення подій знижується з часом, бажано здійснювати ранню оцінку ризику. Клінічне обстеження, оцінка розміру інфаркту та функції ЛШ у спокої необхідно здійснювати протягом перших 24–48 год, але час подальшого обстеження залежатиме від особливостей оснащення медичного закладу. Традиційно пробу з максимальним навантаженням на велоергометрі чи тредмілі виконують протягом 6 тиж для виявлення індукції ішемії. Більш новими засобами ранньої оцінки ризику є ехоКГ з добутаміном. Цей метод дозволяє розрізняти ішемію у віддалених ділянках, а також у життєздатному міокарді, що зберігається в зоні інфаркту. Стрес-ехокардіографію можна виконувати на 2-му тижні захворювання при неускладненому перебігу інфаркту та можна використовувати для оцінки необхідності проведення коронарної ангіографії та корекції медикаментозної терапії. Якщо первинне коронарне втручання (ангіопластика/стентування) закінчилося успішно, рання оцінка ризику має менше значення. В цьому разі можна допустити, що ураження коронарної артерії, яка спричинила інфаркт, вдалося усунути і стабілізувати, основна проблема полягає у виявленні індукованої ішемії в інших басейнах. Цим пацієнтам доцільно здійснити стрес-тестування в амбулаторних умовах через 6 тиж з використанням ЕКГ або методів візуалізації серця. Велике значення у стратифікації ризику коронарних подій і раптової смерті надають останнім часом таким неінвазивним методикам, як холтерівське моніторування ЕКГ, аналіз варіабельності серцевого ритму, двомірна ехоКГ в динаміці захворювання; досліджують методики аналізу порушень деполяризації та реполяризації.

КЛІНІЧНА ОЦІНКА І ПОДАЛЬШІ ОБСТЕЖЕННЯ

На рис. 1.41 наведено алгоритм оцінки ризику після ІМ, а в табл. 1.17 — показання для методів візуалізації. Клінічними індикаторами високого ризику в гострій фазі є АГ, стійка СН, злоякісні аритмії, стійкий біль у грудній клітці чи рання стенокардія при мінімальному навантаженні. Пацієнти із цими клінічними маркерами переважно старшого віку, частіше мають декілька факторів ризику, перенесений у минулому ІМ і є кандидатами для ранньої коронарної ангіографії (див. табл. 1.16).

Якщо під час ангіографії анатомія коронарного русла відповідно підходить для втручання

і є ознаки ішемізованого життєздатного міокарда, показана реваскуляризація.

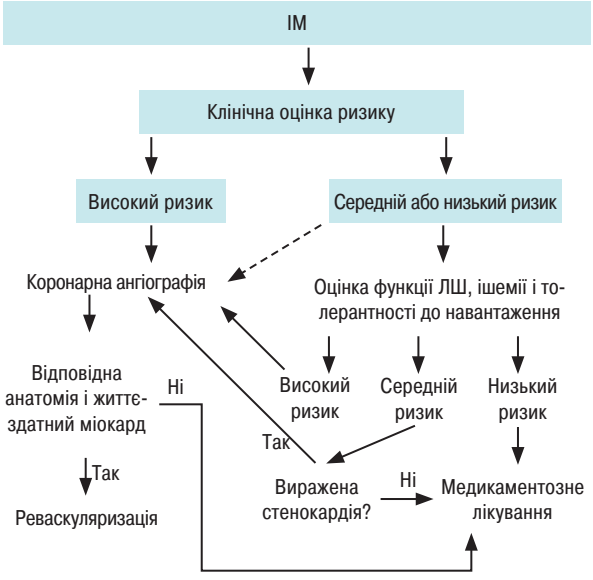


Рис. 1.41. *Алгоритм оцінки ризику після ІМ*

Для пацієнтів без клінічних маркерів високого ризику характерний більш низький рівень ризику, але серед них є такі, у яких події трапляються пізніше, тому їм показана така стратифікація ризику. Хоча цим пацієнтам часто виконують коронарну ангіографію, доцільно почати з неінвазивного обстеження. По закінченні гострої фази ІМ прогноз тісно пов'язаний зі ступенем дисфункції ЛШ, поширеністю і тяжкістю залишкової ішемії. Обидва ці параметри можна оцінити методами перфузійної сцинтиграфії міокарда або ехоКГ. ФВ і КСО — виражені предиктори смертності, а у пацієнтів з порушеною функцією ЛШ перфузійна візуалізація особливо корисна, оскільки життєздатний, але ішемізований міокард може стати субстратом для таких серцевих подій.

Ступінь ризику високий у пацієнтів, ФВ яких за даними візуалізації серця становить <35% або у хворих з великою або глибокою індукованою ішемією, з ураженням >50% іншого життєздатного міокарда. Цим пацієнтам необхідно виконувати коронарну ангіографію, їх ведуть так само, як пацієнтів із високим ступенем ризику, що оцінювався лише за клінічними критеріями.

Ступінь ризику низький у пацієнтів, ФВ яких за даними візуалізації серця становить >50% або у пацієнтів з обмеженою чи незначно індукованою ішемією і ураженням <20% іншого життєздатного міокарда, особливо при виникненні ішемії в зоні інфаркту, а не у віддаленій зоні. Цих пацієнтів можна лікувати медикаментозно, крім випадків, коли втручання необхідне для усунення симптомів.

Пацієнтів, які за критеріями візуалізації не належать до високого чи низького ризику, можна вести залежно від клінічних симптомів. Наприклад, пацієнти зі стійкою стенокардією, що адекватно не контролюється медикаментами, є кандидатами для проведення коронарної ангіографії і можливого подальшого втручання. Водночас пацієнтів із мінімальними чи контрольованими симптомами можна починати лікувати медикаментозно.

Всім пацієнтам необхідно здійснити оцінку метаболічних маркерів ризику, включаючи рівні загального ХС, ХС ЛПНЩ і ЛПВЩ, ТГ натще, а також глюкози плазми крові.

Таблиця 1.17

Резюме рекомендацій щодо візуалізації та навантажувальних тестів

Обстеження	При вступі	Протягом 48 год	Перед випискою	Після виписки[1]
ЕхоКГ у спокої	Якщо необхідно для встановлення діагнозу	Для оцінки функції ЛШ і наявності тромбів	Для оцінки функції ЛШ, СН або нового шуму[2]	
Стрес-ехоКГ			Для оцінки життєздатного міокарда та ішемії[3]	Якщо не проведена перед випискою або після первинної ПКВ
Стрес-ЕКГ			Для оцінки ішемії міокарда	Якщо не проведена перед випискою або після первинної ПКВ
Коронарна ангіографія	Якщо необхідно для первинної ПКВ	Коли є клінічні ознаки високого ризику	Коли візуалізація дозволяє виявити ознаки високого ризика, середнього ризику з симптомами або коли симптоми не проходять	

[1] Перевага віддається ранній оцінці ризику;
[2] ехокардіографія у спокої показана при будь-якій стадії СН, шоку чи появі нового шуму;
[3] вибір оптимального методу залежить від місцевих можливостей, але перевага віддається візуалізації.

ОЦІНКА ЖИТТЄЗДАТНОСТІ МІОКАРДА, ОГЛУШЕННЯ ТА ГІБЕРНАЦІЯ

Оцінка життєздатності міокарда і визначення ішемії після перенесеного інфаркту — взаємодоповнюючі завдання, оскільки лише життєздатний міокард може бути ішемізованим, а з метою вирішення цих завдань використовують подібні методи візуалізації серця. Дисфункція ЛШ після гострого ІМ може бути зумовлена некрозом, оглушенням життєздатного міокарда в зоні інфаркту, гібернацією життєздатного міокарда чи всіма трьома причинами. Просте оглушення має проходити протягом 2 тиж після гострого ішемічного ураження, якщо зникає ішемія. При збереженні ішемії затяжне оглушення переходить у гібернацію, коли для поновлення функції потрібна реваскуляризація. Ці концепції мають найбільше значення у пацієнтів із тяжким ураженням функції ЛШ після гострого ІМ, коли вирішується потреба у реваскуляризації з метою поліпшення функції. Значення цього зменшується для пацієнтів, у яких симптоми дисфункції ЛШ не домінують.

Існує кілька методів оцінки життєздатності міокарда. Для початкового обстеження найпоширенішим є стрес-ехокардіографія з добутаміном.

Результати проведення стрес-ехоКГ після ІМ достатньо точно продемонстрували вплив на віддалений прогноз виявлення оглушеного і гібернованого міокарда. Також за наявності життєздатного та відсутності ішемізованого міокарда після гострого ІМ, при пробі з добутаміном і атропіном, визначали практично 100% виживаність хворих протягом 12 міс, тоді як за відсутності життєздатного міокарда будь-якого типу виживаність знижується до 94%, а за наявності лише ішемізованого міокарда — до 90%. У хворих із дисфункцією ЛШ після перенесеного гострого ІМ та виявленою при стрес-ехоКГ із добутаміном ішемії міокарда як при двофазній реакції, так і при елевації сегмента *ST* під час проби є можливість відновлення функції та геометрії ЛШ шляхом реваскуляризації міокарда.

ОЦІНКА РИЗИКУ АРИТМІЇ

У пацієнтів з імовірно високим ризиком порушень ритму доцільне проведення холтерівського моніторування ЕКГ та неінвазивних ЕФД. Прогностичне значення у пацієнтів у постінфарктний період мають показники варіабельності серцевого ритму, чутливості барорефлексу та пізні потенціали. Проте необхідний додатковий клінічний досвід для того щоб визначити, наскільки ці дослідження додають діагностичної інформації у порівнянні зі звичайними прогностичними тестами. Попередні результати дослідження MADIT II (2002) свідчать про поліпшення прогнозу виживаності при імплантації дефібрилятора у пацієнтів після перенесеного раніше ІМ з ФВ <30%, незалежно від результатів ЕФД.

ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНІ ЗАХОДИ В ПОСТІНФАРКТНИЙ ПЕРІОД

Мета лікувально-профілактичних заходів у постінфарктний період — відновити максимально повноцінне життя пацієнта, включаючи повернення до праці. Під час проведення реабілітації необхідно враховувати фізичні, психологічні та соціально-економічні фактори. Реабілітація показана пацієнтам з тяжкою дисфункцією ЛШ. Процес слід починати якомога раніше після госпіталізації і продовжувати протягом наступних тижнів і місяців. Детальний розбір принципів і методів реабілітації наведено у спеціальних доповідях відповідної робочої групи Європейського товариства кардіологів. Медикаментозне ведення постінфарктного періоду, або вторинна медикаментозна профілактика ІМ, детально розглянуто вище.

ПСИХОЛОГІЧНІ ТА СОЦІАЛЬНО-ЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ

У пацієнтів із гострим ІМ майже завжди виникає почуття тривоги. Тому пацієнта необхідно заспокоїти і пояснити суть захворювання. Важливо також запобігти появі депресії та дратівливості, які частіше з'являються після повернення додому. Варто визнати поширеність феномену заперечення; в гострій фазі захворювання це має захисний ефект, але надалі може утруднювати сприйняття діагнозу (рис. 1.42 і 1.43).

Ендогенна депресія:
частота виявлення при ішемічній хворобі серця
Доведена ІХС (ангіографія) поза загострення
18% Carney R.M., Rich M.W., 1987

Гострий ІМ (симптоми вираженої депресії)
25% Barefoot J.C., Schroll M., 1996
(симптоми депресії різної вираженості)
27–68% Carney R.M., 1997, Bliven B.D., 1998

Рис. 1.42. *Поширеність ендогенної депресії при ІХС*

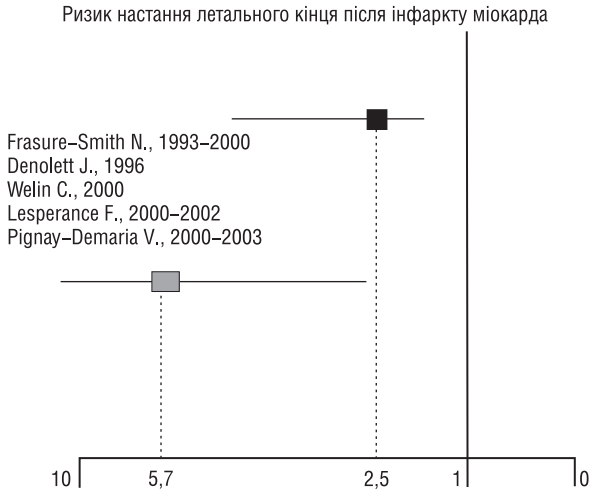


Рис. 1.43. *Вплив ендогенної депресії на перебіг гострого ІМ та постінфарктного періоду*

Наявність у хворого типу особистості D може вплинути на клінічний перебіг у пацієнтів з порушеною функцією ЛШ після ІМ, а зниження емоційного навантаження під час реабілітаційної програми — поліпшити прогноз. Перед випискою з госпіталю необхідно обговорити питання про повернення до роботи та поновлення інших видів активності. У деяких випадках розвитку депресивного стану доцільно призначення лікування антидепресантами без проаритмогенного ефекту.

ПОРАДИ ЩОДО СПОСОБУ ЖИТТЯ

Під час госпіталізації слід обговорити з пацієнтами та їх партнерами можливі причини ІХС, дати індивідуальні поради щодо способу життя (режиму та характеру харчування, контролю маси тіла, тютюнопаління та фізичних навантажень).

ФІЗИЧНА АКТИВНІСТЬ

Всім пацієнтам необхідно дати рекомендації щодо фізичної активності залежно від перебігу відновлюваного періоду після серцевого нападу, беручи до уваги вік, рівень активності до інфаркту і фізичні обмеження. Важливим елементом, що допомагає прийняти отпимальне рішеня, є навантажувальна проба перед випискою, що не лише надає корисну клінічну інформацію, але й дозволяє заспокоїти занадто тривожного пацієнта. Метааналіз реабілітаційних програм, виконаних у період до впровадження методів реперфузії, які передбачали включення навантажень, дозволяє допустити істотне зниження летальності. Слід визнати, що крім впливу на летальність, навантажувальна реабілітація може мати інші сприятливі ефекти, зокрема сприяти розвитку колатералей. Відомі дані про поліпшення толерантності до навантаження, загального стану серцево-судинної системи, принаймні під час активного періоду тренувань, навіть у пацієнтів похилого віку. Зокрема, у дослідженні ETICA регулярне фізичне тренування помірної інтенсивності у пацієнтів з ІХС після проведення коронарної ангіопластики привело до підвищення обсягу переносимого навантаження та зменшення частоти кардіальних подій надалі без істотного впливу на динаміку прохідності прооперованої судини. Цілком логічно, що позитивний ефект від фізичного тренування зумовлений поступовим пристосуванням метаболізму міокарда до ішемічних умов, а не припиненням прогресування атеросклерозу. Рекомендована частота навантажень для досягнення значимого підвищення функціонального стану становить 3–5 рази на тиждень. Кожне підвищення фізичної працездатності на одну сходинку асоціюють зі зниженням ризику летального кінця від всіх причин на 8–14%. Отже, після оцінки ризику всім пацієнтам, які перенесли ІМ з тяжкою дисфункцією ЛШ, слід порадити взяти участь у реабілітаційній програмі.

ЛІТЕРАТУРА

1. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines 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 and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society (2006) Eur. Heart J., 27(17): 2099–2140.
2. Antman E.M., Hand M., Armstrong P.W. et al. (2007) Focused update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction). Circulation. 2008; 117: 296–329.
3. Björn Dahlöf, Peter S. Sever, Neil R. et al. (2005) Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet, 366: 895–906.
4. Boden W. van Gilst W.H., Scheldewaert R. et al. (2000) Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: a randomised placebo-controlled trial. Lancet, 355: 1751–1756.
5. Cohen M., Antman E.M., Gurfinkel E. et al. (2000) Impact of enoxaparin low molecular weight heparin in patients with Q-wave myocardial infarction. Am. J. Cardiol, 86: 553–556, A9.
6. Eric J. Topol. (2005) Acute Coronary Syndromes. Marcel Dekker Inc.
7. Goldbourt U., Behar S., Reicher-Reiss H. et al. (1993) Early administration of nifedipine in suspected acute myocardial infarction. The Secondary Prevention Reinfarction Israel Nifedipine Trial 2 study. Arch Intern Med,153: 345–353.
8. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels (1998) N. Engl. J. Med., 339: 1349–1357.
9. Mezilis N.E., Partenakis F.I., Kanakaraki M.K. et al. (2000) Dobutamine- vs exercise-induced ST segment elevation early after Q wave myocardial infarction. Prediction of functional recovery after revascularization. Eur. Heart J., 21: 814–822.
10. Nieminen M.S., Moiseyev V.S., Andrejevs N. et al. (1999) Randomized study on safety and effectiveness of levosimendan in patients with left ventricular failure after an acute myocardial infarction (RUSSLAN Trial). Circulation, 100 (18 Suppl. I): I–646.

11. Pfeffer M.A., McMurray J.J.V., Velazques E.J. et al. (2003) Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N. Engl. J. Med., 349: 1893–1906.
12. Rubins H.B., Robins S.J., Collins D. et al. (1999) Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. N. Engl. J. Med., 341: 410–418.
13. Sabatine M.S, Cannon C.P, Gibson C.M. et al. (2005) Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N. Engl. J. Med., 352: 1179–1189.
14. Sica D.A. (2004) EUROPA: has anything new been learned with angiotensin-converting enzyme inhibitors? J. Clin. Hypertens. (Greenwich), 6(2): 91–95.
15. Silber S., Albertsson P., Aviles F.F. et al. (2005) Guidelines for percutaneous coronary interventions: the task force for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J., 26: 804–847.
16. Stenestrand U., Wallentin L. (2002) Early revascularization and 1-year survival in 14-day survivors of acute myocardial infarction: a prospective cohort study. Lancet, 359: 1805–1811.
17. Streppel M.T., Arends L.R., van't Veer P. et al. (2005) Dietary fiber and blood pressure: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Arch Intern Med., 165: 150–156.
18. Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure (2005) Sophia Antipolis (FR): European Society of Cardiology, 36 p.
19. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Agent-3 (ASSENT-3) investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction (2001) Lancet, 358: 605–613.
20. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients (2000) N. Engl. J. Med., 342: 145–153.
21. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology: Frans Van de Werf, Chair, Diego Ardissino, Amadeo Betriu, Dennis V. Cokkinos, Erling Falk, Keith A.A. Fox, Desmond Julian, Maria Lengyel, Franz-Josef Neumann, Witold Ruzyllo, Christian Thygesen, S. Richard Underwood, Alec Vahanian, Freek W.A. Verheugt, William Wijns. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation (2003) Eur. Heart J., 24: 28–66.
22. van Es R.F., Jonker J.J.C., Verheugt F.W.A. et al. (2002) Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. Lancet, 360: 109–113.
23. Widimsky P., Budesinsky T., Vorac D. et al. (2003) Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicenter trial-PRAGUE-2. Eur. Heart J., 24: 94–104.
24. Yusuf S., Mehta S.R. et al. (2006) Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. JAMA, 295(13): 1579–1580.
25. Zijlstra F., Hoorntje J.C.A., DeBoer M.-J. et al. (1999) Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. N. Engl. J. Med., 341: 1413–1419.

ГЛАВА 2 ■ ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ БЕЗ СТІЙКОЇ ЕЛЕВАЦІЇ СЕГМЕНТА *ST*

В.О. Шумаков, І.К. Следзевська

ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ 572
КЛАСИФІКАЦІЯ.....572
ОЗНАКИ ТА КРИТЕРІЇ ДІАГНОСТИКИ ЗАХВОРЮВАННЯ 573
ПАТОФІЗІОЛОГІЯ.....573
Розрив бляшки та ерозія
Запалення
Тромбоз
Вазоконстрикція
Міокард
ДІАГНОЗ.....579
Скарги
Фізикальне обстеження
ЕКГ
Біохімічні маркери ураження міокарда
ОЦІНКА РИЗИКУ.....581
Фактори ризику
Клінічна картина
ЕКГ
Маркери ураження міокарда
Маркери запальної активності
Маркери тромбозу
Ехокардіографія
Навантажувальний тест перед випискою
Коронарна ангіографія
ЛІКУВАННЯ 584
Протиішемічні засоби
Блокатори β-адренорецепторів
Нітрати
Блокатори кальцієвих каналів
Антитромбінові препарати
Гепарини та низькомолекулярні гепарини
Інгібітори фактора Ха
Прямі інгібітори тромбіну
Антагоністи вітаміну К
Корекція ускладнень антитромбінової терапії, пов'язаних із кровотечами
Антитромбоцитарні засоби
Утворення тромбу в результаті розриву атеросклеротичної бляшки
Класифікація антитромбоцитарних препаратів
Ацетилсаліцилова кислота
Антагоністи рецепторів АДФ: тієнопіридини
Блокатори глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa
Корекція ускладнень терапії блокаторами рецепторів глікопротеїну IIb/IIIa, пов'язаних із кровотечами
Фібринолітична терапія
Коронарна реваскуляризація
Коронарна ангіографія
Перкутанне коронарне втручання
Хірургічне шунтування коронарних артерій
Протизапальне лікування
Вибір тактики ведення хворих: перкутанне коронарне втручання або АКШ
Інвазивна або консервативна стратегія лікування
Тактика ведення хворих із гострим коронарним синдромом в окремих популяційних групах
Залежність від статі
Супутній цукровий діабет
Лікування пацієнтів із хронічними захворюваннями нирок
Лікування хворих із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента *ST* із супутньою анемією
ТРИВАЛЕ ВЕДЕННЯ ХВОРИХ.....605
Зміна ліпідного профілю
Статини
Ускладнення, пов'язані з лікуванням
Кровотечі
Реабілітація
СТРАТЕГІЯ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТА З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ.....610
Перший крок: оцінка при госпіталізації
Другий крок: уточнення діагнозу і визначення ризику

Третій крок: інвазивна стратегія

Консервативна стратегія

Ургентна інвазивна стратегія

Рання інвазивна стратегія

Четвертий крок: визначення методики реваскуляризації

П'ятий крок: виписка і ведення хворих після виписки

ЛІТЕРАТУРА.....612

ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

Значення гострого коронарного синдрому, до якого належить як ІМ, так і нестабільна стенокардія, у формуванні структури захворюваності і смертності від ІХС неодноразово демонструвалося авторитетними клінічними дослідженнями. Так, відповідно до європейського регістру Euro Heart Survey on Acute Coronary Syndromes I (ACS-I, Європейського кардіологічного дослідження гострого коронарного синдрому), що охоплював 25 країн Європи, в 2000–2001 рр. смертність і розвиток нефатального ІМ за 6 міс після розвитку гострого коронарного синдрому становили 10,2% (рис. 2.1).

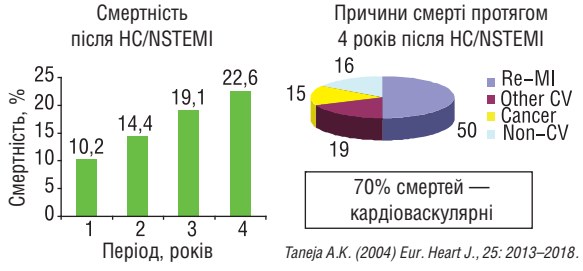


Рис. 2.1. *Смертність хворих із гострим коронарним синдромом без елевації ST за даними Euro Heart Survey on Acute Coronary Syndromes. HC — нестабільна стенокардія; NSTEMI — ІМ без елевації сегмента ST; Re-MI — повторний ІМ; Other CV — інші кардіоваскулярні захворювання; Cancer – онкологічні захворювання; Non-CV – некардіоваскулярні захворювання*

ACS-I включав 10 484 пацієнти, виписаних з діагнозом «гострий коронарний синдром». Euro Heart Survey on Acute Coronary Syndromes II (ACS-II) включав 6385 пацієнтів (2004 р.) з 190 клінік 32 країн. Розподіл за типами гострого коронарного синдрому був порівнянний в обох дослідженнях — 42 і 47% склали хворі з ІМ, інші — виписані з діагнозом «гострий коронарний синдром без елевації *ST*» (NSTE-ACS). Середній вік пацієнтів становив 65 років, ⅔ з них чоловіки. 30-денна смертність при гострому коронарному синдромі без елевації *ST* практично не відрізнялася у двох дослідженнях і становила 3,5 та 3,4%, при ІМ знизилася з 8,4 до 6,4%.

Автори відзначили збільшення кількості інвазивних процедур при гострому коронарному синдромі без елевації *ST*. Збільшилася кількість пацієнтів, яким проводили коронароангіографію, з 52 до 63%, підвищилася також частота проведення перкутанного коронарного втручання — з 25 до 37%, включаючи стентування — 18% в ACS-I та 34% в ACS-II. Частота призначення оптимальної медикаментозної терапії (блокатори β-адренорецепторів, антиагреганти, інгібітори АПФ, статини) також підвищилася з 2001 по 2004 р. Особливо значно збільшилася частка статинів — з 53% в ACS-I до 80% в ACS-II і клопідогрела — з 29 до 61%.

Регістр GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), що охоплює 30 країн світу, дає приблизно такі ж числа. Цікаво, що обидва регістри фіксують переважно хворих із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента *ST* (у GRACE — це 63%). Канадський регістр гострого коронарного синдрому зареєстрував найвищу смертність протягом року саме серед пацієнтів із не-Q-інфарктом — майже 10%.

Регістр гострого коронарного синдрому — CRUSADE (Coronary Revascularization UltraSound Angioplasty DEvice trial) у США демонструє значною мірою аналогічні цифри. Ангіографія проводиться в 62% випадків, перкутанне коронарне втручання — в 37%, АКШ — в 12%. Призначення медикаментозної терапії при виписці з клініки також аналогічне — ацетилсаліцилова кислота в 90% випадків, блокатори β-адренорецепторів – 83%, інгібітори АПФ — 61%, статини — 79%, клопідогрел — 56%. Середня 7-денна смертність становить 4,7%.

КЛАСИФІКАЦІЯ

Згідно з наказом № 436 Міністерства охорони здоров'я України від 03.07.2006 р. у затверджених протоколах надання медичної допомоги за фахом «Кардіологія» у частині «Надання медичної допомоги хворим з гострим коронарним синдромом без елевації *ST* (ІМ без зубця *Q* і нестабільна стенокардія)» ці патологічні стани відносяться до рубрики І20–І22 за МКХ-10.

ОЗНАКИ ТА КРИТЕРІЇ ДІАГНОСТИКИ ЗАХВОРЮВАННЯ

Гострий коронарний синдром – група симптомів і ознак, що дозволяють запідозрити гострий ІМ або нестабільну стенокардію.

Термін «гострий коронарний синдром» використовується при першому контакті із хворими як попередній діагноз. Включає гострий коронарний синдром зі стійкою елевацією сегмента *ST* на ЕКГ і без такої. Перший у більшості випадків передує гострому ІМ із зубцем *Q* на ЕКГ, другий — гострому ІМ без зубця *Q* і нестабільній стенокардії (заключні клінічні діагнози).

Гострий ІМ — це некроз будь-якої маси міокарда внаслідок гострої тривалої ішемії. Нестабільна стенокардія — гостра ішемія міокарда, тяжкість і тривалість якої недостатня для розвитку некрозу міокарда. Гострий ІМ без підйому *ST* без *Q* відрізняється від нестабільної стенокардії підвищенням рівня біохімічних маркерів некрозу міокарда в крові, які при нестабільній стенокардії відсутні.

Практично можна виділити дві категорії пацієнтів із гострим коронарним синдромом (визначення Європейського товариства кардіологів):

• Пацієнти з можливим гострим коронарним синдромом і тривалим дискомфортом у грудній клітці та персистувальною елевацією сегмента *ST* (або блокадою лівої ніжки пучка Гіса, яка виникла). Збереження елевації сегмента *ST* звичайно свідчить про гостру тотальну коронарну оклюзію. Мета терапії — швидка, повна та стійка реканалізація шляхом застосування фібринолітиків (якщо вони не протипоказані) або виконання первинної ангіопластики (якщо це технічно можливо).

• Пацієнти з болем у грудній клітці і змінами на ЕКГ, які можуть свідчити про ІХС. При цьому немає персистувальної елевації сегмента *ST*, але є стійка або короткострокова депресія сегмента *ST* або інверсія зубця *T*, сплощення зубця *T*, псевдонормалізація зубців *T* або неспецифічні зміни ЕКГ; при госпіталізації хворого може зберігатися нормальна картина ЕКГ. У цю категорію включають пацієнтів із характерними для ішемії змінами ЕКГ, але без симптомів («німа ішемія»).

Зараз очевидно, що гострі коронарні синдроми, а саме нестабільна стенокардія й ІМ, мають загальний анатомічний субстрат. Паталогоанатомічні, ангіоскопічні та біологічні спостереження довели, що нестабільна стенокардія й ІМ характеризуються різними клінічними проявами, але мають однаковий патофізіологічний механізм, а саме розрив атеросклеротичної бляшки або її ерозію, з різним ступенем накладення тромбу або дистальної емболізації. Розроблено клінічні критерії, що дозволяють клініцистові приймати своєчасні рішення і обирати найкращу тактику лікування, опираючись на стратифікацію ризику і патогенетичний підхід до втручання.

Стратегія ведення пацієнтів із гострими коронарними синдромами полягає в корекції ішемії і симптомів, динамічному спостереженні шляхом серійної реєстрації ЕКГ, повторних вимірах маркерів некрозу міокарда (тропоніну і МВ-фракції КФК) і початку відповідної терапії після підтвердження діагнозу.

Ці рекомендації стосуються лише ведення пацієнтів з підозрою на гострий коронарний синдром без стійкою елевації сегмента *ST*.

Слід вказати на кілька обмежень. Ці рекомендації максимально відповідають рекомендаціям Європейського товариства кардіологів 2007 р. (Guidelines for the diagnosis and treatment of non-*ST*-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-*ST*-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. European Heart Journal (2007) 28, 1598–1660). Вони базуються на доказах, отриманих у багатьох клінічних дослідженнях. Необхідно пам'ятати, що ці дослідження виконували на відібраних популяціях з певними клінічними характеристиками, які не завжди відображають реальну клінічну практику лікаря. Варто визнати також швидкий прогрес у вивченні гострих коронарних синдромів; ці рекомендації відображають накопичені на цей час знання. Варто також відзначити, що рекомендації відображають найбільш сучасні технології лікування гострого коронарного синдрому, включаючи інвазивні втручання, можливість виконання яких є далеко не у всіх клініках України, але лікарі повинні знати сучасний алгоритм лікування гострого коронарного синдрому і намагатися виконувати його.

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ

Дослідження, виконані протягом останніх десятиліть, дозволили зрозуміти і значною мірою розкрити складні механізми виникнення гострого коронарного синдрому. Взагалі, гострі коронарні синдроми зумовлені гострим або підгострим первинним зниженням постачання міокарда киснем, що провокується розривом атеросклеротичної бляшки, асоційованим із запаленням, тромбозом, вазоконстрикцією і мікроемболізацією (рис. 2.2).

За E. Braunwald et al. (2000) J. Am. Coll. Cardiol., 36: 970–1062.

Рис. 2.2. *Секційні дані*

РОЗРИВ БЛЯШКИ ТА ЕРОЗІЯ

Доведено, що атеросклероз — це не поступовий, лінійний процес, а скоріше захворювання з фазами стабільності і нестабільності, раптова і непередбачувана зміна симптомів, пов'язаних з розривом бляшки. Бляшки, схильні до розриву, мають велике ліпідне ядро, низьку щільність гладком'язових клітин, високу щільність макрофагів, тонку фіброзну пластинку з дезорганізованого колагену, а також високу концентрацію тканинного фактора. Ліпідне ядро формує клітинну масу усередині колагенового матриксу бляшки. Після загибелі тучних клітин ліпідне ядро може створюватися шляхом активного розчинення колагену металопротеїназами, а не тільки шляхом пасивного накопичення. Ліпідне ядро бляшок, схильних до розриву, характеризується високим вмістом ефірів ХС зі значною часткою поліненасичених жирних кислот. На граничних ділянках розірваних бляшок частка поліненасичених жирних кислот менша порівняно з центром. Відносна пропорція різних жирних кислот може впливати на локальне формування тромбоцитарних згустків і тромбу.

Активний розрив, імовірно, пов'язаний із секрецією протеолітичних ензимів макрофагами, які можуть послабити фіброзну покришку. Пасивний розрив бляшки пов'язаний з фізичними силами, які діють у найслабшій ділянці фіброзної покришки в місці з'єднання бляшки і прилеглої «нормальної» стінки. Вразливість бляшки може залежати від кругового напруження стінки, розміщення, розміру і складу ліпідного ядра, а також впливу потоку крові на поверхню стінки бляшки. Крім розриву бляшки, як один із базисних механізмів патогенезу гострого коронарного синдрому описували ерозію бляшки, що виявляють частіше у жінок, пацієнтів із цукровим діабетом і АГ. Є певні докази того, що ерозія більше поширена на фоні стенозу високого ступеня, а також при локалізації стенозу в правій коронарній артерії. При гострій коронарній смерті її поширеність оцінюють в 40%, при гострому ІМ — в 25%. Для розриву бляшки ці показники становлять відповідно 37% у жінок і 18% у чоловіків. Коли виникає ерозія, тромб прилипає до поверхні бляшки, а коли бляшка розривається, тромб утягують глибші шари бляшки, аж до ліпідного ядра; коли остання ситуація не коригується відповідними структурними змінами, вона може сприяти росту і швидкому прогресуванню атеросклеротичної бляшки (рис. 2.3).

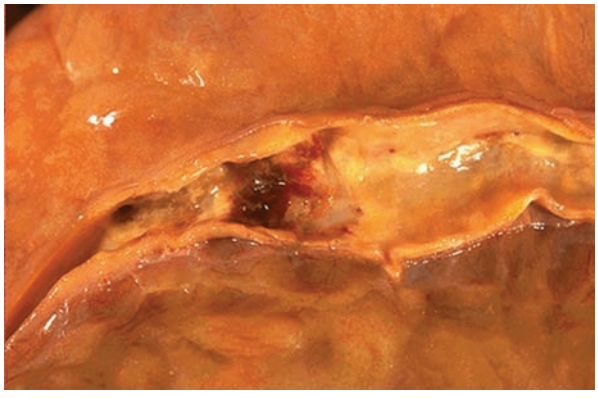


Рис. 2.3. *Секційні дані — деструкція бляшки і тромбоз*

ЗАПАЛЕННЯ

Клінічний перебіг ІХС часто характеризується непрогнозованістю, більше ніж у 60% випадків гострий коронарний синдром розвивається на фоні незначного гемодинамічного стенозу, що не перевищує 50% і не викликає ішемічних явищ. За даними метааналізу 4 великих досліджень тільки в 14% випадків гострий ІМ виникав на фоні стенозу вираженістю >70%, а ангіографічно встановлено менш інтенсивне ураження коронарних артерій в осіб з попереднім гострим коронарним синдромом або ІМ, ніж у пацієнтів зі стабільною стенокардією.

Дані клінічних спостережень свідчать про те, що причиною розвитку гострого коронарного синдрому є не вираженість стенозу, а нестабільність атеросклеротичної бляшки, тому реваскуляризаційні втручання зменшують тяжкість симптомів стенокардії, підвищують якість життя хворих з ІХС, але мало відбиваються на ризику розвитку ІМ. З іншого боку, ліпідокоригувальна терапія, практично не впливаючи на тяжкість стенозу, має виражену попереджувальну дію відносно кінцевих точок.

В останні роки накопичується все більше фактів, що свідчать про провідну роль запалення не тільки в ініціації і прогресуванні атеросклерозу, але і у розвитку його гострих клінічних проявів, оскільки нестабільність бляшки визначається насамперед поточним запальним процесом у ній. У багатьох випадках розвиток гострого коро-

нарного синдрому провокується інфікуванням, адже відомо, що частота розвитку ІМ і кардіальна смертність значно зростають під час і після бактеріальних інфекцій та епідемій грипу.

Більшість дослідників розділяє точку зору, що активація системного запалення у хворих з гострим коронарним синдромом є первинною і лежить в основі його розвитку, а не відображає реакцію на ураження міокарда, хоча сам по собі некроз міокарда — потужний прозапальний стимул. Підвищений вміст у крові маркерів запалення є особливо значимою прогностичною ознакою коронарних подій в осіб зі стабільним або безсимптомним перебігом ІХС. Це переконливо свідчить на користь того, що запалення, яке лежить в основі дестабілізації ІХС, має самостійний характер і значною мірою незалежне як від вираженості стенозувального ураження коронарних судин, так і некрозу міокарда.

Передумовою для розвитку нестабільності бляшки є і нагромадження в ній позаклітинних ліпідів, зумовлене інтенсивним апоптозом пінистих клітин макрофагальної природи. У бляшці виникає «зона смерті», де цитотоксичне з'єднання типу оксистеролів, що входять до складу модифікованих ліпопротеїнів, захоплених макрофагами, зумовлюють їх дисфункцію та апоптоз.

Гепатоцити секретують СРБ через 6 год після специфічної стимуляції. Тому наявність високого рівня СРБ у період до 6 год після появи симптоматики гострого коронарного синдрому не може бути пов'язана з некрозом міокарда і відбиває рівень локального запалення в бляшці до її руйнування. Це підтверджувалося й відсутністю в досліджених хворих підвищеного рівня в плазмі крові МВ-фракції КФК або тропоніну Т. Проведення секційного дослідження померлих від ІМ показало, що рівень СРБ корелював з кількістю схильних до руйнування тонкостінних бляшок. Ці дані свідчать про те, що підвищений рівень СРБ у перші 6 год розвитку гострого коронарного синдрому відбиває запальну активність у зруйнованій бляшці.

У той же час високий рівень білків гострої фази у пацієнтів із нестабільною стенокардією не корелює ізольовано ні з вираженістю атеросклеротичного ураження судин, ні з вираженістю некрозу міокарда. Чіткіша залежність відзначена між активністю системного запалення і характером динаміки процесу після гострого коронарного синдрому, вираженість гострої фази прямо корелювала як з коротко-, так і з довгостроковим прогнозом. У 45% пацієнтів із нестабільною стенокардією, у яких рівень СРБ залишається підвищеним протягом 3 міс, ризик повторних дестабілізацій протягом 1 року був вищим.

Однією з безпосередніх причин дестабілізації атеросклеротичної бляшки може бути дія окислених ЛПНЩ на лектиноподібні рецептори LOX-1, що експресуються гладком'язовими клітинами, з розвитком їх апоптозу. Цей ефект найбільш характерний для країв бляшки, найбільш схильних до руйнування; він повністю відтворюється в умовах культури, де окислені ЛПНЩ у концентрації >60 мкг/мл викликали загибель гладком'язових клітин за допомогою апоптозу.

Таким чином, аналіз даних літератури дозволяє зробити висновок, що причиною руйнування бляшки з розвитком гострого коронарного синдрому є активація в ній поточного локального запального процесу, що призводить до деструкції фіброзної капсули в поєднанні зі зростанням активності клітинних і плазмових факторів системи згортання крові і пригніченням фібринолітичої системи. Активність локального запалення в судинній стінці може зростати спонтанно або потенціюватися зовнішніми факторами — системним запальним процесом з інфекційним, імунним або аутоімунним компонентами, гемодинамічними впливами, насамперед підвищенням АТ, оксидантним стресом. Дія кожного з потенціюючих факторів буде відображатися наявністю в крові відповідних маркерів — білків гострої фази, гідроперекисами ліпідів, серопозитивністю до певних збудників, антитілами до модифікованих ліпопротеїнів, HSP (білкам теплового шоку). Саме тому наявність вираженого системного запального процесу, високий рівень СРБ у плазмі крові істотно підвищують ризик руйнування атеросклеротичної бляшки і розвитку гострих коронарних явищ, але не є обов'язковими для них. Гострий коронарний синдром може розвиватися і без вираженого підвищення вмісту в крові маркерів запалення, тому що рівень продукції запальних медіаторів безпосередньо в бляшці не завжди достатній для того, щоб суттєво вплинути на їхній вміст в системній циркуляції. Це пояснює, чому приблизно в 50% випадків гострий ІМ може розвиватися на фоні нормального вмісту в крові СРБ та інших маркерів системного запального процесу.

В епідеміологічних дослідженнях навіть помірне підвищення вмісту в плазмі крові СРБ у здорових осіб поєднується з підвищеним ризиком розвитку атеросклерозу та ІХС. Показано, що в чоловіків у верхньому квінтилі вмісту СРБ (>2,1 мг/л) ризик розвитку ІМ підвищений в 3 рази, мозкового інсульту — в 2 рази порівняно з особами

в нижньому квінтилі (0,55 мг/л). У проспективному дослідженні 144 пацієнти, у яких розвилося симптоматичне ураження периферичних артерій, рівень СРБ виявився на 35% вище (1,34 порівняно з 0,99 мг/л відповідно), ніж у 144 учасників дослідження, що не мали судинних уражень протягом 60 міс спостереження. При цьому ризик розвитку ураження зростав прогресивно в кожному наступному квартилі концентрації СРБ.

Незалежне прогностичне значення рівня СРБ у визначенні ризику коронарних подій як у пацієнтів з ІХС, так і у здорових осіб показане в результатах ряду багатоцентрових досліджень. В учасників дослідження зі вмістом СРБ у верхньому квартилі ризик розвитку ІМ був вищим у 2,9 раза, ця залежність зберігалася протягом 6 років спостереження. Серед 936 здорових учасників дослідження ризик розвитку основних кардіальних явищ протягом 8 років спостереження у верхньому квінтилі розподілу концентрації СРБ був у 3 рази вище, ніж в осіб у нижньому квінтилі.

Крім цього, рівень СРБ є достовірним показником результату дестабілізації клінічного плину ІХС — летальний кінець був відзначений відповідно в 2,2; 3,6 і 7,5% випадків у кожному наступному тертилі розподілу його концентрації в плазмі крові у хворих із гострим коронарним синдромом. В іншому дослідженні протягом 8 років спостереження в осіб у верхньому квартилі вмісту СРБ ризик розвитку ІМ був в 2,9, а інсульту — в 1,9 раза вищим, ніж у нижньому.

Результати ряду великих багатоцентрових досліджень підтвердили, що підвищений рівень СРБ у крові поєднується з несприятливим короткоі довгостроковим прогнозом ІХС, підвищеним ризиком розвитку коронарних випадків. Встановлено, що концентрація СРБ у крові в здорових осіб і у хворих з ІХС корелює з ризиком розвитку гострого коронарного синдрому, інсульту або раптової смерті і є їх достовірною прогностичною ознакою. У проспективному дослідженні встановлено, що вміст СРБ у плазмі крові в пацієнтів з ІХС, у яких розвинувся гострий ІМ, був підвищений в 4 рази порівняно з нормою і в 2 рази — порівняно із вмістом в осіб з неускладненим перебігом ІХС. У хворих з нестабільною стенокардією рівень СРБ >3 мг/л поєднувався з більш ніж дворазовим підвищенням ризику розвитку ІМ, ця залежність підсилювалася при підвищенні його рівня >10 мг/л. Підвищений рівень СРБ є достовірним предиктором підвищеного ризику розвитку ІМ, інсульту і необхідністю коронарної реваскуляризації навіть в осіб із вмістом ХС ЛПНЩ <130 мг/дл.

Рівень СРБ у крові у пацієнтів із нестабільною стенокардією не менш інформативний у прогнозуванні ризику розвитку кардіальної смерті, ніж рівень маркерів некрозу міокарда. Показано, що серед пацієнтів із рівнем тропоніну Т <0,06 мкг/л летальний кінець протягом 37 міс спостереження виникав у 1,2% випадків, до 0,6 мкг/л — у 8,7% випадків і з рівнем, що перевищує 0,6 мкг/л, — в 15,4%. Серед пацієнтів із рівнем СРБ <2 мг/л смертність склала 5,7%, <10 мг/л — 7,8%, >10 мг/л — 16,5%. Серед пацієнтів із вмістом фібриногену в крові <3,4 г/л кардіальна смерть відзначена в 5,4% випадків, із рівнем <3,9 г/л — в 12%, >4,0 г/л — в 12,9%. Між вмістом у крові СРБ і фібриногену, з одного боку, і тропоніну Т — з іншого, не відзначено достовірної залежості, яка б свідчила про те, що системне запалення більшою мірою є причиною розвитку гострого ІМ, ніж його наслідком. Встановлено також наявність кореляції між ризиком розвитку тяжких клінічних наслідків після проведення коронарної ангіопластики і вихідним рівнем СРБ: до 30-го дня — у нижньому квартилі його вмісту частота розвитку ускладнень склала 3,9%, у верхньому — 14,2%. У той же час сама ангіопластика та імплантація стента також призводять до розвитку запалення і значного зростання вмісту в крові СРБ через 48–72 год після втручання.

Трансформація стабільної стенокардії в нестабільну зазвичай поєднується з підвищенням рівня СРБ, сироваткового амілоїду А (SAA) і інтерлейкіну-6 у плазмі крові, що свідчить про активацію локального і розвиток системного запального процесу.

У хворих, що перенесли нестабільну стенокардію, підвищений рівень СРБ (>3 мг/л) є провісником повторної дестабілізації.

У той же час, незважаючи на відзначуване в більшості пацієнтів із гострим коронарним синдромом підвищення вмісту в крові маркерів запалення і високого рівня СРБ як предиктора кардіальних випадків у здорових осіб, осіб групи високого ризику і пацієнтів зі стабільною стенокардією, питання про те, у якому ступені запалення є причиною дестабілізації процесу, а в який воно виникає як наслідок ураження міокарда, залишається суперечливим. Некроз міокарда може бути потужним стимулом для продукції СРБ, і тому його рівень у крові розглядається не тільки як провісник, але і маркер ураження серця. Показано, що концентрація СРБ зростає через 4–6 год після розвитку ІМ і, подвоюючись кожні 6 год, підвищується через 24–96 год у ⩾100 разів.

У ряді досліджень встановлено кореляцію між рівнем СРБ у крові, вивільненням КФК, розміром зони некрозу, ризиком розвитку недостатності ЛШ і розривів його стінки. Протягом 1 року після перенесеного ІМ концентрація СРБ >20 мг/л була показником високого ризику розвитку аневризми шлуночка, СН і кардіальної смерті.

Однак в інших роботах встановлено, що рівень СРБ вірогідно підвищується у хворих з гострим ІМ переважно в тих випадках, де його розвитку передував досить тривалий період нестабільної стенокардії, тоді як гострий розвиток ІМ може не супроводжуватися підвищенням вмісту в крові СРБ. Високий рівень СРБ при гострому коронарному синдромі відзначений і у пацієнтів без біохімічних ознак некрозу міокарда (тропонін-негативних) і тому може бути відображенням активації хронічного запального стану, характерного для атеросклерозу, що призводить до руйнування бляшки. В осіб з гострим коронарним синдромом, але без ознак ураження міокарда і підвищення рівня тропоніну І, вміст СРБ <5 мг/л не супроводжувався повторним розвитком кардіальних подій, >5 мг/л — в 11% випадків. Крім того, у здорових учасників дослідження прийом ацетилсаліцилової кислоти і статинів запобігав розвитку кардіальних випадків тільки при високих показниках СРБ. Крім цього, виживаність осіб із гострим коронарним синдромом максимальна при нормальному рівні СРБ та тропоніну і мінімальна при зростанні рівня обох, а підвищене значення кожного з показників — тропоніну, СРБ та інтерлейкіну-6 є достовірним провісником тяжкого наслідку. Найбільший ризик розвитку повторних коронарних випадків протягом 6 міс у осіб із гострим коронарним синдромом відзначається при одночасному підвищенні рівня СРБ і тропоніну І, тоді як при відсутності цих змін повторні кардіальні випадки не спостерігалися. Ці дані також свідчать про самостійне прогностичне значення рівня СРБ у крові, що не залежить від наявності некрозу міокарда.

Прогностична значимість рівня СРБ у плазмі крові у осіб з ІХС визначається наявністю прямої його залежності від стану бляшки. Так, при постмортальному дослідженні 302 випадків раптової смерті середнє значення СРБ становило 3,2 мг/л при гострому розриві бляшки, 2,9 мг/л — при її ерозії, 2,5 мг/л — при стабільній бляшці і 1,4 мкг/мл — у контролі, стан бляшки корелював з рівнем СРБ незалежно від віку, статі, паління та ІМТ. Інтенсивність фарбування макрофагів атеросклеротичних уражень СРБ була вірогідно вищою у випадках підвищеного його вмісту в плазмі крові, що означає наявність в осіб з ІХС прямого зв'язку вмісту СРБ у плазмі крові і атеросклеротичній бляшці. Існування цього зв'язку патогенетично зумовлене тим, що СРБ може синтезуватися не тільки в печінці, але й безпосередньо в макрофагах у зоні запалення. Показано, що в бляшках СРБ локалізується в пінистих клітинах або зв'язаний позаклітинно з білками комплементу.

Наведені дані означають, що СРБ прямо бере участь у розвитку запального компонента атеросклерозу, ІХС і її гострих форм і може бути як показником активності процесу, так і однією з мішеней при проведенні ангіопротекторних втручань.

Наведені дані свідчать про те, що запалення відіграє визначальну роль не тільки у виникненні, але також у прогресуванні і руйнуванні атеросклеротичної бляшки, а високий рівень СРБ і ряду інших маркерів активності запалення прямо корелює з ризиком розвитку тяжких коронарних випадків.

ТРОМБОЗ

Тромбоз індукується в місці розриву або ерозії бляшки. Може призвести до швидких змін вираженості стенозу, субтотальної або тотальної оклюзії судини. Наповнене ліпідами ядро, що відкривається після розриву бляшки, є високотромбогенним і характеризується вищою концентрацією тканинного фактора, ніж інші компоненти бляшки. Більше того, існує сильний зв'язок між активністю тканинного фактора і присутністю макрофагів. Системна прокоагулянтна активність моноцитів критично зростає при нестабільній стенокардії. Можуть також втягуватися інші фактори, які сприяють системній гіперкоагуляції; в утворенні тромбу беруть участь також гіперхолестеринемія, фібриноген, порушення фібринолізу й інфекція. Тромб, що з'являється при гострому коронарному синдромі, переважно багатий тромбоцитами. Минущі епізоди оклюзії або субтотальної оклюзії судин і асоційовані з цим минущі симптоми і зміни ЕКГ можливо пояснити спонтанним тромболізисом.

Однак порушення цілісності атеросклеротичної бляшки не є єдиною детермінантою розвитку гострого коронарного синдрому. За результатами аутопсій безсимптомне руйнування бляшок в коронарних артеріях відзначається приблизно в 9% здорових осіб, в 22% пацієнтів із цукровим діабетом і АГ. В той же час у осіб, померлих від кардіальних причин, менше 50% всіх бляшок, що зруйнувалися (в середньому >2 у кожному випадку) призводять до розвитку внутрішньосу-

динного тромбозу, достатнього для відтворення критичного обмеження кровотоку.

Питання про те, як оклюзуючий тромбоз коронарної артерії з наступним розвитком ІМ може виникати на фоні помірного стенозування і зменшення судинного просвіту тільки на 50–60%, тривалий час залишалося не з'ясованим. Відомо, що для розвитку стабільного тромбу в місці ураження судинної стінки необхідне зменшення просвіту не менше ніж на 90–95%, інакше пристіночний тромб змивається потоком крові у зв'язку з високою швидкістю руху в коронарних артеріях і більшому градієнті тиску, що виникає в місці оклюзії. Це ймовірне протиріччя отримало чітке роз'яснення в дослідженні, заснованому на зіставленні коронароангіограм, отриманих в 20 хворих у межах 1 тиж до розвитку ІМ, з тими, реєстрація яких передувала ІМ на 3–6 міс. Результати цього аналізу свідчили про те, що руйнування бляшки і виникнення оклюзуючого тромбу з розвитком ІМ розділені значним проміжком часу. В період, що передував ІМ за кілька тижнів або місяців, стеноз був слабко виражений (у середньому 30%), дуже рідко мав ексцентричний характер і нерівності. За 3 дні до розвитку ІМ на фоні клінічних ознак нестабільної стенокардії уражений коронарний сегмент характеризувався значним стенозом (у середньому 71%), ексцентрично розташованим ураженням і множинними нерівностями — індикаторами руйнування бляшки.

На підставі цих даних автори прийшли до висновку, що руйнування бляшки поєднується з геморагією в ній і розвитком інтрамурального тромбу, у результаті чого різко зростає вираженість стенозу, виникають умови для утворення оклюзуючого внутрішньосудинного тромбу, припинення кровотоку і розвитку ІМ. Тому кровотеча в зруйновану бляшку, розвиток інтрамурального тромбу і різке зростання ступеня стенозу є компонентами гострого коронарного синдрому, що зумовлюють розвиток оклюзуючого тромбу і гострого ІМ в осіб, у яких за кілька днів до загострення стеноз міг навіть не досягати гемодинамічно значимого рівня.

Внутрішньосудинне тромбоутворення навіть в умовах виражених порушень цілісності судинної стінки є патологічним процесом і може виникати тільки при підвищеній активності згортальної системи крові. Тому порушення гемостатичної функції є однією з найважливіших складових патогенезу гострого коронарного синдрому і особливо його трансформації в ІМ. Багаторазово показано, що ліпіди і ліпопротеїни впливають на експресію і функцію тромботичних, фібринолітичних, реологічних факторів і на гемостаз у цілому.

Особливо це характерно для ліпопротеїнів, багатих ТГ (ХМ і їх ремнантів, ЛПДНЩ), які підвищують активність фактора VII (проконвертину), інгібітору активації плазміногену 1-го типу (PAI-1), в'язкість крові і плазми крові. Вони також активують тромбоцити, стимулюють експресію транскрипційних факторів клітинами ендотелію, тоді як ЛПВЩ інгібують агрегацію тромбоцитів і еритроцитів, зменшують в'язкість крові, придушують активність транскрипційних факторів і інгібітору активації плазміногену 1-го типу. Тому характер реакції системи згортання і ризик розвитку оклюзуючого тромбу після руйнування або ерозії бляшки значною мірою визначаються рівнем і спектром ліпопротеїнів крові.

Гіпертригліцеридемія та аліментарна гіперліпідемія супроводжуються підвищенням активності фактора VII у результаті того, що вільні жирні кислоти, що утворюються при гідролізі ТГ до ЛПДНЩ, частково залишаються асоційованими з їхньою поверхнею, зумовлюючи появу на ній негативного заряду і активацію зовнішнього шляху згортання крові. Ці ефекти особливо виражені у осіб з порушеннями ліпідного обміну, характерними для цукрового діабету, і неодноразово встановлено, що рівень ТГ, глюкози і інсуліну в крові прямо корелює з активністю інгібітору активації плазміногену 1-го типу і зворотно — з активністю тканинного активатора плазміногену (t-PA). Крім цього, підвищення вмісту ХМ, ЛПДНЩ і ЛПНЩ у крові супроводжується зростанням її в'язкості, вона істотно підвищена у хворих із фенотипом IV (сімейна гіпертригліцеридемія) і IIb (сімейна гіперхолестеринемія). Поєднання цих змін зумовлює значне зростання тромбогенної активності у осіб з підвищеним вмістом у крові ремнант ліпопротеїнів, багатих ТГ.

Тромб, сформований у місці розриву бляшки, може ділитися на невеликі фрагменти, які мігрують разом з потоком крові, викликаючи оклюзію артеріол і капілярів. Ці тромбоцитарні емболи можуть бути причиною невеликих ділянок некрозу (мінімальне ураження міокарда, малі інфаркти) при відсутності оклюзії епікардіальної коронарної артерії.

ВАЗОКОНСТРИКЦІЯ

Багатий на тромбоцити тромб може виділяти вазоконстриктивні субстанції, такі як серотонін і тромбоксан A_2. Це визначає вазоконстрикцію в місці розриву бляшки або в мікроциркуляторному руслі. Описаний ефект є домінуючим чинником варіантної стенокардії Принцметала, що

характеризується минущим, раптовим звуженням сегмента коронарної артерії, якому не передує підвищення потреби міокарда в кисні. Ці епізоди гострої трансмуральної ішемії провокуються локалізованим коронарним вазоспазмом, що веде до сильного звуження або оклюзії однієї або кількох більших епікардіальних коронарних судин.

МІОКАРД

Паталогоанатомічні дослідження у пацієнтів із гострим коронарним синдромом без персистувальної елевації сегмента *ST* дозволили виявити широкий спектр патологічних змін у міокарді, які пов'язані з ураженою судиною. При нестабільній стенокардії міокард може залишатися незміненим або з різним ступенем вираженості некрозу. У деяких пацієнтів виявляють ділянки некрозу клітин у міокарді, появу яких пояснювали повторними епізодами емболізації.

Серцевий тропонін Т або тропонін І є найбільш чутливими і специфічними маркерами міокардіального некрозу, які стали методами вибору в обстеженні пацієнтів із підозрою на гострий коронарний синдром. Обмежені ділянки некрозу часто не вдається виявити звичайними вимірами КФК або МВ-фракції КФК. Вміст цих ферментів може залишатися в межах норми або трохи вищим верхньої границі норми. Підвищені рівні серцевого тропоніну при відсутності змін МВ-фракції КФК позначають як «мінімальне ураження міокарда». Ця концепція має велике практичне значення щодо несприятливого результату і вибору режиму терапії.

ДІАГНОЗ

СКАРГИ

Клінічна картина гострого коронарного синдрому включає широке різноманіття симптомів. Класичні риси типового ішемічного серцевого болю добре відомі. Звичайно розрізняють кілька варіантів клінічного перебігу: тривалий (>20 хв) — ангінозний біль у спокої, виникнення вперше в житті тяжкої стенокардії (III ФК за класифікацією Канадського товариства з серцево-судинних захворювань) або недавня дестабілізація попередньо стабільної стенокардії з досягненням принаймні III ФК (прогресуюча стенокардія). Тривалий біль відзначають у 80% пацієнтів, тоді як тяжку стенокардію, яка вперше виникла, або прогресуючу стенокардію — лише у 20%.

Утім, досить розповсюдженими є атипові варіанти перебігу гострого коронарного синдрому. Вони частіше спостерігаються в пацієнтів молодого (25–40 років) і старечого (>75 років) віку, пацієнтів із цукровим діабетом і жінок. До атипових проявів нестабільної стенокардії належать біль, переважно в спокої, біль в епігастральній ділянці, порушення з боку ШКТ, пульсуючий біль у грудній клітці, біль з деякими ознаками плевриту, наростання задишки. В одному із багатоцентрових досліджень гостру ішемію міокарда діагностували в 22% пацієнтів, яких госпіталізували у відділення невідкладної допомоги з ріжучим або пульсуючим болем у грудній клітці, в 13% пацієнтів із болем типу плевриту і лише в 7% пацієнтів, у яких біль у грудній клітці відтворювався шляхом пальпації. Крім того, варіантну стенокардію, що становить частину спектра нестабільної стенокардії, нерідко не вдається діагностувати при обстеженні хворих.

ФІЗИКАЛЬНЕ ОБСТЕЖЕННЯ

При фізикальному обстеженні, що включає, зокрема, огляд грудної клітки, аускультацію, вимір ЧСС і АТ нерідко не виявляють патологічних змін. Мета обстеження — виключити некардіальні причини болю в грудній клітці, можливість неішемічних серцевих розладів (перикардит, захворювання клапанів серця), потенційних сприятливих екстракардіальних факторів, пневмотораксу, ознак гемодинамічної нестабільності і дисфункції ЛШ.

ЕКГ

Реєстрація ЕКГ у спокої — ключовий елемент обстеження пацієнтів із підозрою на гострий коронарний синдром. Це корисний засіб скринінгу пацієнтів з атиповими скаргами, що дозволяє виявити ознаки інших захворювань, таких як перикардит, легенева емболія або кардіоміопатія. Бажано здійснити запис ЕКГ у момент виникнення симптомів і порівняти її графіку з моментом, коли симптоми зникнуть. Дуже важливу інформацію дає порівняння з попередніми ЕКГ, особливо у пацієнтів із супутньою серцевою патологією, такою як ГЛШ або перенесений раніше ІМ. Виражені зубці *Q*, які можуть свідчити про попередній ІМ, дозволяють запідозрити виражений атеросклероз коронарних артерій, але не обов'язково свідчать про нестабільність стану на момент обстеження.

Зрушення сегмента *ST* і зміни зубця *T* — найбільш надійні ЕКГ-індикатори нестабільної фази перебігу ІХС. Депресія сегмента *ST* більше ніж на 1 мм у двох або більше відведеннях ЕКГ, що виникає на фоні відповідного клінічного стану, з високою ймовірністю свідчить про гострий коронарний синдром, так само як інверсія зубців *T*

(більш ніж на 1 мм) у відведеннях з домінуючим зубцем *R*, хоча остання зміна менш специфічна.

Глибока симетрична інверсія зубців *T* у передніх грудних відведеннях часто пов'язана з тяжким стенозом проксимального відділу лівої передньої низхідної коронарної артерії. Нетипові зміщення сегмента *ST* і зміни зубця *T* (менше ніж на 1 мм) менш специфічні. Їх нерідко виявляють у пацієнтів, у яких іншими методами вдалося виключити нестабільну стенокардію. Іноді під час ішемічних нападів виникають епізоди блокади ніжки пучка Гіса. Слід визнати, що повністю нормальна картина ЕКГ у пацієнтів з типовими ангінозними симптомами не виключає можливості гострого коронарного синдрому. Приблизно в 5% хворих із нормальною картиною ЕКГ, яких випису-вали з відділень невідкладної допомоги, в кінцевому результаті діагностували гострий ІМ або нестабільну стенокардію. Крім того, реєстрація нормальної ЕКГ у пацієнта з вираженим болем у грудній клітці свідчить про необхідність розгляду інших можливих причин больового синдрому.

Елевація сегмента *ST* свідчить про наявність трансмуральної ішемії, викликаної коронарною оклюзією. Персистувальна елевація сегмента *ST* характерна для формування ІМ. Минущу елевацію сегмента *ST* відзначають при гострому коронарному синдромі і особливо при стенокардії Принцметала.

Для виявлення або виключення наявності змін сегмента *ST* під час зворотних епізодів болю в грудній клітці або при німій ішемії міокарда корисне проведення моніторингу сегмента *ST* у множинних відведеннях.

БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ УРАЖЕННЯ МІОКАРДА

Серед маркерів некрозу міокарда зараз віддають перевагу серцевому тропоніну Т або тропоніну І, які є більш специфічними і надійними в цих умовах, ніж традиційні серцеві ензими, такі як КФК або її ізоензим — МВ-фракція КФК. Встановлено, що будь-яке підвищення вмісту тропоніну Т або І відображає некроз клітин міокарда. При наявності ознак ішемії міокарда (біль у грудях, зміни сегмента *ST*) ці зміни розцінюють як ІМ.

Комплекс тропоніну формується трьома відмінними структурними протеїнами (тропоніни І, С і Т). Розміщується в тонких волокнах скорочувального апарату тканини скелетних і серцевих м'язів, що регулює кальційзалежну взаємодію міозину та актину. Серцеві ізоформи всіх трьох тропонинів кодуються різними генами, їх можна відрізнити моноклональними антитілами, які розпізнають певну послідовність амінокислот. Серцеві ізоформи тропоніну Т і І є винятково в кардіоміоцитах. Тому виявлення серцевого тропоніну Т або тропоніну І специфічне для ураження міокарда, що дозволяє говорити про ці маркери як про новий золотий стандарт діагностики. При умовах «псевдопозитивного» підвищення вмісту МВ-фракції КФК, наприклад при травмі скелетних м'язів, дослідження тропонінів дозволяє виявити наявність будь-якого ураження серця. У пацієнтів із ІМ початковий ріст концентрації тропонінів у периферичній крові спостерігається через 3–4 год, що зумовлено їхнім вивільненням з депо, а при персистувальній елевації втримується протягом до 2 тиж, що пов'язано із протеолізом контрактильного апарату. Значне пропорційне підвищення тропонінів і низькі концентрації тропоніну в плазмі крові в здорових осіб дозволяють виявляти ураження міокарда приблизно в ⅓ пацієнтів, які надходять із нестабільною стенокардією, навіть без зміни активності МВ-фракції КФК. Важливо підкреслити, що підвищення тропоніну можливе при інших небезпечних для життя станах, які проявляються болем у грудній клітці, таких як розшаровуюча аневризма аорти або емболія легенів. Це необхідно враховувати при проведенні диференціальної діагностики.

Слід визнати, що однократного визначення вмісту тропоніну при госпіталізації пацієнта недостатньо, оскільки в 10–15% пацієнтів зміни вмісту тропоніну виявляють у більш пізній період. Для того, щоб встановити або виключити наявність ураження міокарда, протягом перших 6–12 год після госпіталізації або після будь-яких наступних епізодів сильного болю в грудній клітці необхідно повторювати аналізи крові. Якщо останній епізод болю в грудній клітці був більш ніж за 12 год до першого визначення тропоніну, друге визначення можна пропустити при відсутності інших підстав підозрювати ІМ.

Підвищення вмісту серцевих тропонінів також спостерігається в умовах неішемічного ураження міокарда. Це не слід розглядати як псевдопозитивний результат тестів, а скоріше як відображення чутливості маркера. Справжні псевдопозитивні результати документовані для тропоніну Т при скелетних міопатіях або ХНН, а для тропоніну І — у зв'язку із взаємодією імунних реактивів з ланцюгами фібрину або гетерофільними антитілами. Сучасні реактиви дозволяють перебороти ці обмеження, хоча іноді можуть спостерігатися псевдопозитивні результати.

Варто пам'ятати, що ряд патологічних станів також може викликати підвищення рівня тропоніну:

• Контузія серця або інші травматичні ураження, включаючи операції шунтування, абляції, установка штучного водія ритму та інших.
• Застійна СН — гостра і хронічна.
• Розшарування аорти, захворювання аортальних клапанів.
• ГКМП.
• Тахі- або брадиаритмія, блокада.
• Апікальний «балонний» синдром.
• Рабдоміоліз з ураженням міокарда.
• Емболія ЛА, легенева гіпертензія.
• Ниркова недостатність.
• Гострі неврологічні захворювання, включаючи інсульт або субарахноїдальна кровотеча.
• Інфільтративні захворювання, такі як амілоїдоз, саркоїдоз, склеродермія.
• Запальні захворювання, такі як міокардит, перикардит, ендокардит.
• Отруєння токсинами або лікарським засобом.
• У пацієнтів у критичному стані, особливо з дихальною недостатністю або сепсисом.
• Опіки, особливо при >30% ураженні площі тіла.
• Екстремальні перевантаження.

Не існує фундаментальних відмінностей між оцінкою тропоніну Т і тропоніну І. Відмінності результатів досліджень переважно пояснюються різними критеріями включення пацієнтів, відмінностями способу отримання зразків крові для аналізу, використанням реактивів з різними діагностичними границями.

Зміни в часі різних маркерів некрозу міокарда наведені на рис. 2.4.

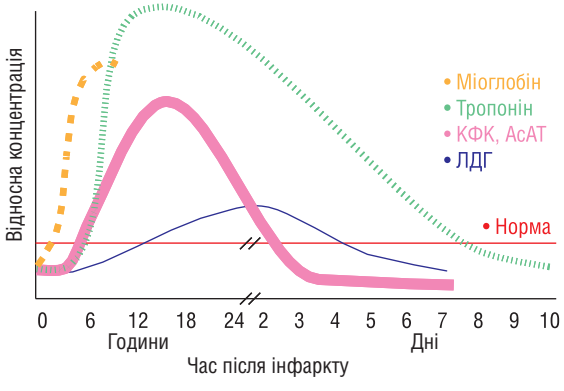


Рис. 2.4. *Зміни за часом концентрації в крові маркерів ураження міокарда*

Міоглобін — відносно ранній маркер, тоді як зміна рівня МВ-фракції КФК або тропоніну з'являються пізніше. У пацієнтів із великим ІМ концентрація тропоніну залишається підвищеною протягом 1–2 тиж. Це може ускладнювати діагностику повторного некрозу (реінфаркту) у пацієнтів з недавно перенесеним ІМ. У цьому випадку перевага для виявлення реінфаркту має повторний вимір МВ-фракції КФК або міоглобіну.

Рекомендації по діагностиці

• *У пацієнтів із підозрою на гострі форми ІХС діагноз повинен базуватися на комплексному аналізі клінічної картини, ЕКГ, рівня біомаркерів.*

• *Реєстрацію 12 відведень ЕКГ у спокої необхідно провести в межах 10 хв від моменту першого контакту хворого з лікарем і повторювати при поновленні симптомів, через 6 і 24 год і при виписці з госпіталю.*

• *Вимір рівня тропоніну Т або І необхідно здійснювати при госпіталізації хворого протягом 60 хв і повторити через 6–12 год при первинному негативному результаті.*

• *У пацієнтів без поновлення ангінозного болю при нормальній ЕКГ і негативному тропоніновому тесті показано перед випискою проведення неінвазивних стрес-тестів.*

ОЦІНКА РИЗИКУ

Вибір тактики ведення пацієнтів із встановленим діагнозом «гострий коронарний синдром» визначається ризиком прогресування в гострий ІМ і ризиком смерті.

Гострі коронарні синдроми діагностують у гетерогенній групі пацієнтів з різноманітними клінічними проявами, відмінностями ступеня і вираженості коронарного атеросклерозу та різним ризиком формування тромбозу (а саме зі швидким прогресуванням у ІМ). Для індивідуалізованого вибору адекватного лікування необхідно повторно оцінювати ризик виникнення тяжких наслідків гострого коронарного синдрому. Таку оцінку варто проводити від моменту встановлення діагнозу або при госпіталізації хворого, базуючись на доступній клінічній інформації і даних лабораторних досліджень. Первинна оцінка пізніше доповнюється інформацією про динаміку симптомів, ЕКГ-проявах ішемії, результатами лабораторних тестів і функціонального стану ЛШ. Крім віку і попереднього анамнезу ІХС, ключовими елементами оцінки ризику є клінічне обстеження, оцінка ЕКГ і біохімічних параметрів.

ФАКТОРИ РИЗИКУ

Похилий вік і чоловіча стать асоціюються з більш тяжким перебігом ІХС і підвищеним ризиком несприятливого наслідку. Виникнення в минулому таких проявів ІХС, як тяжка або три-

вала стенокардія або попередній ІМ, також асоціюється з більш частими наступними подіями. Інші фактори ризику — наявність в анамнезі дисфункції ЛШ або застійної СН, а також цукровий діабет і АГ. Більшість гарно відомих факторів ризику є також індикаторами більш поганого прогнозу у пацієнтів з нестабільним перебігом ІХС.

КЛІНІЧНА КАРТИНА

Важливу інформацію для оцінки прогнозу забезпечують оцінка клінічної картини, тривалість періоду після останнього епізоду ішемії, наявність стенокардії в спокої і відповідь на медикаментозне лікування. Класифікація, запропонована Ю. Браунвальдом, базується на клінічних особливостях і дозволяє оцінити клінічні результати. Саме цією класифікацією переважно користуються в наукових дослідженнях. Але для вибору оптимальної тактики лікування варто також брати до уваги інші індикатори ризику.

ЕКГ

ЕКГ — найважливіший метод не тільки для встановлення діагнозу, але й для прогностичної оцінки. У пацієнтів із депресією сегмента *ST* ризик розвитку наступних серцевих подій вищий, ніж у таких з ізольованою інверсією зубця *T*, у яких у свою чергу ризик вищий, ніж у випадку нормальної картини ЕКГ при госпіталізації.

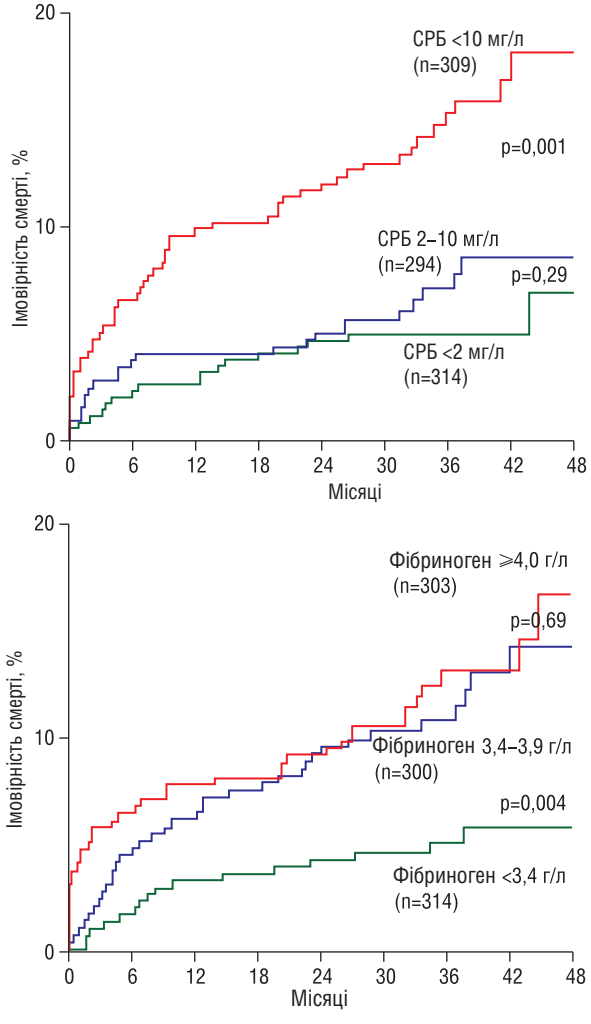
Результати деяких досліджень породжують сумніви щодо прогностичного значення ізольованої інверсії зубця *T*. Стандартна ЕКГ у спокої не відображає адекватно динаміку розвитку коронарного тромбозу та ішемії міокарда. Майже ⅔ епізодів ішемії при дестабілізації ІХС німі і тому з низькою ймовірністю можуть бути виявлені при звичайній реєстрації ЕКГ. Корисну інформацію може дати холтерівський моніторинг ЕКГ, але його результати отримують лише через кілька годин або днів після запису. Перспективною методикою є комп'ютеризований моніторинг ЕКГ в 12 відведеннях у режимі реального часу (on-line). У 15–30% пацієнтів із дестабілізацією ІХС виявляють минущі епізоди коливань сегмента *ST*, переважно депресії. У цих пацієнтів ризик розвитку наступних кардіальних подій зростає. Крім реєстрації ЕКГ у спокої та інших розповсюджених клінічних параметрів, незалежну прогностичну інформацію забезпечує моніторинг ЕКГ. У пацієнтів із кількістю ішемічних епізодів >0–2 на добу частота смерті або розвитку ІМ через 30 днів становила 9,5%, у пацієнтів із кількістю ішемічних епізодів >2–5 та >5 — 12,7 та 19,7% відповідно.

МАРКЕРИ УРАЖЕННЯ МІОКАРДА

У пацієнтів з нестабільним перебігом ІХС і з підвищеними рівнями тропоніну ранні і віддалені клінічні результати несприятливі порівняно з такими в пацієнтів без змін рівня тропоніну. Поява в крові маркерів некрозу міокарда, зокрема серцевих тропонинів на фоні серцевої події, асоціюється з ризиком розвитку реінфаркту і серцевої смерті. Ризик виникнення нових подій корелює зі ступенем підвищення рівня тропоніну. За даними B. Lindahl, виражене підвищення рівня тропоніну асоціюється з високою смертністю при тривалому спостереженні, зниженою функцією ЛШ, але помірним ризиком реінфаркту. Підвищення ризику, пов'язане зі зміною рівнів тропоніну, не залежить від інших факторів ризику, зокрема змін ЕКГ у спокої або при тривалому моніторингу ЕКГ, а також маркерів запальної активності. Негайна оцінка рівня тропоніну корисна для визначення раннього ризику в пацієнтів із гострим коронарним синдромом. Виявлення пацієнтів із підвищеними рівнями тропоніну також корисно для вибору тактики лікування в осіб з нестабільним перебігом ІХС. У недавно закінчених дослідженнях показано, що особливу користь при підвищенні рівня тропоніну дають низькомолекулярні гепарини та інгібітори глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa на відміну від випадків, коли рівень тропоніну не підвищується.

МАРКЕРИ ЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ

Повідомлялось про те, що факторами ризику в пацієнтів із гострим коронарним синдромом є підвищення рівнів фібриногену і СРБ, але ці дані підтверджуються не у всіх дослідженнях. Наприклад, у дослідженні FRISC (FRagmin during InStability in Coronary artery disease) підвищення рівня фібриногену асоціювалося з підвищеним ризиком смерті при короткому і тривалому спостереженні і/або підвищеним ризиком подальшого розвитку ІМ. Прогностичне значення рівня фібриногену не залежало від даних ЕКГ і рівнів тропоніну. Втім, у дослідженні TIM III (Thrombolysis In Myocardial Infarction) гіперфібриногенемія асоціювалася з більшою кількістю ішемічних епізодів під час перебування пацієнтів у госпіталі; разом з тим не відзначали зв'язку з випадками смерті або ІМ під час 42-денного спостереження. Прогностичне значення підвищення рівня СРБ відзначається найбільш високим у пацієнтів з ознаками ураження міокарда. У деяких дослідженнях підвищення концентрації СРБ переважно пов'язане з ризиком смерті при тривалому спостереженні на відміну від рівня фібриногену, що пов'язаний з ризиком подальшого виникнення ІМ і смертністю (рис. 2.5).



За Lindahl et al. (2000) N. Engl. J. Med., 343.

Рис. 2.5. *Прогностичне значення концентрації в крові СРБ і фібриногену: зв'язок зі смертністю при нестабільній ІХС*

Тропонін Т і СРБ сильно корелюють з ризиком серцевої смерті при тривалому їхньому виявленні і є незалежними факторами ризику, але їхні ефекти адитивні один до одного і до інших клінічних маркерів.

Сильними предикторами смертності при нетривалому і тривалому спостереженні є підвищені рівні МНУП і інтерлейкіну-6.

У пацієнтів із гострими коронарними синдромами виявили раннє підвищення вмісту розчинних внутрішньоклітинних молекул адгезії та інтерлейкіну-6. Підвищені рівні інтерлейкіну-6 дозволяють також ідентифікувати пацієнтів з максимальною очікуваною користю від ранньої інвазивної стратегії і тривалого антитромботичного лікування. Більш детальне вивчення цих маркерів може забезпечити додаткову інформацію про патогенез гострих коронарних синдромів.

МАРКЕРИ ТРОМБОЗУ

Зв'язок між підвищеним утворенням тромбіну і несприятливим результатом у пацієнтів з нестабільною стенокардією виявляли в деяких, але не у всіх дослідженнях.

З формуванням венозного тромбозу асоційовані такі зміни антикоагулянтної системи, як дефіцит протеїну С (активованого фактора коагуляції XIV), протеїну S (кофактора протеїну С), антитромбіну. Але ризик гострого коронарного синдрому не пов'язаний із жодним із цих факторів. У популяції й у пацієнтів із нестабільною стенокардією ризик майбутніх коронарних подій був вищим у пацієнтів зі зниженою фібринолітичною активністю крові. Дотепер проведено лише кілька великих досліджень фібринолітичної активності та її зв'язку з гострофазовими протеїнами у пацієнтів із дестабілізацією ІХС. Зараз дослідження маркерів гемостазу не рекомендують для стратифікації ризику або вибору індивідуалізованого лікування при дестабілізації ІХС.

ЕХОКАРДІОГРАФІЯ

Систолічна функція ЛШ — важливий параметр для оцінки прогнозу, який можна легко і точно оцінити методом ехоКГ. Під час ішемії виявляють ділянки минущої гіпокінезії або акінезії сегментів стінки ЛШ, функція яких може відновитися після нормалізації кровотоку. Фонова дисфункція ЛШ, а також інші стани, такі як аортальний стеноз або ГКМП, мають важливе значення в прогностичній оцінці і веденні таких хворих.

НАВАНТАЖУВАЛЬНИЙ ТЕСТ ПЕРЕД ВИПИСКОЮ

Після стабілізації стану і перед випискою хворого корисним засобом верифікації діагнозу ІХС, оцінки раннього і віддаленого ризику розвитку коронарних подій є стрес-тест.

Проба з фізичним навантаженням має високу негативну прогностичну цінність. Параметри, що відображають функцію серця, дають принаймні таку ж корисну прогностичну інформацію, як індекси ішемії міокарда, а об'єднання цих параметрів забезпечує додаткову інформацію для оцінки прогнозу. Чимало пацієнтів не можуть виконати пробу з фізичним навантаженням, і це свідчить про поганий прогноз. Для підвищення чутливості і специфічності оцінки прогнозу в цих випадках, особливо в жінок, використовують такі методи візуалізації серця, як перфузійна сцинтиграфія міокарда і стрес-ехоКГ. Але тривалих досліджень прогностичного значення стрес-ехоКГ у паці-

єнтів, які перенесли епізод дестабілізації ІХС, до цього часу недостатньо.

КОРОНАРНА АНГІОГРАФІЯ

Це дослідження дає унікальну інформацію про наявність і тяжкість ІХС. У пацієнтів із множинним ураженням судин, а також зі стенозом стовбура лівої коронарної артерії ризик розвитку тяжких серцевих подій вищий. Ангіографічна оцінка характеристик і локалізації ураження судин здійснюється у тих випадках, коли розглядається необхідність реваскуляризації. Індикаторами ризику є складні, поздовжні і сильно кальцифіковані ураження, ангуляції судин. Але найвищим є ризик при наявності дефектів наповнення, які вказують на внутрішньокоронарний тромбоз.

Рекомендації зі стратифікації ризику

Оцінка ризику повинна бути точною, надійною і бажано нескладною і доступною, пов'язаною з найменшими витратами. Рекомендується використовувати метод оцінки ризику за допомогою програми GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), що завантажується із сайту: www.outcomes.org/grace. Після відповіді на питання програми отримані підсумкові цифри розміщують у табл. 2.1, що допоможе визначити коротко- і довгостроковий ризик перебігу ІХС у пацієнтів, що перенесли гострий коронарний синдром.

Таблиця 2.1

Прогнозування у хворих, які перенесли гострий коронарний синдром

Категорії ризику, розраховані за прогнозуванням госпітальної смертності та смертності через 6 міс (GRACE risk score)		
Категорія ризику	Бали ризику за шкалою GRACE	Госпітальна летальність, %
Низький Проміжний Високий	<108 109–140 >140	<1 1–3 >3
Категорія ризику	Бали ризику за шкалою GRACE	Смертність за 6 міс, %
Низький Проміжний Високий	<88 89–118 >118	<3 3–8 >8

ЛІКУВАННЯ

ПРОТИІШЕМІЧНІ ЗАСОБИ

Ці препарати зменшують споживання міокардом кисню через зниження ЧСС, АТ або ослаблення скоротливості ЛШ або викликають вазодилатацію.

БЛОКАТОРИ β-АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ

Докази сприятливих ефектів блокаторів β-адренорецепторів при нестабільній стенокардії базуються на результатах невеликих за обсягом рандомізованих досліджень, патофізіологічних міркуваннях і екстраполяції досвіду лікування стабільної стенокардії та гострого ІМ. Блокатори β-адренорецепторів — конкурентні інгібітори ефектів циркулюючих катехоламінів. При нестабільній стенокардії первинні ефекти блокаторів β-адренорецепторів зумовлені їхнім впливом на β_1-адренорецептори і зменшенням споживання міокардом кисню.

За даними метааналізу лікування блокаторами β-адренорецепторів асоціюється зі зниженням на 13% ризику прогресування в гострий ІМ. Крім того, у рандомізованих дослідженнях доведений достовірний ефект блокаторів β-адренорецепторів на зниження смертності при гострому ІМ. Блокатори β-адренорецепторів рекомендують при гострому коронарному синдромі при відсутності протипоказань; у пацієнтів груп високого ризику перевагу віддають внутрішньовенному введенню цих препаратів (рівень доказовості В). Переконливих даних про те, що певний препарат групи блокаторів β-адренорецепторів більш ефективний при нестабільній стенокардії, немає. Якщо ймовірність виникнення побічних ефектів висока, зокрема при фоновому легеневому захворюванні або дисфункції ЛШ, на початку лікування перевагу частіше віддають препарату короткої дії. Початок парентеральної терапії блокаторами β-адренорецепторів вимагає ретельного контролю функції життєво важливих органів і бажано тривалого моніторингу ЕКГ. Потім переходять на пероральне застосування блокаторів β-адренорецепторів для досягнення цільової ЧСС 50–60 уд./хв. Протипоказаннями до призначення блокаторів β-адренорецепторів є тяжкі порушення AV-провідності, анамнестичні вказівки про БА або гостру дисфункцію ЛШ.

НІТРАТИ

Застосування нітратів при нестабільній стенокардії переважно базується на патофізіологічних міркуваннях і клінічному досвіді. Сприятливий ефект нітратів й інших класів препаратів, таких як сиднонімін, пов'язаний з їхнім впливом на периферичний і коронарний кровообіг. Насамперед терапевтична дія нітратів визначається ефектом венодилатації, зменшенням переднавантаження і КДО ЛШ, що веде до зменшення споживання міокардом кисню. Крім того, нітрати розширюють нормальні та атеросклеротично

змінені коронарні артерії, збільшують коронарний колатеральний кровотік і пригнічують агрегацію тромбоцитів.

Дослідження ефективності нітратів при нестабільній стенокардії були невеликими за обсягом і носили характер спостережень.

Дотепер не проводили рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, у яких був би доведений сприятливий ефект цього класу препаратів у зменшенні вираженості симптомів і кількості несприятливих серцевих подій, а також представлені відмінності різних способів введення нітратів (внутрішньовенного, перорального, букального) щодо зменшення вираженості клінічних симптомів.

У пацієнтів із гострими коронарними синдромами, що потребують госпітального лікування, при відсутності протипоказань варто розглянути необхідність внутрішньовенного введення нітратів (рівень доказовості С). Дозу потрібно титрувати до зникнення симптомів або до появи побічних ефектів (особливо головного болю або артеріальної гіпотензії). Обмеженням для тривалої терапії нітратами є феномен толерантності, що залежить від призначеної дози і тривалості лікування.

Після досягнення клінічного ефекту внутрішньовенне введення нітратів можна замінити альтернативними методами непарентерального введення з достатніми інтервалами між прийомами препарату. Інший можливий шлях пов'язаний із застосуванням нітратоподібних засобів, таких як сидноніміни і активатори калієвих каналів.

БЛОКАТОРИ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ

Блокатори кальцієвих каналів — вазодилатуючі препарати. Крім того, вони безпосередньо впливають на AV-провідність імпульсів і ЧСС. За хімічною структурою і фармакологічними ефектами розрізняють три підкласи блокаторів кальцієвих каналів: дигідропіридінові похідні (ніфедипін), похідні бензотіазепіну (дилтіазем) і похідні фенілалкіламіну (верапаміл). Препарати кожного підкласу відрізняються за своєю вазодилатуючою дією, здатністю пригнічувати скорочувальну функцію міокарда і сповільнювати AV-провідність імпульсів. AV-блокаду можуть викликати фенілалкіламіни. Ніфедипін і амлодипін зумовлюють найбільш виражену дилатацію периферичних артерій, тоді як дилтіазем характеризується найбільш слабким вазодилатуючим ефектом. Усі підкласи забезпечують подібну коронарну вазодилатацію.

У декількох рандомізованих клінічних дослідженнях встановлено, що блокатори кальцієвих каналів ефективні щодо зменшення вираженості симптомів у пацієнтів із нестабільною стенокардією, причому їхній ефект подібний тому, що викликають блокатори β-адренорецепторів. При порівнянні ніфедипіну і метопрололу виявлено, що при лікуванні ніфедипіном відзначається тенденція до підвищення ризику розвитку ІМ або зворотної стенокардії порівняно з плацебо, тоді як при застосуванні метопрололу або комбінації двох препаратів частота цих подій знизилася. В одному дослідженні пацієнтам із нестабільною стенокардією протягом 51 тиж після виписки призначали блокатори β-адренорецепторів або дилтіазем. На фоні дилтіазему відзначали недостовірне підвищення ризику смерті (33% проти 20%) і повторної госпіталізації (рівень ризику 1,4). Утім, у двох інших дослідженнях дилтіазем зумовлював незначний сприятливий ефект.

Результати метааналізу ефектів блокаторів кальцієвих каналів у пацієнтів із нестабільною стенокардією дозволили припустити, що ці препарати не запобігають розвитку гострого ІМ і не знижують смертність. Зокрема, лікування короткодіючим ніфедипіном може асоціюватися з дозозалежним негативним ефектом щодо смертності в пацієнтів з ІХС. З іншого боку, існують докази захисного впливу дилтіазему і верапамілу при ІМ без елевації сегмента *ST* (рівень доказовості С).

Блокатори кальцієвих каналів забезпечують зменшення вираженості симптомів у пацієнтів, які вже отримують нітрати і блокатори β-адренорецепторів; їхнє призначення доцільне пацієнтам із протипоказаннями до блокаторів β-адренорецепторів, а також у підгрупі пацієнтів із варіантною стенокардією. Ніфедипін та інші похідні дигідропіридину не слід застосовувати без супутньої терапії блокаторами β-адренорецепторів. Застосування препаратів групи блокаторів кальцієвих каналів необхідно уникати при вираженій дисфункції ЛШ або порушеннях AV-провідності імпульсів.

Таким чином, антиішемічна терапія зводиться до наступного:

- *Блокатори β-адренорецепторів рекомендовані при відсутності протипоказань, особливо при наявності АГ або тахікардії (ІВ).*
- *Внутрішньовенне або пероральне введення нітратів використовується для купірування ангінозних атак (ІС).*
- *Блокатори кальцієвих каналів призначають як симптоматичну терапію додатково до нітратів і блокаторів β-адренорецепторів або пацієнтам з протипоказаннями до блокаторів β-адренорецепторів або в підгрупах з вазоспастичною стенокардією (ІВ).*
- *Ніфедипін або інші дигідропіридинові препарати не застосовують (ІІІВ), особливо в комбінації з блокаторами β-адренорецепторів.*

АНТИТРОМБІНОВІ ПРЕПАРАТИ

Внутрішньокоронарний тромбоз має істотне значення в патогенезі гострих коронарних синдромів. Виходячи з того, що тромб складається з фібрину і тромбоцитів, запобігти його формуванню і сприяти його розчиненню можуть такі групи препаратів:

• інгібітори тромбіну: прямі (гірудин) і непрямі (нефракціоновані гепарини, низькомолекулярні гепарини);

• антитромбоцитарні засоби (ацетилсаліцилова кислота, тіклопідин, блокатори глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa);

• фібринолітичні засоби.

ГЕПАРИНИ І НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНІ ГЕПАРИНИ

У попередніх рекомендаціях з лікування пацієнтів із нестабільною стенокардією та ІМ без елевації сегмента *ST* нефракціонований гепарин був визнаний засобом вибору при проведенні антитромбінової терапії. Втім, докази ефективності нефракціонованого гепарину менш переконливі, ніж інші стратегії лікування. У клінічній практиці підтримка терапевтичного протромбінового контролю ускладнена в зв'язку з непрогнозованим зв'язуванням гепарину з протеїнами плазми крові. Крім того, гепарин характеризується обмеженою ефективністю у випадках, коли тромбін зв'язаний зі згустками, багатими тромбоцитами.

Недоліки нефракціонованого гепарину:

• гепарин зв'язується з білками плазми крові, адсорбується на поверхні ендотеліальних клітин, фагоцитується макрофагами — втрата біологічної активності введеного гепарину і погана передбачуваність антикоагулянтного ефекту в конкретного хворого;

• при призначенні гепарину з лікувальною метою необхідний ретельний індивідуальний лабораторний контроль. В одному з великих досліджень TIMI 9B встановлено, що під час внутрішньовенного введення гепарину АЧТЧ перебувало в межах терапевтичних значень тільки близько 30% усього часу протягом доби;

• практично складно забезпечити як мінімум 48 (краще 72) год безперервної внутрішньовенної інфузії препарату;

• тромбоцитарний фактор IV здатний інактивувати гепарин, крім цього тромбоцити здатні зв'язувати фактор Xa і у такий спосіб захищати його від дії гепарину;

• гепарин через великі розміри своєї молекули не здатний інактивувати тромбін, зв'язаний з фібрином і субендотеліальними структурами, у такий спосіб гепарин не може активно протидіяти фібриноутворенню в місці розриву бляшки;

• гепарин здатний підсилювати агрегацію тромбоцитів під впливом різних індукторів, крім тромбіну;

• показано, що при нестабільній стенокардії застосування гепарину з підтримкою АЧТЧ у 2 рази вище контролю супроводжується швидким зниженням рівня фібринопептиду А, однак зниження рівня фрагмента протромбіну 1+2 (F1+2) не відбувається. Таким чином, знижуючи активність тромбіну, гепарин не впливає на його утворення і ризик розвитку тромбозу під час терапії гепарином зберігається;

• дія гепарину триває тільки протягом його безперервної внутрішньовенної інфузії, більше того, після припинення гепаринотерапії відзначають реактивацію тромботичного процесу з можливим розвитком ІМ;

• частота імунної тромбоцитопенії на фоні введення гепарину становить 1–3%, її виникнення пов'язане з появою антитіл до гепарину і компонентів мембрани тромбоцитів, які активують тромбоцити і викликають розповсюджений тромбоз мікросудин, сама тромбоцитопенія носить вторинний характер і утворюється в результаті споживання тромбоцитів у тромбах, що утворюються.

При відсутності ацетилсаліцилової кислоти лікування гепарином асоціюється з більш низькою частотою виникнення рефрактерної стенокардії, ІМ і смерті порівняно з плацебо (зниження ризику на 29%), тоді як ацетилсаліцилова кислота знижує ризик порівняно з плацебо на 56%. Комбінація ацетилсаліцилової кислоти і гепарину не мала вірогідно більшого захисного ефекту, ніж ацетилсаліцилова кислота в якості монотерапії. Початковий захисний ефект гепарину зникав після припинення терапії (феномен рикошету). Відповідно не було доказів стійкого захисного ефекту гепарину.

За даними метааналізу ефектів гепарину на додаток до терапії ацетилсаліциловою кислотою у пацієнтів із нестабільною стенокардією (6 рандомізованих досліджень) частота смерті або ІМ у групі ацетилсаліцилова кислота + гепарин становила 7,9%, у групі монотерапії ацетилсаліциловою кислотою — 10,3% (абсолютне зниження ризику на 2,4%; співвідношення ризику 0,74 (95% довірчі інтервали (ДІ) 0,5–1,09); p=0,10 (рівень доказовості B).

Ці результати не дозволяють впевнено говорити про доцільність призначення гепарину на додаток до ацетилсаліцилової кислоти. Втім, більші за обсягом дослідження дотепер не про-

водилися. Незважаючи на це, в клінічних керівництвах рекомендують застосовувати стратегію одночасного використання нефракціонованого гепарину та ацетилсаліцилової кислоти, що можна розцінювати як прагматичну екстраполяцію існуючих доказів.

Порівняно з нефракціонованим гепарином низькомолекулярні гепарини характеризуються посиленою активністю проти фактора Ха, порівняно з активністю проти фактора анти-IIa (антитромбінова активність). Крім того, низькомолекулярні гепарини менш чутливі до тромбоцитарного фактора IV і мають більш прогнозований антикоагулянтний ефект з нижчою ймовірністю виникнення тромбоцитопенії.

Перевагами низькомолекулярного гепарину також є:

• значно краща порівняно зі звичайним гепарином прогностичність антитромботичного ефекту через відсутність зв'язування з білками плазми крові і мембранами ендотеліоцитів, відповідно терапія низькомолекулярними гепаринами не вимагає настільки ретельного індивідуального лабораторного контролю;

• вища біодоступність (до 90% після глибокої підшкірної ін'єкції) низькомолекулярних гепаринів, що дозволяє призначати їх підшкірно не тільки з профілактичною, але й лікувальною метою;

• більш тривала антитромботична активність (період напіввиведення >4,5 год після внутрішньовенного введення проти 50–60 хв у звичайного гепарину) з можливістю призначення 1–2 рази на добу.

Ці препарати можна призначати підшкірно, виходячи з дози, що залежить від маси тіла пацієнта; при цьому не потрібен лабораторний контроль. Різні низькомолекулярні гепарини характеризуються подібною активністю в запобіганні і лікуванні венозного тромбозу, незважаючи на деякі відмінності у фармакології і періоді напіввиведення. У декількох клінічних дослідженнях, проведених останнім часом, порівнювали ефективність низькомолекулярних гепаринів з плацебо або з нефракціонованим гепарином.

У дослідженні FRISC довели користь застосування дальтепарину порівняно з плацебо у пацієнтів із нестабільною стенокардією або ІМ без елевації сегмента *ST*, які одержували фонову терапію ацетилсаліциловою кислотою, а також доцільність призначення такого лікування протягом тривалого періоду. У 4 рандомізованих дослідженнях порівнювали ефективність різних низькомолекулярних гепаринів і нефракціонованого гепарину.

Результати метааналізу 4 досліджень не дозволили отримати переконливі докази відмінності безпеки та ефективності між низькомолекулярними гепаринами і нефракціонованим гепарином. Метааналіз свідчив про те, що тривале застосування низькомолекулярних гепаринів асоціювалося з підвищенням ризику великих кровотеч (співвідношення ризику 2,26; 95% ДІ 1,63–3,41; p<0,0001).

Проте результати подальших досліджень змінили точку зору на ефективність низькомолекулярних гепаринів. Існують переконливі докази того, що в пацієнтів, які отримують ацетилсаліцилову кислоту, низькомолекулярні гепарини більш ефективні порівняно з плацебо (рівень доказовості А). У 2 дослідженнях отримані дані на користь низькомолекулярного гепарину (еноксапарину) порівняно з нефракціонованим гепарином при застосуванні на початку лікування.

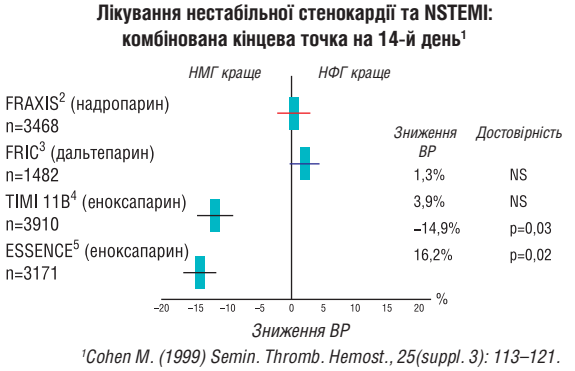
Оскільки у хворих, яким вводять низькомолекулярні гепарини, важко визначити рівень активності антикоагулянту (наприклад визначити АЧТЧ), кардіологи відділень інтенсивної терапії висловлюють побоювання з приводу заміни нефракціонованого гепарину низькомолекулярним для хворих, яким планується проведення катетеризації з можливим перкутанним коронарним втручанням.

У дослідженні NICE-1 внутрішньовенне введення еноксапарину (1,0 мг/кг маси тіла) здійснювали в 828 хворих із наступним спостереженням після елективної ангіопластики без внутрішньовенного введення інгібітору глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa. Частота кровотеч (1,1% для великих кровотеч і 6,2% — для малих через 30 днів) була порівнянна з частотою, виявленою в попередніх дослідженнях, у яких пацієнтам вводили нефракціонований гепарин.

Як вже вказувалося, порівняння низькомолекулярних гепаринів з нефракціонованим гепарином проводили в 4 великих рандомізованих дослідженнях (рис. 2.6).

У дослідженні FRIC (фрагмін при нестабільної ІХС) 1482 хворим із нестабільною стенокардією або ІМ без підйому сегмента *ST* вводили дальтепарин (120 МО/кг підшкірно 2 рази на добу) або нефракціонований гепарин протягом 6 днів. З 6-го по 45-й день хворі були знову рандомізовані по групах для введення дальтепарину (подвійна сліпа фаза) (120 МО/кг 1 раз на добу) або плацебо. Протягом першого етапу дослідження ризик смерті, розвитку ІМ або зворотної стенокардії був недостовірно вищим при застосуванні дальтепарину (9,3% порівняно з 7,65%; p=0,33), а ризик смерті або розвитку ІМ не змінювався (3,9% порівняно з 3,6%; p=0,8). Частота леталь-

ного результату при застосуванні дальтепарину також була трохи вищою (1,5% порівняно з 0,4% при введенні нефракціонованого гепарину; p=0,057). У період з 6-го по 45-й день частоту летального кінця, розвиток ІМ або зворотної стенокардії було порівняно в групах застосування препарату і плацебо.



[1]Cohen M. (1999) Semin. Thromb. Hemost., 25(suppl. 3): 113–121.
[2]The FRAXIS study group. (1999) Eur. Heart J., 20: 1553–1562.
[3]Klein W., et al. (1997) Circulation, 96: 61–68.
[4]Antman E.M., et al. (1999) Circulation, 100: 1593–1601.
[5]Cohen M., et al. (1997) N. Engl. J. Med., 337: 447–452.

Рис. 2.6. *Результати 4 досліджень ефективності гепаринів при гострому коронарному синдромі. NSTEMI — ІМ без елевації сегмента ST; НМГ — низькомолекулярні гепарини; НФГ — нефракціонований гепарин; ВР — відносний ризик; NS — відсутність статистично достовірних відмінностей; FRAXIS — Fraxiparine in Ischemic Syndrome; FRIC — Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease; ESSENCE — Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q wave Coronary Events*

У дослідженні ESSENCE еноксапарин (1 мг/кг 2 рази на добу підшкірно) порівнювали зі стандартним нефракціонованим гепарином (5000 ОД болюсно) з наступною інфузією при корекції дози за величиною АЧТЧ у межах від 55 до 86 і введенням протягом від 48 год до 8 днів (середня тривалість в обох групах — 2,6 дня). При застосуванні нефракціонованого гепарину необхідна величина АЧТЧ досягалася в період від 12 до 24 год тільки у 46% хворих. Комплексний показник, що включає смертність, розвиток ІМ або зворотної стенокардії, знижувався при застосуванні еноксапарину на 16,2% через 14 днів (19,8% для нефракціонованого гепарину порівняно з 16,6% для еноксапарину; p=0,019) і на 19% через 30 днів (23,3% проти 19,8%; p=0,017). Смертність не змінювалася, а для частоти летального результату і розвитку ІМ відзначали тенденцію до зниження на 29% (p=0,06) через 14 днів і на 26% (p=0,08) через 30 днів.

У дослідженні TIMI 11B 3910 хворих із UA/NSTEMI (Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction) рандомізованих по групах введення еноксапарину (30 мг внутрішньовенні болюсні ін'єкції, потім по 1 мг/кг підшкірно через кожні 12 год) або нефракціонованого гепарину (болюсна ін'єкція 70 ОД/кг, потім інфузія — 15 ОД/кг/год із корекцією дози за величиною АЧТЧ до досягнення величини АЧТЧ, що перевищує в 1,5–2,5 раза контрольну). Після терапії хворих переводили на амбулаторне лікування, під час якого тим, кому раніше вводили нефракціонований гепарин, 2 рази на добу призначали еноксапарин або плацебо. Ця стадія дослідження була рандомізована подвійна сліпа. Еноксапарин вводили в середньому 4,6 дня, а нефракціонований гепарин — 3 дні. Комплексний показник, що включав смертність, частоту розвитку ІМ і потребу ургентної реваскуляризації (кількість нападів зворотної стенокардії, що вимагає негайного проведення коронарної реваскуляризації в період госпіталізації або після виписки, що призвело до повторної госпіталізації і проведення коронарної реваскуляризації), знижувався на 8-му добу з 14,5 до 12,4%; p=0,048; через 43 дні — з 19,6 до 17,3%; p=0,048. Смертність або частота розвитку ІМ через 14 днів знижувалася з 6,9 до 5,7%; p=0,114; через 43 дня — з 8,9 до 7,9%; p=0,276. Амбулаторне лікування не мало істотних переваг, більше того, при амбулаторному лікуванні ризик виникнення сильної кровотечі вірогідно підвищувався. Застосування еноксапарину як при стаціонарному, так і при амбулаторному лікуванні супроводжувалося також підвищенням ризику розвитку малих кровотеч.

Дослідження FRAXIS включало три паралельні групи і було присвячене порівнянню низькомолекулярного гепарину надропарину, що вводиться протягом 6 або 14 днів, з нефракціонованим гепарином, що застосовували як контроль. У дослідження були включені 3468 хворих із UA/NSTEMI. Комплексний показник, що включав смертність, частоту розвитку ІМ або рефрактерної стенокардії, становив через 14 днів 18,1% у групі нефракціонованого гепарину, 17,8% — у групі хворих, яким вводили надропарин протягом 6 днів, і 20,0% — у групі осіб, з призначенням надропарину протягом 14 днів. Через 3 міс цей показник відповідно становив 22,2; 22,3 і 26,2%; p<0,03 при порівнянні даних у групі 14-денного застосування надропарину та у групі введення нефракціонованого гепарину. У хворих, яким призначали надропарин, в усі періоди дослідження відзначали тенденцію до підвищен-

ня смертності і комплексного показника, що характеризує смертність і частоту розвитку ІМ.

Таким чином, у 2 дослідженнях з еноксапарином продемонстрована перевага цього препарату порівняно з нефракціонованим гепарином, а в 2 дослідженнях (одне —з дальтепарином, друге — з надропарином) продемонстрована нейтральна дія або виявлені несприятливі тенденції. Такі різнорідні результати можна пояснити цілим рядом причин — розходженнями в групах хворих, типі дослідження, дозуваннях гепарину, властивостях різних низькомолекулярних гепаринів (різну молекулярну масу і співвідношення антифактора Ха і антифактора ІІа), а також іншими неідентифікованими впливами. При метааналізі результатів 2 досліджень з еноксапарином за участю 7081 хворого виявлене статистично достовірне зниження (приблизно на 20%) смертності, частоти розвитку ІМ або потреби в терміновій реваскуляризації на 2-; 8-; 14-й та 43-й день і смертності або частоти розвитку ІМ на 8-; 14-й та 43-й день. На 8-; 14-й та 43-й день відзначали також тенденцію до зниження смертності.

Незважаючи на привабливість порівняння відносних ефектів лікування за допомогою різних низькомолекулярних гепаринів (див. рис. 2.6), варто визнати обмеженість такого непрямого порівняння. Єдино надійним є безпосереднє порівняння в ході проведення добре спланованого клінічного дослідження або декількох досліджень. Порівняння різних терапевтичних засобів (наприклад різні препарати низькомолекулярних гепаринів) зі стандартним препаратом (наприклад нефракціонованим гепарином) у різних дослідженнях не дозволяє зробити висновок про відносну ефективність різних низькомолекулярних гепаринів, що зумовлено варіабельністю оцінюваних параметрів як у контрольній, так і експериментальній групі внаслідок розходжень у протоколах дослідження, у супутньому лікуванні і т.д. Подібні міркування застосовні і до порівняння дії інгібіторів тромбоцитарних глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa.

У дослідженнях FRISC, FRIC, TIMI 11B, а також в FRISC II оцінювали можливі переваги тривалого введення низькомолекулярних гепаринів після виписки з лікарні. У перших 3 дослідженнях не вдалося продемонструвати переваги такого лікування після гострої фази захворювання. У дослідженні FRISC з 6-го по 35-й або 45-й день вводили дальтепарин у більш низьких дозах; у дослідженні FRIC хворих після первісного 6-денного лікування повторно рандомізували по групах для додаткового введення дальтепарину протягом 40 днів. У дослідженні TIMI 11B період амбулаторного лікування становив від 5 до 6 тиж, а в дослідженні FRAXIS — 1 тиж. Дослідження FRISC II відрізнялося за своїм типом: дальтепарин вводили всім хворим мінімум 5 днів. Потім хворі були рандомізовані по групах для введення плацебо або дальтепарину 2 рази на добу протягом 90 днів. При аналізі результатів досліджень виявлене значне зниження в групі дальтепарину комплексного показника, що включав смертність і частоту розвитку ІМ, через 30 днів (3,1% порівняно з 5,9%; p=0,002), але не через 3 міс (6,7% порівняно з 8,0%; p=0,17). Показник, що характеризує смертність, частоту розвитку ІМ або частоту реваскуляризації протягом усього періоду лікування, знизився через 3 міс (29,1% порівняно з 33,4%; p=0,031). Переваги тривалого застосування дальтепарину проявлялися лише в тих хворих, які відповідали на лікування і у яких на початку дослідження був підвищений рівень тропоніну Т. Ці результати можуть бути одним з показань для тривалого застосування низькомолекулярних гепаринів у деяких хворих, які піддаються лікуванню або в яких відкладене проведення ангіографії.

Загалом можна зробити висновок про те, що «гостре» застосування низькомолекулярних гепаринів принаймні не менш ефективне, ніж нефракціонованого гепарину (рівень доказовості А). Утім, еноксапарин мав переваги порівняно з нефракціонованим гепарином у 2 дослідженнях по прямих порівняннях препаратів (по комбінованій кінцевій точці — сумі випадків смерті, ІМ і зворотної стенокардії).

Низькомолекулярні гепарини мають важливі практичні переваги, які полягають в простоті застосування, більш стійкому антитромбіновому ефекті, відсутності потреби в моніторингу, а також у профілі безпеки застосування, подібному нефракціонованому гепарину. Результати спостережень дозволяють припустити подібність профілю безпеки низькомолекулярних гепаринів і нефракціонованого гепарину при застосуванні разом з інгібіторами глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa (дослідження NICE, 2000). Помірні за обсягом дослідження за участю 750 пацієнтів свідчать про кращу ефективність і безпеку еноксапарину порівняно з нефракціонованим гепарином у пацієнтів, які також отримували ептифібатид. Утім, докази на користь тривалого амбулаторного застосування низькомолекулярних гепаринів менш переконливі.

ІНГІБІТОРИ ФАКТОРА Xa

Упродовж останніх кількох років проводилися дослідження селективного блокатора фактора Ха,

синтетичного пентасахариду фондапаринуксу. У дослідженні OASIS-5 (Organization to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes) порівнювали ефективність застосування 2,5 мг фондапаринуксу підшкірно 1 раз на добу з еноксапарином — 1 мг кг 2 рази на добу протягом 8 днів (у середньому — 5,2 дня). Первинні кінцеві точки — смерть, ІМ або стійка ішемія на 9-й день зафіксовані однаково часто — в 5,7% у групі еноксапарину і 5,8% — фондапаринуксу, але частота великих кровотеч у групі фондапаринуксу була майже вдвічі менша — 2,2% проти 4,1% у групі еноксапарину; p<0,001. Таким чином, комбінована кінцева точка спостерігалася частіше в групі еноксапарину — 9,0% проти 7,3%; p<0,001. На 30-й день відзначали більш низьку смертність у групі фондапаринуксу — 2,9% проти 3,5%; p<0,02; така ж тенденція спостерігалася через 6 міс після гострого коронарного синдрому — смертність у групі фондапаринуксу становила 5,8% проти 6,5% у групі еноксапарину; p<0,05. Комбінована кінцева точка, що включала смерть, ІМ або інсульт через 6 міс, також була менше при застосуванні фондапаринуксу — 11,3% проти 12,5%; p<0,007.

ПРЯМІ ІНГІБІТОРИ ТРОМБІНУ

У дослідженні GUSTO IIb (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) оцінювали ефективність прямого інгібітору тромбіну гірудину і гепарину у пацієнтів із гострим коронарним синдромом, які не отримували тромболітичних засобів. Сприятливі наслідки терапії гірудином спостерігали в ранній термін (через 24 год і 7 днів), але на 30-й день відмінність між клінічними групами не була статистично достовірною.

У дослідженні OASIS-2 оцінювали ефективність застосування гірудину в більш високій дозі протягом 72 год порівняно з нефракціонованим гепарином. Первинною кінцевою точкою була смерть від серцево-судинних причин або ІМ через 7 днів, що відбулася в 4,2% пацієнтів у групі нефракціонованого гепарину і в 3,6% у групі гірудину; p=0,077. Ефект лікування досягався протягом перших 72 год (відносний ризик 0,76; ДІ 0,59–0,99). Кількість кровотеч, які вимагали трансфузії, збільшилася (1,2% проти 0,7%), але кількість небезпечних для життя кровотеч або інсультів не збільшилася.

Дані комбінованого аналізу результатів досліджень OASIS-1, OASIS-2 і GUSTO IIb вказують на те, що ризик серцево-судинної смерті або ІМ знизився на 22% через 72 год, на 17% — через 7 днів і на 10% — через 35 днів після початку лікування (рівень доказовості В). Результати статистично достовірні через 72 год і 7 днів і характеризуються граничною вірогідністю через 35 днів; p=0,057. Гірудин визнали як засіб для лікування пацієнтів з гепариніндукованою тромбоцитопенією, але жоден з гірудинів до цього часу не отримав офіційного дозволу для лікування гострого коронарного синдрому.

Ефективність ще одного прямого інгібітору тромбіну — бівалірудину порівняно з нефракціонованим гепарином вивчали у хворих, яким проводили перкутанне коронарне втручання. Дослідники встановили вірогідно нижчу частоту значних кардіальних ускладнень (смерть, ІМ, повторні реваскуляризації) у групі бівалірудину (6,2% проти 7,9%; p<0,039) і частоту кровотеч (3,5 й 9,3% відповідно; p<0,001) на 7-й день дослідження. Таким чином, бівалірудин розглядається як альтернативна ургентна антикоагулянтна терапія при проведенні перкутанного коронарного втручання.

У дослідженні ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) порівнювали ефективність 3 медикаментозних стратегій у хворих із гострим коронарним синдромом середнього і високого ризику, у більшості з яких проведене перкутанне коронарне втручання (56,3%) і шунтування (11,1%). На 30-й день порівнювали частоту значних коронарних подій (смерті від будь-якої причини, ІМ або позапланової реваскуляризації внаслідок повторної ішемії) і частоту кровотеч на тлі застосування нефракціонованого гепарину або низькомолекулярних гепаринів поєднано з інгібіторами глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa (1-ша група — 4603 хворих); бівалірудин поєднано з інгібіторами глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa (2-га група — 4604 хворих); тільки бівалірудин (4612 хворих). Не виявлено відмінності в частоті кардіальних ускладнень у всіх трьох групах, але частота кровотеч була нижчою у хворих, що отримували бівалірудин, порівняно з 1-ю групою (3,0% проти 5,7%; p<0,001).

АНТАГОНІСТИ ВІТАМІНУ К

Незважаючи на те що в невеликих дослідженнях поєднання антагоністів вітаміну К з ацетилсаліциловою кислотою давало виграш у частоті кардіальних кінцевих точок, підвищена частота кровотеч перекривала цей позитивний ефект, а з огляду на досить вдалу комбінацію (ацетилсаліцилова кислота + клопідогрел), антагоністи вітаміну К у стандартних ситуаціях не використовуються і можуть розглядатися як терапія при фібриляції передсердь.

КОРЕКЦІЯ УСКЛАДНЕНЬ АНТИТРОМБІНОВОЇ ТЕРАПІЇ, ПОВ'ЯЗАНИХ З КРОВОТЕЧАМИ

При незначних кровотечах зазвичай досить припинити введення антитромбінових засобів. При виражених кровотечах, зокрема блюванні кров'ю, мелені або внутрішньочерепних геморагіях, необхідним може виявитися введення антагоністів гепарину, що зумовлює підвищення ризику рикошетного тромботичного феномену. Антикоагулянтні і геморагічні ефекти нефракціонованого гепарину коригуються протаміном сульфату в еквімолярній концентрації. Протамін нейтралізує активність антифактора IIa, але лише частково нейтралізує антифактор Xa низькомолекулярного гепарину.

Таким чином, рекомендації із застосування антикоагулянтів наступні:

- *Антикоагулянти рекомендуються всім пацієнтам із гострим коронарним синдромом на додаток до антитромбоцитарної терапії (IA).*
- *Антикоагулянти підбирають відповідно до певного ризику розвитку кровотечі та ішемічних подій (IB). Показано такі антикоагулянти, як нефракціонований гепарин, низькомолекулярні гепарини, фондапаринукс, бівалірудин. Вибір залежить від обраної стратегії — ургентної інвазивної, ранньої інвазивної або консервативної (IB).*
- *У випадку ургентної інвазивної стратегії нефракціонований гепарин (IC) або еноксапарин (IIa), або бівалірудин (IB) необхідно призначити негайно.*
- *При відсутності ургентної ситуації і наявності часу для вибору стратегії лікування рекомендується призначення фондапаринуксу, який має кращий профіль ефективність/безпека (IA). Еноксапарин демонструє менш оптимальне співвідношення ефективність/безпека (IIa).*
- *При інвазивних втручаннях введення нефракціонованого гепарину (IC), еноксапарину (IIa) або бівалірудину (IB) необхідно продовжувати під час проведення процедури.*
- *Введення антикоагулянтів повинне бути припинене протягом 24 год після інвазивної процедури (IIa). При консервативній стратегії введення фондапарину, еноксапарину або інших низькомолекулярних гепаринів може тривати до виписки з госпіталю (IB).*

АНТИТРОМБОЦИТАРНІ ЗАСОБИ

У розумінні стратегії антитромбоцитарної терапії важливо знати, що за добу виробляється приблизно 10^{11} тромбоцитів у фізіологічних умовах, при необхідності інтенсивність вироблення може збільшитися в 10 разів.

Тривалість життя тромбоцитів становить приблизно 10 днів. Таким чином, тромбоцити — без'ядерні клітини крові, які забезпечують оборотне джерело хемокінів, цитокінів і факторів росту, які брикетуються і упаковані в гранулах. Крім того, активовані тромбоцити можуть синтезувати простаноїди (насамперед тромбоксан A_2) з арахідонової кислоти фосфоліпідів за допомогою швидко скоординованої активації фосфоліпази, ЦОГ-1 і тромбоксансинтетази-3. Недавно сформовані тромбоцити також стимулюють утворення ізоформ ЦОГ (ЦОГ-2) і простагландин Е-синтази, це явище помітно асоційоване з прискореною регенерацією тромбоцитів, і хоча активовані тромбоцити не можуть синтезувати білки *de novo*, вони можуть транслювати конститутивну мРНК (матричну РНК) у білки. Таким чином, тромбоцити можуть брати участь у запаленні і судинному пошкодженні, антитромбоцитарні ефекти можуть впливати на білки (похідні тромбоцитів), сигнальні для ініціації запальної і/або проліферативної відповіді.

УТВОРЕННЯ ТРОМБУ В РЕЗУЛЬТАТІ РОЗРИВУ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОЇ БЛЯШКИ

У процесі розриву атеросклеротичної бляшки відбувається оголення прокоагулянтних субстанцій субендотеліального простору судини, а також ліпідного ядра бляшки, у нормі ізольованих від протікаючої крові клітинами ендотелію.

Такими субстанціями є компоненти сполучнотканинного матриксу судин — головним чином колаген, а також фібронектин, ламінин, вітронектин та ін. Висока тромбогенність ліпідного ядра бляшки пояснюється нагромадженням у ній у великих кількостях тканинного фактора (тканинного тромбопластину), що звільняється при руйнуванні пінистих клітин і макрофагів, також тканинний фактор утримується і в ендотеліальних клітинах, але в нормі їм більш властиві антитромботичні функції.

Ендотелій, крім бар'єрної функції, активно перешкоджає адгезії та агрегації тромбоцитів за рахунок синтезу простацикліну (простагландину I_2), ендотеліального релаксуючого фактора, а також активаторів плазміногену тканинного і урокіназного типів, крім того, на поверхні ендотеліальних клітин виявлений глікопротеїд тромбомодулін, що має здатність до зв'язування і інактивації тромбіну.

На початковому етапі коагуляційного каскаду відбувається адгезія (злипання) тромбоцитів у місці ураження ендотелію. Процес адгезії здій-

снюється завдяки наявності специфічних глікопротеїдних комплексів (рецепторів) у мембрані тромбоциту, що моментально зв'язуються зі своїми лігандами в екстрацелюлярному матриксі. При цьому для процесу взаємодії між лігандом і рецептором мембрани тромбоцита необхідна присутність фактора Віллебранда, що також синтезується клітинами ендотелію судин.

Таким чином, у результаті адгезії на поверхні розриву ендотелію формується моношар тромбоцитів. Зв'язування рецепторів мембрани тромбоцита зі своїми лігандами в субендотелію є пусковим чинником для наступної стадії тромбоутворення — стадії агрегації тромбоцитів. При цьому тромбоцити змінюють свою форму, стаючи з дискоїдних сферичними, на поверхні їхньої мембрани з'являються псевдоподії. Одночасно відбувається вивільнення вмісту щільних гранул тромбоцитів, секретуються індуктори агрегації тромбоцитів — АДФ і серотонін, фактор IV тромбоцитів, тромбоцитарний фактор росту та ін. Також відбувається підвищення активності фосфоліпаз A_2 і С, які, розщеплюючи мембранні фосфоліпіди, призводять до вивільнення арахідонової кислоти. Далі арахідонова кислота під впливом ЦОГ і тромбоксансинтетази перетворюється через проміжну стадію ендопероксидів у тромбоксан A_2. Тромбоксан A_2, будучи потужним індуктором агрегації тромбоцитів, також викликає виражену вазо- і бронхоконстрикцію.

У результаті вивільнення в кровотік численних проагрегантів (АДФ, серотонін, тромбоксан A_2, адреналін, тромбін та ін.) відбувається здійснення механізму позитивного зворотного зв'язку, що проявляється в посиленні первинної агрегації тромбоцитів з одночасним залученням у процес агрегації сусідніх неактивованих клітин.

Одночасна дія декількох індукторів агрегації (інакше в кровоносному руслі постійно утворювалися б тромбоцитарні тромби) є стимулом до початку загального фінального етапу агрегаційного процесу: на мембранах псевдоподій відбуваються конформаційні зміни IIb/IIIa рецепторів, що супроводжуються багаторазовим збільшенням їх афінності до своїх лігандів, насамперед до фібриногену і фактора Віллебранда. Молекули фібриногену і фактора Віллебранда, будучи мультивалентними, здатні взаємодіяти одночасно з більшою кількістю тромбоцитів, що приводить до утворення численних міжклітинних «мостиків».

Таким чином, заключною стадією процесу активації тромбоцитів є побудова тромбоцитарного агрегату, що представляє собою безліч активованих тромбоцитів, з'єднаних між собою за допомогою молекул фібриногену і фіксованих до місця ураження ендотелію за допомогою фактора Віллебранда.

Однак активації тромбоцитів і формування тромбоцитарного тромбу недостатньо для розвитку симптомокомплексу гострої коронарної недостатності (гострого коронарного синдрому), більше того, більшість розривів бляшок протікає безсимптомно і виявляється в аутопсійному матеріалі в померлих від некардіальних причин хворих. Крім безпосереднього розриву бляшки, для розвитку того або іншого варіанта гострого коронарного синдрому необхідний одночасний збіг багатьох сприяючих факторів: уповільнення току крові по судині, співвідношення між активністю систем згортання крові і фібринолізу, стану тромбоцитів. Велике значення в розвитку тромбозу має звільнення в момент розриву бляшки тканинного фактора, зосередженого головним чином у ліпідному ядрі і ендотеліоцитах покришки бляшки, що в комплексі з активною формою фактора VII є активатором зовнішнього шляху коагуляції. Концентрація фактора VII під час розриву бляшки багато в чому визначально впливає на подальший розвиток коронарного тромбозу і формування симптомокомплексу гострого коронарного синдрому.

Таким чином, крім активації тромбоцитарної ланки гемостазу, для виникнення клінічних проявів гострого коронарного синдрому необхідний вихідний стан гіперкоагуляції до моменту розриву бляшки. Щодо цього особливо показові дані досліджень концентрації в сироватці крові фібринопептиду А і фрагменту протромбіну 1+2 (F_{1+2}) — маркерів перетворення фібриногену у фібрин під дією тромбіну та протромбіну в тромбін відповідно. У хворих із різними клінічними проявами гострого коронарного синдрому вміст у крові фібринопептиду А і фрагменту протромбіну 1+2 значно підвищений, більше того, на сьогодні продемонстроване значення показників фібринопептиду А і фрагменту протромбіну 1+2 у плані оцінки віддаленого прогнозу хворих після перенесеного епізоду гострої коронарної недостатності. У ході досліджень, поряд з підвищенням концентрації фібринопептиду А і фрагменту протромбіну 1+2 у гострий період, виявлене збереження високих значень фрагменту протромбіну 1+2 через 6 міс після перенесеного епізоду нестабільної стенокардії або нетрансмурального ІМ, що вказує на персистувальну тромбінемію навіть у категорії відносно стабілізованих хворих. З огляду на те, що тромбін на сьогодні є найсильнішим з відомих індук-

торів агрегації тромбоцитів, можна припустити, що саме тромбінемія (попередня), яка зберігається, створює сприятливий ґрунт для розвитку коронарного тромбозу при виникненні розриву атеросклеротичної бляшки. Ця гіпотеза перевірена в ході багатоцентрового клінічного дослідження GUSTO IIb з використанням прямого інгібітору тромбіну — рекомбінованого гірудину. Однак після підведення підсумків лікування >8 тис. хворих із нестабільною стенокардією та ІМ без зубця *Q* не отримано статистичних розходжень у кінцевих точках (смерть, ІМ із зубцем *Q*, проведення коронарної ангіопластики) між досліджуваною і контрольною (ацетилсаліцилова кислота + нефракціонований гепарин) групами хворих. Можливо, поясненням цьому є низька доза застосовуваного гірудину (в дослідженні GUSTO IIa продемонстрований реальний геморагічний ефект повної дози гірудину) і відповідний незначний його вплив на характеристики утворення тромбіну.

Принаймні 4 різних білки тромбоцитів серед відомих представляють можливий ланцюг оборотної інгібіції зі змінними ефектами антитромбоцитарних агентів, тобто ЦОГ-1, глікопротеїнові рецептори IIb/IIIa, простагландин H_2/тромбоксан A_2-рецептори і АДФ-рецепторы $P2Y_{12}$. Неповне, оборотне інгібування тромбоцитарної ЦОГ-1 традиційними НПЗП (NSAIDs) демонструє клінічний ефект, непідтверджений у рандомізованих клінічних дослідженнях.

Різні неселективні НПЗП можуть сповільнювати тромбоксан A_2-залежну функцію тромбоцита шляхом конкурентного, оборотного інгібування ЦОГ-1. При застосуванні у звичайній протизапальній дозі ці лікарські засоби сповільнюють активність тромбоцитарної ЦОГ-1 від 70 до 90%. Таке інгібування може бути недостатнім, щоб блокувати скупчення тромбоцитів *in vivo*. Деякі інгібітори ЦОГ-1, які були досліджені на антитромботичну ефективність у відносно невеликих рандомізованих клінічних дослідженнях, — сульфінпіразон, флурбіпрофен, індобуфен і тріфлусал — не схвалені як антитромбоцитарні засоби в США, хоча доступні в деяких європейських країнах.

Тромбоксан A_2/простагландин H_2-рецептори щеплені з рецепторами G-протеїну, які в результаті стимуляції приводять до активації фосфоліпази С і підвищення внутрішньоклітинної концентрації іонів Ca^{2+}.

Були синтезовані потужні (K_d (константа дисоціації ліганд-рецепторного комплексу) щонайменше наномолярний діапазон) і з тривалою дією (період напіврозпаду >20 год) антагоністи рецепторів тромбоксану A_2/простагландину H_2, включаючи GR 32191 (вапіпрост), BMS-180291 (іфетробан), і BM 13.177 (сулотробан). Незважаючи на антитромботичний ефект, виявлений у тварин, і цікавий кардіопротекторний вплив, виявлений у собак і тхорів, ці препарати дали невтішні результати у фазі II/III клінічних випробувань.

Антагоніст рецепторів тромбоксану A_2/простагландину H_2 С-18886 недавно завершив другу фазу клінічних випробувань з обнадійливим результатом.

Новий клас прямих $P2Y_{12}$-антагоністів (наприклад AR-C69931MX (кангрелор)) у цей час вивчається, попередні результати говорять про більш ефективну блокаду цих рецепторів, ніж клопідогрелом.

Класифікація антитромбоцитарних препаратів

- Інгібітори адгезії: антитіла до глікопротеїну Ib, антитіла до фактора Віллебранда.
- Інгібітори агрегації:

1. Інгібітори глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa.
2. Інгібітори АДФ-рецепторів.
3. Інгібітори тромбіну (гірудин).
4. Інгібітори ЦОГ (ацетилсаліцилова кислота).
5. Інгібітори тромбоксансинтетази (пірмагрел).
6. Інгібітори тромбоксансинтетази і рецепторів до тромбоксану (рідогрел).
7. Активатори аденілатциклази (простациклін, алпростадил).
8. Інгібітори ФДЕ (пентоксифілін).

АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВА КИСЛОТА

Ацетилсаліцилова кислота пригнічує ЦОГ-1 і блокує формування тромбоксану A_2. У такий спосіб блокується агрегація тромбоцитів, індукована через цей шлях. В 3 рандомізованих дослідженнях ацетилсаліцилова кислота знижувала ризик смерті або ІМ у пацієнтів із нестабільною стенокардією. Дані метааналізу свідчили про те, що ацетилсаліцилова кислота в дозі 75–150 мг не менш ефективна, ніж у більш високих дозах.

При гострому ІМ антитромбоцитарна терапія (майже винятково ацетилсаліциловою кислотою) здатна зменшувати кількість судинних подій (рис. 2.7). Крім короткочасного ефекту, ацетилсаліцилова кислота забезпечує також поліпшення прогнозу при подальшому лікуванні. Побічні ефекти з боку ШКТ при застосуванні ацетилсаліцилової кислоти в таких низьких дозах відзначають відносно нечасто, а з появою кишково-розчинних форм ацетилсаліцилової кислоти ці ускладнення

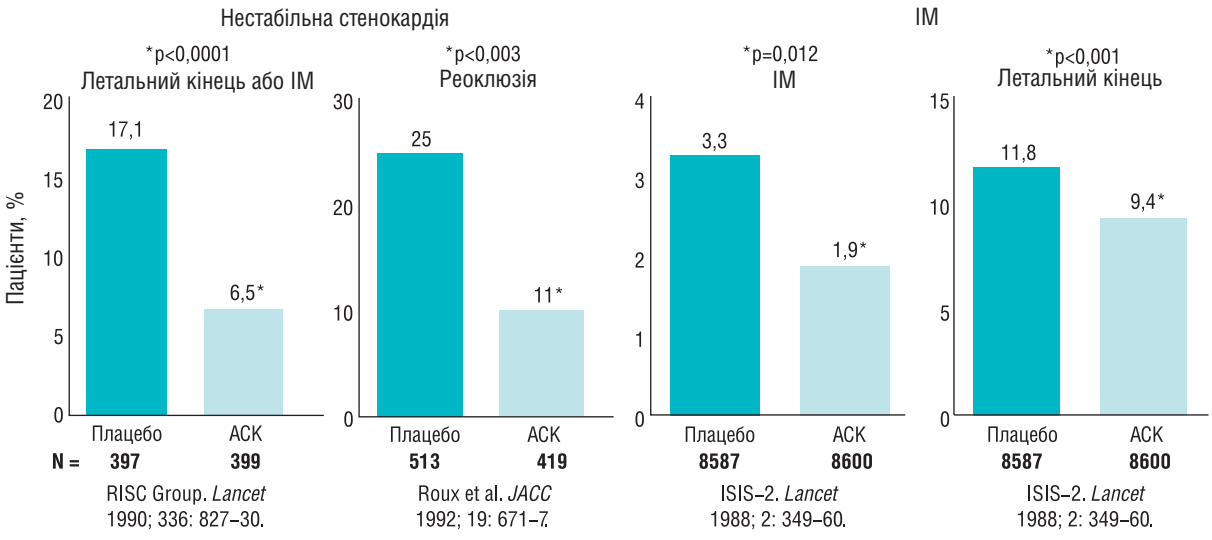


Рис. 2.7. *Вплив ацетилсаліцилової кислоти (АСК) на судинні події (гострий коронарний синдром)*

майже зникли. Існують деякі протипоказання, до яких належать активна пептична виразка, локальна кровотеча або геморагічний діатез. Прояви алергії спостерігаються рідко. З огляду на це, ацетилсаліцилову кислоту рекомендують призначати всім пацієнтам з підозрою на гострий коронарний синдром при відсутності протипоказань (рівень доказовості А) і надалі для тривалого лікування (рівень доказовості А).

АНТАГОНІСТИ РЕЦЕПТОРІВ АДФ: ТІЄНОПІРИДИНИ

Тіклопідин і його дериват клопідогрел — інгібітори АДФ, що спричиняє агрегацію тромбоцитів. Ефективність тіклопідину вивчали лише в 1 дослідженні. Відносно часто на фоні застосування цього препарату спостерігають шлунково-кишкові розлади та алергічні реакції. Крім того, можуть виникати нейтропенія або тромбоцитопенія. Препаратом, що замінив тіклопідин, став клопідогрел.

Ефективність клопідогрелу досліджували на фоні прийому ацетилсаліцилової кислоти в дозі 75–325 мг у пацієнтів із гострим коронарним синдромом у великому клінічному дослідженні CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischaemic Events) за участю 12 562 пацієнтів. Включали хворих, госпіталізованих протягом 24 год після виникнення симптомів зі змінами ЕКГ або підвищенням рівня міокардіальних ферментів. Рандомізовано призначали навантажувальну дозу 300 мг клопідогрелу і подальшу дозу препарату 75 мг 1 раз на добу та порівнювали з пацієнтами, що приймали плацебо, протягом 9 міс. Кількість первинних результатів (смерть від серцево-судинних причин, нефатальний ІМ або інсульт) вірогідно зменшилася з 11,4 до 9,3% (зниження абсолютного ризику на 2,1%; відносний ризик 0,80; 95% ДІ 0,72–0,90; p<0,001). Частота випадків рефрактерної ішемії під час першої госпіталізації істотно (p=0,007) знизилася з 2,0 до 1,4% (зниження абсолютного ризику на 0,6%, відносний ризик 0,68; 95% ДІ 0,52–0,90), але істотно не відрізнялася після виписки (7,6% в обох групах). Масивні кровотечі вірогідно частіше відзначали в групі клопідогрелу — 3,7% проти 2,7% (підвищення абсолютного ризику на 1%, відносний ризик 1,38; 95% ДІ 1,13–1,67; p=0,001). Кількість пацієнтів, яким було необхідне переливання двох або більше одиниць, було більше в групі клопідогрелу порівняно з плацебо (2,8% проти 2,2%; p=0,02). Масивні кровотечі виявляли приблизно так само часто, як під час раннього лікування (<30 днів), так і пізнього (>30 днів після рандомізації) (2,0 і 1,7% відповідно). Малі кровотечі розвивалися частіше в групі клопідогрелу, ніж плацебо (5,1% проти 2,4%; p<0,001). Трохи менша кількість пацієнтів у групі клопідогрелу мали потребу в коронарній реваскуляризації (36% проти 36,9%). Незважаючи на це, варті уваги результати дослідження, отримані у 1822 пацієнтів в групі клопідогрелу, у яких здійснили хірургічне шунтування коронарних артерій. Після проведеного втручання не відзначали достовірного збільшення кількості епізодів масивних кровотеч (1,3% проти 1,1%). Але серед 912 пацієнтів, які не припинили застосування досліджуваного препарату за 5 днів перед втручанням, частота масивних кровотеч була вище в групі клопідогрелу (9,6% проти 6,3%; p=0,06).

Чітке підвищення ризику розвитку кровотечі відзначали при підвищенні дози ацетилсаліцило-

вої кислоти (з 100 до 100–300 та >300 мг у пацієнтів груп плацебо (відповідно 2,0; 2,2 та 4,0% масивних кровотеч) і клопідогрелу (2,5; 3,5 та 4,9%). У дослідженнях CURE і APT (Anti Platelet Trialist's Collaboration) не спостерігали чітких ознак поліпшення результату при підвищенні дози ацетилсаліцилової кислоти. Рекомендують застосовувати клопідогрел поєднано з підтримувальними дозами ацетилсаліцилової кислоти (100 мг).

У субаналізі PCI-CURE (Percutaneous Coronary Intervention-Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) виявлено, що у пацієнтів, яким виконували ангіопластику, застосування клопідогрелу більш ніж за 6 год до втручання супроводжувалося зниженням ризику до 28-го дня на 38%. При цьому загальна частота розвитку кровотеч була такою ж, а шлунково-кишкових кровотеч — нижче (на 9,3%), ніж після застосування ацетилсаліцилової кислоти.

У дослідженні CAPRIE (Clopidogrel versus. Aspirin in Patients at Risk. of Ischemic Events) порівнювали ефективність клопідогрелу і ацетилсаліцилової кислоти відносно попередження ішемічного інсульту, ІМ або «судинної» смерті в 19 185 хворих з ознаками атеросклеротичного захворювання судин (що перенесли ішемічний інсульт, ІМ або з захворюванням периферичних артерій). Середня тривалість спостереження — 1,91 року. Це дослідження також показало перевагу клопідогрелу над ацетилсаліциловою кислотою. Ще одне дослідження — CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation), в якому вже цілеспрямовано вивчали ефективність зазначених препаратів після проведення внутрішньосудинних втручань, продемонструвало зниження ризику розвитку комбінованої кінцевої точки на 27% порівняно з ацетилсаліциловою кислотою. У дослідженні CLASSICS (CLopidogrel ASpirin Stent International Cooperative Study) вивчали порівняльну безпеку і ефективність комбінацій: ацетилсаліцилова кислота + клопідогрел та ацетилсаліцилова кислота + тіклопідин. Перша комбінація виявилася практично вдвічі безпечніша в плані частоти розвитку кровотеч.

Останнє велике дослідження — CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance), результати якого опубліковані в 2006 р. Протягом мінімум 1 року спостерігали 15 603 пацієнтів, і знову була підтверджена перевага клопідогрелу над ацетилсаліциловою кислотою у хворих з документованими проявами ІХС, але не в пацієнтів, у яких відзначали тільки фактори ризику розвитку ІХС.

В останні роки ведуться пошуки нових антиагрегантів, що мають той же механізм блокади АДФ-рецепторів тромбоцитів. Так, у дослідженні (JUMBO)-TIMI 26 (The Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally) вивчали ефекти прасугреле — як частоту кровотеч, так і кардіальних подій у хворих, що піддавалися ургентному перкутанному коронарному втручанню, порівняно з клопідогрелом. У цьому обмеженому дослідженні (904 пацієнти) не відзначено достовірних відмінностей ні в частоті кровотеч (1,7 та 1,2% відповідно), ні у впливі на кінцеві точки. У недавно закінченому дослідженні цього препарату в 13 608 хворих із гострим коронарним синдромом TRITON-TIMI-38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel — Thrombolysis in Myocardial Infarction) прасугрел продемонстрував кращий, ніж у клопідогрелу, ефект відносно кардіальных подій, але він супроводжувався більшою частотою кровотеч, у тому числі фатальних.

Ефективність ще одного антиагреганта — AZD6140 порівнювали з ефектами клопідогрелу в дослідженні DISPERSE 2 (Dose confIrmation Study assessing anti-Platelet Effects of AZD6140 *vs* clopidogRel in non-ST-segment Elevation myocardial infarction), результати якого обнародувані на сесії ACC в 2006 р. Відзначені хороша переносимість і дозозалежний ефект препарату стосовно інтенсивності агрегації тромбоцитів, що перевищував такий у клопідогрелу. У цей час проводиться велике дослідження AZD6140, PLATO (A Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes), у яке включено 16 000 хворих у 1000 клініках 40 країн.

Таким чином, рекомендації із застосування пероральних антиагрегантів наступні:

• *Ацетилсаліцилова кислота рекомендується всім пацієнтам із гострим коронарним синдромом без елевації ST, без протипоказань, у навантажувальній дозі 160–325 мг (IA) з наступним застосуванням 75 або 100 мг тривалий час (IA).*

• *Усім пацієнтам призначають клопідогрел у навантажувальній дозі 300 мг, надалі 75 мг/добу (IA). Клопідогрел приймають 12 міс при відсутності загрози кровотечі (IA).*

• *Клопідогрел також призначають всім пацієнтам із протипоказаннями до ацетилсаліцилової кислоти (IB).*

• *Пацієнтам перед інвазивною процедурою клопідогрел призначають у дозі 600 мг (навантажувальна) (IIa).*

• *У пацієнтів, що приймають клопідогрел, при можливому хірургічному втручанні (АКШ) опера-*

цію необхідно відкласти на 5 діб з відміною препарату (IIa).

• *НПЗП (селективні інгібітори ЦОГ-2) не рекомендується призначати в комбінації з ацетилсаліциловою кислотою або клопідогрелом (IIIC).*

• *Клопідогрел можна застосовувати в комбінації з усіма статинами (IB).*

• *Тимчасове або повне припинення застосування ацетилсаліцилової кислоти, клопідогрелу або обох препаратів необхідно ретельно оцінювати з урахуванням високого ризику повторення коронарних подій, особливо після установки певного типу стентів.*

БЛОКАТОРИ ГЛІКОПРОТЕЇНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ IIB/IIIA

Активовані глікопротеїнові рецептори IIb/IIIa зв'язуються з фібриногеном, що призводить до формування містків між активованими тромбоцитами і утворенню тромбоцитарних тромбів. Розроблено прямі інгібітори глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa. Їх ефективність оцінювали в клінічних ситуаціях, при яких важливе значення відводили активації тромбоцитів, зокрема під час перкутанних коронарних втручань, при гострому коронарному синдромі, а також у пацієнтів, що отримують тромболітичну терапію з приводу гострого ІМ.

Проведено надзвичайно велику кількість досліджень із застосуванням препаратів цієї групи, що зумовлено надією, що покладали на них кардіологи і яка поки виправдалася лише частково.

При гострих коронарних синдромах вивчали чотири препарати групи блокаторів рецепторів глікопротеїну IIb/IIIa для внутрішньовенного введення.

Абциксімаб — моноклональне антитіло. Неспецифічний блокатор, що тісно зв'язується з рецептором і характеризується повільним зникненням ефекту пригнічення тромбоцитів після припинення лікування.

Ептифібатид — циклічний пептид, що селективно пригнічує рецептори гликопротеїну IIb/IIIa. Характеризується коротким періодом напівжиття, пригнічення тромбоцитів зникає через 2–4 год після припинення терапії.

Тирофібан — непептидний антагоніст, що нагадує трипептидну послідовність фібриногену. Блокада рецепторів швидка (5 хв), селективна і швидко оборотна (від 4 до 6 год).

Ламіфібан — синтетичний, непептидний селективний блокатор рецепторів із періодом напіввиведення близько 4 год.

Оцінюють також ефективність блокаторів рецепторів глікопротеїну IIb/IIIa для перорального застосування, зокрема ортофібану, сибрафібану, ледрафібану та інших препаратів.

З огляду на результати ряду рандомізованих досліджень, лікування препаратами групи блокаторів рецепторів глікопротеїну IIb/IIIa рекомендують усім пацієнтам із гострим коронарним синдромом, яким виконують перкутанне коронарне втручання (рівень доказовості А). Інфузія повинна тривати протягом 12 год (абциксімаб) або 24 год (ептифібатид, тирофібан) після процедури.

Проведено 7 рандомізованих досліджень, у яких блокатори рецепторів глікопротеїну IIb/IIIa систематично застосовували на додаток до ацетилсаліцилової кислоти і «стандартного» нефракціонованого гепарину у пацієнтів із гострим коронарним синдромом (EPIC (Evaluation of 7E3 for the Prevention of Ischemic Complications), CAPTURE (Chimeric C7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory angina), EPILOG (Evaluation of PTCA to Improve Long-term Outcome by c7E3 GP IIb/IIIa Receptor Blockade), EPISTENT (Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting), RESTORE (Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis), IMPACT II (IMProving Asthma Control Trial), ESPRIT (European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial)). Загалом їхні результати свідчать про помірний, але достовірно знижений ризик смерті або ІМ через 30 днів у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без стійкої елевації сегмента *ST*. Медикаментозна терапія блокаторами рецепторів глікопротеїну IIb/IIIa у перші дні після госпіталізації хворого, після чого здійснюється перкутанне коронарне втручання або шунтування коронарних артерій, вірогідно знижує ризик смерті або ІМ з 4,3 до 2,9%.

З огляду на результати 3 рандомізованих досліджень, можливість призначення блокаторів глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa в доповнення до ацетилсаліцилової кислоти і гепарину в низькій дозі, що коригували залежно від маси тіла, необхідно розглядати для всіх пацієнтів із гострим коронарним синдромом і підвищеним рівнем тропоніну Т або тропоніну І, яким планують ранню реваскуляризацію (рівень доказовості А).

Разом з тим тривале пероральне застосування цих препаратів у хворих із гострим коронарним синдромом або після коронарних втручань не супроводжувалося поліпшенням прогнозу. Метааналіз виявив навіть помірне, але достовірне підвищення смертності.

Таким чином, рекомендації щодо застосування блокаторів глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa зводяться до наступного:

• *У пацієнтів із помірним або високим ризиком, особливо з підвищеним рівнем тропоніну, депресією сегмента ST або цукровим діабетом ептифібатид або тирофібан можна розглядати як допоміжну антиагрегантну терапію (IIaA).*

• *Обов'язково оцінити ризик розвитку кровотечі при одночасному призначенні антиагрегантів і антикоагулянтів.*

• *Пацієнти, які отримували терапію ептифібатидом або тирофібаном, перед проведенням ангіографії повинні продовжувати це лікування протягом і після процедури перкутанного коронарного втручання.*

• *Пацієнтам групи високого ризику, яким не були призначені інгібітори глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa перед процедурою перкутанного коронарного втручання, рекомендується призначення абциксімабу негайно після процедури. Користь від застосування ептифібатиду або тирофібану в цьому випадку не доведена.*

• *Інгібітори глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa необхідно комбінувати з антикоагулянтами (IA).*

• *Бівалірудин може бути використаний як альтернатива комбінації: інгібітори глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa + гепарин (IIaB).*

• *Якщо ураження коронарної артерії встановлене і перкутанне коронарне втручання планується протягом 24 год з використанням інгібіторів глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa, найбільш безпечне і ефективне застосування абциксімабу (IIaB).*

Дози і режими застосування препаратів

Пероральна антиагрегантна терапія

• Ацетилсаліцилову кислоту призначають у початковій дозі 160–325 мг некишковорозчинні форми, надалі — 75–100 мг/добу.

• Клопідогрел 75 мг/добу після навантажувальної дози 300 мг (600 мг — якщо цього вимагає гострота ситуації).

Антикоагулянти

• Фондапаринукс 2,5 мг підшкірно 1 раз на добу.

• Еноксапарин 1 мг/кг маси тіла підшкірно кожні 12 год.

• Дальтепарин 120 МО/кг кожні 12 год.

• Надропарин 86 МО/кг кожні 12 год.

• Нефракціонований гепарин внутрішньовенно болюсно 60–70 МО/кг (максимум — 5000 МО) з наступної інфузії 12–15 МО/кг/год (максимум — 1000 МО/год), підтримуючи АЧТЧ у 1,5–2,5 раза вище контрольного значення.

• Бівалірудин внутрішньовенно болюсно 0,1 мг/кг із наступної інфузії 0,25 мг/кг/год. Додаткове внутрішньовенне введення болюсно 0,5 мг/кг та інфузією у підвищеній дозі 1,75 мг/кг/год перед проведенням перкутанного коронарного втручання.

Інгібітори глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa

• Абциксімаб 0,25 мг/кг внутрішньовенно болюсно з наступної інфузії 0,125 мг/кг/хв (максимум — 10 мг/хв) протягом 12–24 год.

• Ептифібатид 180 мг/кг внутрішньовенно болюсно (другий болюс через 10 хв після перкутанного коронарного втручання), надалі — інфузія 2,0 мг/кг/хв протягом 72–96 год.

• Тирофібан 0,4 мг/кг/хв внутрішньовенно протягом 30 хв з наступної інфузії 0,10 мг/кг/хв протягом 48–96 год. Режим з більш високою дозою (болюс 25 мг/кг + інфузія 0,15 мг/кг/хв протягом 18 год) зараз проходить тестування в клінічних дослідженнях.

КОРЕКЦІЯ УСКЛАДНЕНЬ ТЕРАПІЇ БЛОКАТОРАМИ РЕЦЕПТОРІВ ГЛІКОПРОТЕЇНУ IIB/IIIA, ПОВ'ЯЗАНИХ З КРОВОТЕЧАМИ

Ризик розвитку кровотеч, пов'язаних із застосуванням антитромбоцитарних засобів і, зокрема, блокаторів рецепторів глікопротеїну IIb/IIIa, безпосередньо залежить від дози одночасно застосовуваного гепарину, тому при використанні цих препаратів рекомендують особливий режим дозування гепарину. За умови перкутанного коронарного втручання недоцільно підвищувати дозу гепарину >70 МО/кг маси тіла, а цільовий активований час згортання становить 200 с. При виникненні локальних ускладнень, таких як виражена гематома або тривала кровотеча в місці пункції, може з'явитися потреба в хірургічному втручанні.

У незначної частини пацієнтів при парентеральному застосуванні блокаторів глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa може виникнути тромбоцитопенія. Після припинення введення препарату рівень тромбоцитів звичайно нормалізується. Для абциксімабу може бути актуальною проблема повторного призначення, оскільки цьому препарату властива імуногенність. Утім, за даними реєстрів безпека і ефективність абциксімабу виявилися не гірше, ніж при першому застосуванні препарату.

У недавніх рекомендаціях «The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology» підсумкова таблиця застосування антиагрегантів виглядає таким чином (табл. 2.2).

ФІБРИНОЛІТИЧНА ТЕРАПІЯ

Фібринолітична терапія зменшує розмір внутрішньокоронарного тромбу і вірогідно поліпшує виживаність у пацієнтів із гострими коронарними синдромами, які супроводжуються елевацією

Таблиця 2.2

Рекомендації по застосуванню антиагрегантів згідно з «The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology»

Захворювання	Рекомендації	Примітка	Рівень доказовості
ІХС			
Стабільна стенокардія	Ацетилсаліцилова кислота		1A
	Клопідогрел	Як альтернатива ацетилсаліциловій кислоті	1C+
Гострий коронарний синдром із перкутанним коронарним втручанням	Ацетилсаліцилова кислота		1A
Без стійкої елевації сегмента *ST*	Клопідогрел + ацетилсаліцилова кислота	Більш ефективне, ніж монотерапія ацетилсаліциловою кислотою	1A
	Внутрішньовенно інгібітори глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa	При внутрішньосудинних втручаннях	1A
Без перкутанного коронарного втручання	Ацетилсаліцилова кислота		1A
	Клопідогрел + ацетилсаліцилова кислота	Більш ефективне, ніж монотерапія ацетилсаліциловою кислотою	1A
	Внутрішньовенно інгібітори глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa	Тирофібан або ептіфібатид	2A
Гострий ІМ	Ацетилсаліцилова кислота		1A
З первинним перкутанним коронарним втручанням	Внутрішньовенно інгібітори глікопротеїнових рецепторівIIb/IIIa	Абциксімаб	1A
Попередній ІМ	Ацетилсаліцилова кислота		1A
	Клопідогрел	Як альтернатива ацетилсаліциловій кислоті	1A
Після коронарного шунтування	Ацетилсаліцилова кислота		1A
Перкутанне коронарне втручання	Ацетилсаліцилова кислота		1A
	Клопідогрел	При стентуванні	1A
	Тіклопідин	При стентуванні	1A
	Внутрішньовенно інгібітори глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa	Можливе при стабільній стенокардії	2A
Ішемічний інсульт	Ацетилсаліцилова кислота		1A
Попередній інсульт	Ацетилсаліцилова кислота		1A
	Клопідогрел	Як альтернатива ацетилсаліциловій кислоті	1A
Захворювання периферичних судин	Ацетилсаліцилова кислота		1C+
	Клопідогрел	Як альтернатива ацетилсаліциловій кислоті	1A
Первинна профілактика в групах високого ризику			
Цукровий діабет	Ацетилсаліцилова кислота		2B
АГ	Ацетилсаліцилова кислота		2A
Фібриляція передсердь	Ацетилсаліцилова кислота	При середньому і високому ступені ризику одночасно з варфарином	1A
Захворювання клапанів серця	Ацетилсаліцилова кислота	Ревматичні вади клапанів серця без застосування варфарину	1B
Оперовані клапани серця	Ацетилсаліцилова кислота	У комбінації з варфарином у пацієнтів зі штучними клапанами	2B

сегмента *ST*. Разом з тим при нестабільній стенокардії стрептокіназа, аністреплаза, тенектеплаза і урокіназа в декількох дослідженнях незмінно погіршували виживаність.

Ризик смерті та ІМ у загальному аналізі даних декількох досліджень, у які включили 2859 пацієнтів, становив 9,8% при терапії фібринолітиками і 6,9% — у контрольній групі. Подібні результати отримані також у метааналізі результатів лікування 3563 пацієнтів. Отже, тромболітичну терапію ***не рекомендують*** пацієнтам із гострим коронарним синдромом без стійкою елевації сегмента *ST*.

КОРОНАРНА РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЯ

Мета виконання реваскуляризації (шляхом перкутанного коронарного втручання або шунтування коронарних артерій) — лікування при поворотній або триваючій ішемії міокарда, запобігання розвитку ІМ або смерті. Показання для реваскуляризації і вибір стратегії лікування визначаються поширеністю та ангіографічними характеристиками ураження коронарних артерій.

КОРОНАРНА АНГІОГРАФІЯ

Коронарна ангіографія — єдиний метод дослідження, що дозволяє оцінити наявність і ступінь вираженості ураження коронарних артерій. Рішення про виконання хірургічного втручання базується на даних коронарної ангіографії. Частота здійснення коронарної ангіографії відрізняється в різних країнах. Згідно з даними EuroHeart Survey серед 5367 пацієнтів із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента *ST* коронарна ангіографія була виконана в 52%.

Показання і терміни виконання коронарної ангіографії обговорюються далі в розділі, присвяченому стратегіям ведення хворих із гострими коронарними синдромами. Виконання коронарної ангіографії не має особливих застережень. Лише у випадках гемодинамічної нестабільності (набряк легень, артеріальна гіпотензія, тяжка життєво небезпечна аритмія) іноді бажано здійснити втручання із застосуванням внутрішньоаортальної балонної помпи, обмежити кількість коронарних ін'єкцій і не виконувати вентрикулографію, що може зумовити дестабілізацію нестійкого стану гемодинаміки. У цих випадках функцію ЛШ можна оцінити ехоКГ-методом.

Результати досліджень TIMI IIIB та FRISC II свідчать про те, що в 30–38% пацієнтів із нестабільними коронарними синдромами діагностують ураження однієї, а в 44–59% — декількох коронарних артерій. Частота незначного ураження коронарних артерій становить від 14 до 19%. Стеноз стовбура лівої коронарної артерії діагностують у 4–8% випадків. Оцінка змін ЕКГ при госпіталізації допомагає встановити ураження, що, ймовірно, призводить до гострого коронарного синдрому. Важливим маркером ризику є присутність тромбу в місці ураження судини. Маркерами високого ризику є ексцентричність, нечіткі границі, покритість виразками, нечіткість зображення і дефекти наповнення. Порівняно з ангіоскопією коронарна ангіографія характеризується високою специфічністю і низькою чутливістю до виявлення тромбів. Опис «причинного» ураження є надзвичайно істотним фактором вибору відповідних втручань. Важливі дані, які виключають можливість коронарного втручання з імплантацією стента — надмірна звивистість судин, кальцифікація і стеноз у місці згину. Ці зміни часто виявляють у пацієнтів похилого віку.

ПЕРКУТАННЕ КОРОНАРНЕ ВТРУЧАННЯ

Безпека та ефективність перкутанного коронарного втручання при гострих коронарних синдромах істотно покращилися завдяки застосуванню стентів і блокаторів глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa. У EuroHeart Survey в 25% загальної популяції виконували перкутанне коронарне втручання, в 74% — імплантацію стенту, в 27% — призначали блокатори глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa.

Імплантація стента при нестабільних формах ІХС — відносно безпечна процедура, що дозволяє механічно стабілізувати розірвану бляшку в місці ураження. Така перевага стентування особливо вагома при ураженнях із високим ризиком, але при належному медикаментозному супроводі.

За даними дослідження BENESTENT II (BElgium, NEtherlands STENT II trial, 1998) імплантація стента — безпечна процедура й асоціюється з нижчим ризиком рестенозу протягом 6 міс, ніж балонна дилатація.

Фрагмент дослідження EPISTENT показав, що сполучення імплантації стента і введення абциксімабу асоціювалося з вірогідно нижчою частотою значних ускладнень, ніж при стентуванні на фоні введення плацебо. Ефективність комбінації стентування і введення абциксімабу була вищою, ніж балонна ангіопластика і абциксімаб. Ці дані відзначали також у підгрупі пацієнтів із нестабільними формами ІХС.

Необхідно пам'ятати, що результат коронарної реваскуляризації значною мірою визначає активність системного запалення. Встановлено, що запалення і мобілізація нейтрофільних грануло-

цитів в уражену судинну стінку після імплантації стента є найважливішими факторами розвитку рестенозу, частота якого на сьогодні досягає 25–30%. Основною причиною посиленого утворення неоінтими в цих умовах є зростання експресії адгезивних молекул (CD11b/CD18) лейкоцитами, відповідальними за їхню міцну адгезію до тромбоцитів і фібриногену на стінці ураженої судини.

Поверхневе ураження судинної стінки поєднується з ранньою і транзиторною інфільтрацією нейтрофільних гранулоцитів, тоді як викликане стентуванням глибоке ураження призводить до мобілізації моноцитів/макрофагів тривалістю від днів до тижнів. На матеріалах аутопсій показано, що через 1 міс після імплантації стента в коронарні артерії джерелом 30% неоінтимальних клітин є гладком'язові клітини, 70% — моноцити. У дослідженні, проведеному за участю 62 пацієнтів з імплантацією стента, встановлена експресія CD11b на поверхні нейтрофільних гранулоцитів уже через 24 год після втручання, що прогресує до 48 год. Ці зміни були більш виражені у пацієнтів з наступним розвитком рестенозу. Застосування статинів протягом 1 року після реваскуляризації дозволяє знизити вміст СРБ у плазмі крові, зменшити на 40% частоту розвитку рестенозів та ІМ, на 50% — частоту смерті. Таким чином, слід завжди пам'ятати, що встановлюючи стент, ми втручаємося в надзвичайно тонкі механізми функціонування судинної стінки, що може спровокувати самостійні інтенсивні ураження із запуском каскаду запалення — утворення/загострення запалення атеросклеротичної бляшки — тромбозу. Саме це й було доведено в останніх клінічних дослідженнях ефективності різних типів стентів як при хронічній ІХС, так і при гострих її формах.

У 2005 р. прийняті рекомендації Європейського товариства кардіологів по інвазивним втручанням — Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions, The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions the European Society of Cardiology.

Показання для термінової (протягом 48 год) ангіографії наступні:

- *Біль у спокої, що повторюється.*
- *Динаміка сегмента ST — депресія >0,1 мВ або транзиторна (<30 хв) елевація ST >0,1 мВ.*
- *Підвищення рівня тропоніну I, тропоніну T або МВ-фракції КФК.*
- *Гемодинамічна нестабільність.*
- *Загрозливі аритмії (шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків).*
- *Рання постінфарктна стенокардія.*
- *Цукровий діабет.*
- *В інших випадках проводять оптимальну медикаментозну терапію з відстроченою ангіографією після стабілізації стану.*

Ці ж рекомендації звучали на 13-й конференції American Academy of Emergency Medicine (AAEM) у березні 2007 р., де також підкреслювалося, що перкутанне коронарне втручання має перевагу над оптимальною медикаментозною терапією лише у хворих з підвищеним ризиком.

Таким чином, рекомендації Європейського товариства кардіологів 2007 р. відносно інвазивної тактики у хворих із гострим коронарним синдромом без елевації *ST* виглядають так:

- *Ургентна коронаровентрикулографія рекомендується пацієнтам із рефрактерною або поворотною стенокардією в поєднанні з динамічними змінами ST, зі СН, що загрожують порушеннями ритму або гемодинамічною нестабільністю (IC).*
- *Рання (<72 год) коронаровентрикулографія з наступною реваскуляризацією (перкутанне коронарне втручання або АКШ) рекомендується хворим із середнім і високим ризиком (IA).*
- *Рутинна інвазивна тактика пацієнтам без середнього або високого ризику не рекомендується (IIIC).*
- *Перкутанне коронарне втручання без встановленого ураження судин (за даними ангіографії) не рекомендується (IIIC).*
- *При виборі типу стента (BMS або DES) необхідно враховувати можливі некардіальні хірургічні втручання, що вимагають скасування антиагрегантів (IC).*

ХІРУРГІЧНЕ ШУНТУВАННЯ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ

Дані EuroHeart Survey свідчать, що частота виконання АКШ становить 5,4% з істотними відмінностями в різних країнах. Застосування сучасних хірургічних методів асоціюється з низькою операційною смертністю. У дослідженні FRISC II смертність становила 2% через 1 міс, у дослідженні TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy) — 1,7%. Хірургічне лікування постінфарктної (<30 днів) нестабільної стенокардії асоціюється з більш високою (6,8%) операційною смертністю (від 0 до 16%) і частотою розвитку періопераційного ІМ (5,9%, діапазон від 0 до 15%). У пацієнтів із нестабільними формами ІХС, яким виконують АКШ, профілі ризику різні. Періопераційна смертність і захворюваність вищі у пацієнтів із тяжкою нестабільною стенокардією, а також із нестабільною стенокардією після недавнього (<7 днів) ІМ.

Утім, слід згадати, що в останніх дослідженнях по інвазивним втручанням АКШ асоціювалося з низькою (2,1%) смертністю, незважаючи на те що більшість втручань виконували у пацієнтів із захворюванням стовбура або декількох коронарних артерій і в ранні строки після ІМ (<7 днів).

З урахуванням результатів ряду досліджень попередня агресивна антитромбоцитарна терапія повинна розглядатися як відносне протипоказання до раннього АКШ, але може вимагати специфічних хірургічних заходів щодо зменшення кровотечі, у деяких випадках — переливання тромбоцитів. Утім, якщо немає показань для невідкладного хірургічного втручання, краще припинити застосування препарату і виконати втручання через 5 днів.

ПРОТИЗАПАЛЬНЕ ЛІКУВАННЯ

З огляду на те що патофізіологія запалення викладена вище, а деякі методи впливу на процеси запалення (зокрема статини) наведені у відповідному розділі, назвемо лише ряд досліджень, у яких автори намагалися впливати на клінічний перебіг гострого коронарного синдрому за допомогою антибіотиків. Проведено досить багато досліджень, у яких відзначали дію антибіотиків і противірусних препаратів на деякі показники запалення, але дотепер істотні клінічні ефекти не отримані.

Заслуговує уваги кілька недавніх спостережень, у яких відзначені позитивні зміни в клінічному перебігу ІХС у тому випадку, коли в гострий період хворим були виконані щеплення проти грипу.

На Європейському конгресі кардіологів в 2002 р. були повідомлені результати дослідження, проведеного в Аргентині (E. Gurfinkel1, E. Beck, J. Bono, J. Santopinto, G. Bozovich, B. Mautner, Buenos Aires, Argentina). 100 пацієнтів у перші 72 год після розвитку ІМ були щеплені вакцинами A/Moscow/10/99-like virus, A/New Caledonia/20/99 (H1N1)-like virus та AB/Sichuan/379/99-like virus. Через 6 міс виявилося, що в комбінованій кінцевій точці (смерть, нефатальний ІМ і поворотна ішемія) група лікування продемонструвала кращий клінічний перебіг ІХС (10%) проти контрольної групи (24%; p=0,008). Ці дані дозволяють припустити корисність протигрипозних щеплень у пацієнтів із високим ступенем ризику, особливо в наших широтах із частими епідеміями грипу.

ВИБІР ТАКТИКИ ВЕДЕННЯ ХВОРИХ: ПЕРКУТАННЕ КОРОНАРНЕ ВТРУЧАННЯ АБО АКШ

У випадках односудинного ураження з показаннями для реваскуляризації зазвичай виконують перкутанне коронарне втручання з імплантацією стента і супутнім призначенням блокаторів глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa. Хірургічну реваскуляризацію виконують лише в тому випадку, коли анатомія коронарного русла не сприяє безпечному виконанню перкутанного втручання (наприклад при надмірних поворотах судини або вираженій ангуляції).

У випадках ураження стовбура або трьох судин, особливо при наявності дисфункції ЛШ, зазвичай проводять операцію АКШ, що поліпшує прогноз виживаності хворих, якість життя і знижує частоту повторних госпіталізацій. Більше того, АКШ характеризується кращим, порівняно з перкутанним втручанням, співвідношенням вартості та ефективності, оскільки ефективніше забезпечує зменшення вираженості симптомів і знижує потребу в повторному втручанні.

У випадках двосудинного або трисудинного ураження, при можливості стентування вибір тактики ведення пацієнтів здійснюється індивідуально. Аналіз підгрупи пацієнтів із нестабільними формами ІХС у дослідженнях CABRI (Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularization Investigation, 1996) і BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation, 1997) не виявив достовірних відмінностей внутрішньогоспітальної смертності і кількості випадків ІМ у групах ангіопластики та АКШ. Проте кількість повторних процедур реваскуляризації була більшою при виконанні перкутанних втручань (40–60%), ніж АКШ (5–10%). Спостереження в дослідженні BARI тривало 7 років; за цей період не виявлено відмінності в рівні смертності. Лише в підгрупі пацієнтів із цукровим діабетом результат був кращим при виконанні АКШ, ніж ангіопластики.

У рандомізованому дослідженні ARTS (Arterial Revascularization Therapies Study) порівнювали результати і співвідношення витрат та ефективності виконання стентування порівняно з АКШ в 1200 пацієнтів з множинними ураженнями судин серця, серед яких було 36% пацієнтів із нестабільними формами ІХС. Лікування було успішним у 97% пацієнтів у групі стентування і в 96% — хірургічного втручання. Сумарна кількість несприятливих подій (смерть, ІМ, інсульт, потреба в реваскуляризації) через 30 днів становила 8,7% у групі стентування і 6,8% — у групі АКШ (відмінності недостовірні). При 2-річному спостереженні помітили різницю між групами (20,5% проти 15,2%) внаслідок потреби в подальшому виконанні реваскуляризації у групі стентування. Інші дослідження дали суперечливі результати.

Загалом немає чітких доказів переваг однієї стратегії лікування порівняно з іншою. Втім,

у багатьох пацієнтів із множинним ураженням судин серця деякі ураження судин не можуть бути усунуті шляхом ангіопластики і стентування, тому хірургічне втручання повинне бути методом першого вибору.

У деяких пацієнтів із множинним ураженням судин, які мають потребу в тотальній реваскуляризації (що неможливо досягти при перкутанному втручанні), але в яких рання операція асоціюється з дуже високим ризиком, можна віддати перевагу стратегії первинного перкутанного втручання, спрямованого лише на причинне ураження. Поетапне перкутанне лікування можна виконувати також особам із тяжкими супутніми захворюваннями. У пацієнтів зі звуженням стовбура лівої коронарної артерії і тяжкими супутніми захворюваннями у певних випадках обирають ангіопластику з імплантацією стента.

ІНВАЗИВНА АБО КОНСЕРВАТИВНА СТРАТЕГІЯ ЛІКУВАННЯ

У 2 рандомізованих дослідженнях порівнювали результати сучасних хірургічних втручань і медикаментозної терапії. У дослідження FRISC II (1999) включили 2457 пацієнтів із нестабільними формами ІХС груп високого ризику. У всіх пацієнтів протягом останніх 48 год виник біль у грудній клітці, що супроводжувався на ЕКГ депресією сегмента *ST*, інверсією зубця *T* або біохімічними маркерами ураження міокарда. У групі ранньої інвазивної стратегії виконували перкутанне втручання в середньому через 4 дні або АКШ — через 8 днів. В іншій групі втручання виконували лише у випадку тяжкої стенокардії. Процедури реваскуляризації здійснили протягом перших 10 днів у 71% пацієнтів у першій (інвазивній) і в 9% у другій (консервативній) групі, а протягом перших 12 міс — відповідно в 78 і 43% пацієнтів. Зокрема через 1 рік перкутанне коронарне втручання виконали в 44 і 21% пацієнтів; АКШ — у 38 і 23%. Через 1 рік спостереження простежили ймовірну різницю загальної смертності: 2,2% проти 3,9% (відносний ризик 0,57; 95% ДІ 0,36–0,90), а також ІМ: 8,6% проти 11,6% (відносний ризик 0,74; 95% ДІ 0,59–0,94) на користь інвазивної стратегії. Кількість пацієнтів із симптомами стенокардії, які вимагали нових госпіталізацій, у групі інвазивної стратегії була вдвічі меншою.

У дослідженні TACTICS включили 2220 пацієнтів із гострим коронарним синдромом без персистувальної елевації сегмента *ST*, яких рандомізували в групи ранньої (2–48 год) інвазивної стратегії, включаючи рутинну коронарну ангіографію з подальшою реваскуляризацією (якщо вона була необхідною) і більш консервативної стратегії, коли катетеризацію виконували лише у випадку об'єктивних ознак зворотної ішемії або патологічних результатів стрес-тесту. У цьому дослідженні 60% пацієнтів групи здійснили процедуру інвазивної терапії, тоді як 36% пацієнтів групи здійснили процедуру медикаментозної реваскуляризації. Незважаючи на це, частота первинної кінцевої точки (загальна кількість випадків смерті, нефатального ІМ і регоспіталізації внаслідок гострого коронарного синдрому) вірогідно знизилася при 6-місячному спостереженні в групі інвазивної стратегії (19,4 і 15,4%, абсолютне зниження ризику — 4%, відносний ризик 0,78; p=0,025).

Кілька метааналізів, проведених S.R. Mehta і співавторами (7 досліджень), показали перевагу рутинної (тобто для всіх хворих із нестабільною стенокардією) процедури перкутанного коронарного втручання над селективною (за показниками), але автори відзначають складність цього аналізу у зв'язку з переходом хворих з однієї групи в іншу вже після рандомізації. У більш пізніх дослідженнях встановлено, що при тривалому спостереженні інвазивна тактика переважає консервативну тільки у хворих з підвищеним рівнем тропоніну (тобто високого ризику).

Що стосується ефективності стентування залежно від типів стентів (металевих стентів — BMS), покритих ліками (елютинг-стентів — DES), в останні 2 роки з'явилися дослідження та аналізи національних реєстрів гострого коронарного синдрому, у яких піддавалися сумніву переваги DES-стентів. Так, аналіз шведського реєстру Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR) включав всіх пацієнтів, яким у 2003 і 2004 р. імплантовані DES (6033 хворих) і металеві стенти (13 738 пацієнтів). Виявилося, що через 3 роки не було розходжень в частоті кардіальної смерті та ІМ у двох групах. Через 6 міс у групі DES частіше відзначали тверді кінцеві точки з достовірною різницею. Автори вважають, що зниження частоти смерті/ІМ протягом перших 6 міс на 13,7% компенсується їхнім підвищенням на 12,7% протягом наступного року при DES-стентуванні. Між 6 міс і 3 роками тільки ризик смерті був на 30% вищим у пацієнтів DES-групи.

На конгресі в Барселоні Robbert de Winter представив остаточні результати дослідження ICTUS (Invasive Versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes). Протягом 3 років спостерігали 1200 пацієнтів, що перенесли гострий коронарний синдром без підйому сегмента *ST*. Хворих розподілили на дві групи — групу з ранньою

(протягом 48 год після появи симптомів і підвищення рівня тропоніну) інвазивною стратегією і групу селективної стратегії, у якій проводили оптимальне медикаментозне лікування, а перкутанне коронарне втручання проводили тільки у випадку рефрактерної ішемії або наявності ішемії при навантажувальному тестуванні перед випискою. Дослідження показало відсутність переваги ранньої інвазивної стратегії у цих хворих порівняно з оптимальною медикаментозною терапією. Частота первинних точок — смертність, ІМ або повторна госпіталізація з приводу гострого коронарного синдрому не відрізнялися в обох групах при спостереженні протягом 3 років. Ці результати відрізняються від опублікованих раніше — FRISC II і RITA-3 (Randomized Intervention Trial of Unstable Angina).

Сучасна інвазивна стратегія після попереднього застосування сучасних протиішемічних і протитромботичних лікарських засобів у пацієнтів із нестабільною стенокардією тільки з високим ступенем ризику знижує ймовірність смерті, ІМ, кількість симптомів і повторних госпіталізацій порівняно з консервативною стратегією (рівень доказовості А).

ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ХВОРИХ ІЗ ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ В ОКРЕМИХ ПОПУЛЯЦІЙНИХ ГРУПАХ

Пацієнти похилого віку

Через те, що кількість хворих з гострим коронарним синдромом у світі збільшується майже пропорційно подовженню життя (у Європі кількість хворих із гострим коронарним синдромом віком >75 років становить 27–34%), а частота смерті в них у 2 рази перевищує таку в пацієнтів віком <75 років, особливості лікування цієї категорії хворих привертають усе більшу увагу дослідників.

Насамперед у пацієнтів похилого віку утруднена діагностика коронарної події у зв'язку з поліморфізмом скарг (внаслідок значної кількості супутніх захворювань), значними вихідними змінами ЕКГ, більшою кількістю випадків ХСН.

Лікування пацієнтів із гострим коронарним синдромом ускладнюється підвищеним ризиком кровотеч внаслідок застосування антикоагулянтів, особливо поєднано з антиагрегантами. Тому у хворих похилого віку необхідна ретельна оцінка можливої ефективності і ризику розвитку кровотечі при застосуванні цих препаратів.

Рекомендації

• *У пацієнтів старечого віку (>75 років) часто відзначають атипові коронарні симптоми. Активне виявлення гострого коронарного синдрому в цих хворих повинне базуватися на більш ретельному аналізі, ніж у пацієнтів молодшого віку.*

• *Планування рутинної ранньої інвазивної стратегії повинне виходити з можливості підвищеного ризику ускладнень процедури, особливо у випадку АКШ.*

ЗАЛЕЖНІСТЬ ВІД СТАТІ

Відомо, що у жінок перші симптоми ІХС виникають у середньому на 10 років пізніше, ніж у чоловіків. Європейські регістри гострого коронарного синдрому відзначають переважну кількість випадків у жінок віком 65 років проти 71 року у чоловіків, при цьому в 45% жінок із гострим коронарним синдромом вік >75 років. Не набагато частіше у жінок реєструють цукровий діабет — 26% проти 22%. З огляду на ці фактори ризику, смертність (у 30-денний строк) серед жінок із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента *ST* за даними GUSTO IIb вища, ніж серед чоловіків. Водночас європейські реєстри зафіксували, що сучасні лікувальні стратегії у жінок (клопідогрел, перкутанне коронарне втручання) застосовують значно рідше, ніж у чоловіків. Таким чином, рекомендується однакове лікування при гострому коронарному синдромі, включаючи перкутанне коронарне втручання, незалежно від статі (з огляду на гендерні супутні захворювання).

СУПУТНІЙ ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Наявність цукрового діабету у хворих із гострим коронарним синдромом є незалежним фактором ризику смерті, що в 2 рази вищий, ніж смертність при гострому коронарному синдромі без супутнього цукрового діабету. У пацієнтів із цукровим діабетом відзначають також велику кількість супутніх захворювань — порушення функції нирок, СН, перенесений інсульт і загальне ураження судинної системи. Загалом приблизно в 20–30% хворих із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента *ST* — цукровий діабет переважно II типу з інсулінорезистентністю, виявляють його частіше у жінок — 41,6% проти 30,7% у чоловіків. Крім того, у пацієнтів із цукровим діабетом частота АГ (81% проти 66% у хворих без цукрового діабету) і ожиріння (28,5% проти 18,6%) значно вище. Якщо враховувати не тільки клінічний діагноз «цукровий діабет», а й порушення толерантності до глюкози або підвищений рівень глюкози натще, у ⅔ пацієнтів із хронічною або гострою формою ІХС відзначають проблеми з регуляцією метаболізму глюкози. Тому пацієнти з цукровим діабетом мають потребу в більш інтенсивному

спостереженні, насамперед контролі рівня глюкози (є дані, що підвищення на 3 ммоль/л глюкози у хворих з ІМ підвищує смертність на 20% при тривалому спостереженні).

Слід пам'ятати, що у пацієнтів із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента *ST* у поєднанні з цукровим діабетом процедури ангіографії і/або ангіопластики можуть викликати контрастіндуковану нефропатію. З огляду на це, метформін необхідно скасовувати за 24 год до проведення процедури або на 1 добу після її проведення. Ризик кетоацидозу в цьому випадку незначний, але попереджується підвищений ризик нефропатії. Застосування метформіну можна відновити через 48 год після проведення процедури, якщо немає симптомів прогресування ниркової недостатності.

У цілому рекомендується проведення інвазивних процедур у поєднанні з антитромботичною терапією. У двох дослідженнях FRISC II та TACTICS-TIMI-18 (Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy — Thrombolysis in Myocardial Infarction 18), зареєстровано 22–27% зниження частоти смерті і нефатального ІМ у хворих на цукровий діабет після ранньої інвазивної стратегії порівняно з консервативною.

З огляду на високу частоту множинного ураження судин коронарного русла у хворих на цукровий діабет частіше проводять АКШ, що має хороший результат за даними дослідження BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation). У ряді досліджень при порівнянні ефективності перкутанного коронарного втручання і CABG (Coronary Artery Bypass Graft) у хворих на цукровий діабет і з гострим коронарним синдромом без елевації *ST* після неефективної консервативної терапії не відзначено переваг — 3-річна виживаність у групі перкутанного коронарного втручання становила 81%, CABG — 72% (статистично недостовірно). Застосування більш сучасних методик стентування і медикаментозного супроводу не змінило картину, хоча у цих пацієнтів раннє стентування має перевагу над консервативною терапією. Супутнє застосування блокаторів глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa при стентуванні підвищує виживаність за даними метааналізу 6 великих рандомізованих досліджень. У 6458 хворих на цукровий діабет і з гострим коронарним синдромом без елевації *ST* застосування блокаторів глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa приводило до зниження 30-денної смертності на 26% (6,2% проти 4,6%; p<0,007). Проте навіть Європейські реєстри гострого коронарного синдрому дають менший відсоток застосування цієї групи препаратів у хворих на цукровий діабет, ніж у недіабетиків, що вимагає корекції.

Таким чином, рекомендації щодо лікування при гострому коронарному синдромі без елевації *ST* із супутнім цукровим діабетом зводяться до наступного:

- *Жорсткий контроль рівня глюкози і досягнення нормоглікемії, наскільки це можливо, у всіх пацієнтів із цукровим діабетом і гострим коронарним синдромом без елевації ST.*
- *Інфузія інсуліну можлива для досягнення нормоглікемії у частини хворих із гострим коронарним синдромом без елевації ST із високим рівнем глюкози.*
- *У хворих із супутнім цукровим діабетом рекомендується раннє інвазивне втручання.*
- *У хворих на цукровий діабет внутрішньовенне введення блокаторів глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa повинне передувати і супроводжувати процедуру перкутанного коронарного втручання.*

ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ НИРОК

Як відомо, існує 5 ступенів ниркової недостатності, зумовлених рівнем гломерулярної фільтрації — від >90 мл/хв/1,73 м^2 (I стадія) до <15 мл/хв/1,73 м^2 (V стадія). Однак у клінічній практиці частіше використовують показник кліренсу креатиніну. Дані національних реєстрів Європи і США демонструють підвищену майже в 2 рази частоту кардіальної смертності та смертності від інших причин у хворих із хронічними захворюваннями нирок, навіть включаючи I ступінь недостатності. Таким чином, хронічні захворювання нирок є новим нетрадиційним фактором ризику, таким як показники запалення, гіпергомоцистемія і протромботичний стан. Варто пам'ятати, що причиною ниркової недостатності приблизно в 50% випадків є цукровий діабет. Хворі з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента *ST* демонструють таку ж частоту ниркової недостатності, як і інші хворі з гострими і хронічними формами ІХС. У Європейських рекомендаціях наведена таблиця застосування ряду кардіологічних препаратів при ренальній дисфункції, але в коментарях до неї є вказівка, що таблиця не є остаточною, оскільки існують значні відмінності в рекомендаціях різних країн і в інструкціях до застосування препаратів.

Рекомендації для пацієнтів із гострим коронарним синдромом без елевації *ST* і супутніми хронічними захворюваннями нирок

- *Кліренс креатиніну і/або гломерулярної фільтрації необхідно розраховувати для кожного пацієн-*

та, госпіталізованого з приводу гострого коронарного синдрому без елевації ST (IB). У чоловіків і жінок похилого віку, а також у хворих із недостатньою масою тіла нормальний рівень креатиніну в плазмі крові може не відповідати наявним у них зниженим рівням кліренсу креатиніну і гломерулярної фільтрації (IB).

• Пацієнти з хронічними захворюваннями нирок повинні отримувати таку ж терапію першої лінії, як і інші хворі.

• У пацієнтів із кліренсом креатиніну <30 мл/хв або гломерулярною фільтрацією <30 мл/хв/1,73 м² потрібна обережність при призначенні антикоагулянтів і корекції дози, слід також враховувати протипоказання (IC).

• Рекомендується регулювати введення нефракціонованого гепарину відповідно до показників АЧТЧ при кліренсі креатиніну <30 мл/хв або гломерулярній фільтрації <30 мл/хв/1,73 м².

• Блокатори глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa можна застосовувати в цих хворих, але необхідно коригувати дозу ептифібатиду і тирофібану. Необхідна обережність з урахуванням високого ризику розвитку кровотеч при використанні абциксімабу (IB).

• У пацієнтів із хронічними захворюваннями нирок і кліренсом креатиніну <60 мл/хв відзначають підвищений ризик розвитку кардіальних ускладнень, тому вони мають потребу в проведенні реваскуляризації при першій можливості (IIaB).

• Слід враховувати можливість розвитку контрастіндукованої нефропатії (IB).

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ БЕЗ ЕЛЕВАЦІЇ СЕГМЕНТА *ST* ІЗ СУПУТНЬОЮ АНЕМІЄЮ

Частота випадків анемії у хворих із гострим коронарним синдромом може становити 5–10% (діагноз анемії встановлюють відповідно до рекомендацій ВООЗ — гематокрит <39% для чоловіків і <36% для жінок і рівень гемоглобіну <13 г/дл для чоловіків і <12 г/дл для жінок). Метааналіз досліджень, у які включили близько 40 000 хворих з гострим коронарним синдромом (включаючи ІМ), встановив у них достовірний вплив анемії на 30-денні кінцеві точки. Підвищення частоти смерті, ІМ і повторним ішемічним атакам зареєстровані при рівні гемоглобіну <11 г/дл — 1,45% на кожен 1 г/дл порівняно з хворими з рівнем гемоглобіну 15–16 г/дл. Але частота кардіоваскулярних ускладнень також підвищувалася при рівні гемоглобіну >16 г/дл. Наявність анемії частіше виявляють як супутнє захворювання у пацієнтів похилого віку, з цукровим діабетом і нирковою недостатністю. Анемія погіршує прогноз при проведенні перкутанного коронарного втручання або CABG.

Рекомендації для пацієнтів із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента *ST* із супутньою анемією

• Низький вихідний рівень гемоглобіну є незалежним маркером ризику розвитку ішемічних подій і кровотеч протягом 30 діб захворювання. Це слід враховувати при визначенні ступеня ризику (IB).

• Всі необхідні аналізи повинні бути виконані перед визначенням тактики лікування.

• Незначна анемія у хворих із гострим коронарним синдромом без елевації ST не вимагає гемотрансфузії, за винятком випадків анемії внаслідок застосування відповідних препаратів.

ТРИВАЛЕ ВЕДЕННЯ ХВОРИХ

Більшість серцевих подій реєструють протягом декількох місяців після перших клінічних проявів гострого коронарного синдрому. Початкова стабілізація стану пацієнта не означає стабілізації базисного патологічного процесу. Даних щодо тривалості процесу загоєння розірваної бляшки небагато. Деякі дослідження свідчать про можливості швидкого прогресування «причинних» уражень при гострому коронарному синдромі, незважаючи на початкову клінічну стабілізацію на фоні медикаментозної терапії. Підвищене утворення тромбіну відзначали протягом 6 міс після епізоду нестабільної стенокардії або ІМ.

Крім того, дослідження, у яких оцінювали ефективність гепарину на додаток до ацетилсаліцилової кислоти, свідчили про підвищення ймовірності клінічних подій після припинення введення гепарину. Незважаючи на це, у дослідженні FRISC II продовження терапії низькомолекулярним гепарином було корисним лише у пацієнтів, що очікують інвазивних втручань.

Агресивна модифікація факторів ризику показана всім пацієнтам, у яких діагностований гострий коронарний синдром.

Пацієнтам слід припинити курити. Їх потрібно проінформувати про шкідливість тютюнопаління як важливого фактора ризику. Лікареві необхідно підкреслювати необхідність фізичної активності і дієти відповідно до критеріїв лікування і профілактики хронічних форм ІХС.

Необхідно коригувати масу тіла, чому сприяє фізична активність. Зменшення маси тіла у свою чергу нормалізує ліпідний профіль і обмін глюкози. Теоретично метою є зниження ІМТ <25 кг/м² або об'єму талії <102 см у чоловіків і 88 см у жінок. На практиці хорошим результатом є змен-

шення маси тіла на 10% вихідного рівня як перший крок.

Необхідно оптимізувати контроль рівня АТ. Він не повинен перевищувати 140/90 мм рт. ст. у пацієнтів без цукрового діабету і 130/80 мм рт. ст. — при цукровому діабеті або хронічній ренальній дисфункції. Цьому частково також сприяє зменшення маси тіла і фізична активність.

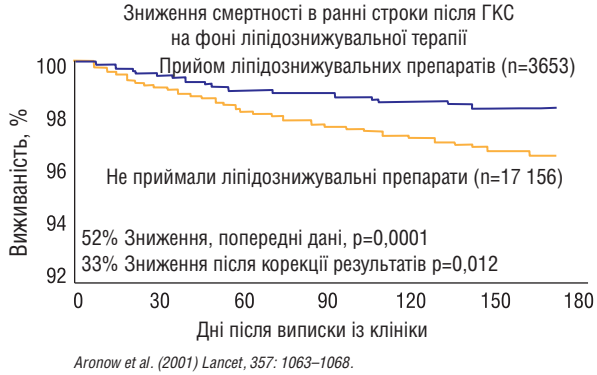
Особливої уваги потребують хворі на цукровий діабет (слід проводити всі вищевказані заходи). У пацієнтів із встановленим діагнозом варто підтримувати рівень Hb1c <6,5%.

ЗМІНА ЛІПІДНОГО ПРОФІЛЮ

Ліпідознижувальну терапію необхідно почати негайно. Активний вплив на ЛПНЩ і ЛПДНЩ, ТГ і ЛПВЩ слід проводити, починаючи з перших годин загострення ІХС, і продовжувати тривалий час відповідно до рекомендацій по лікуванню хронічної ІХС.

СТАТИНИ

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази істотно знижують смертність та ймовірність коронарних подій у пацієнтів із високим, середнім або навіть низьким (<3,0 ммоль/л) рівнем ХС ЛПНЩ. Дані, отримані в невеликих підгрупах пацієнтів в 4 дослідженнях (PURSUIT (Platelet Glycoprotein IIb-IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy), PRISM (Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management), PRISM-PLUS (Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms) і TACTICS), дозволяють припустити, що статини здатні забезпечити швидкий результат у пацієнтів із гострим коронарним синдромом, але ці дані отримані без рандомізації (рис. 2.8).



Aronow et al. (2001) Lancet, 357: 1063–1068.
Meta analysis of non–randomized lipid–lowering therapy in PURSUIT & GUSTO IIb.

Рис. 2.8. *Ефективність застосування статинів у гострий період ІХС. ГКС — гострий коронарний синдром*

У шведському реєстрі RIKS-HIA (Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission) смертність протягом 1 року була нижчою у пацієнтів з ІМ без елевації сегмента *ST*, виписаних на фоні терапії статинами, ніж без цих препаратів. В інших дослідженнях оцінювали наявність негайного ефекту статинів при гострому коронарному синдромі (дослідження A to Z) та ефективність застосування препаратів у високих дозах порівняно із середніми (TNT (Treating to New Targets), SEARCH (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine), IDEAL (Incremental Decrease in Clinical Endpoints Through Aggressive Lipid Lowering). Кілька ангіографічних досліджень ефекту ліпідознижувальної терапії дозволяють припустити, що поліпшення клінічного результату не обов'язково супроводжується регресією атеросклерозу, а може бути пов'язане з деактивацією збудженої бляшки, зворотним розвитком ендотеліальної дисфункції, зниженням активності протромботичних факторів.

Згідно з даними реєстру GRACE результати гострого коронарного синдрому у хворих, що приймали попередньо статини і не приймали їх, виглядають у такий спосіб (табл. 2.3).

Так, попередній прийом статинів у 2 рази знижував частоту різних ускладнень гострого періоду ІМ, включаючи смерть.

У 2006 р. закінчене велике дослідження PROVE-IT (TIMI 22) (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy) — подвійне сліпе рандомізоване дослідження за участю 4160 пацієнтів із гострим коронарним синдромом тривалістю <10 днів і загальним ХС ⩽240 мг/дл. На фоні прийому ацетилсаліцилової кислоти + стандартної терапії хворі у двох основних групах приймали 40 мг правастатину або 80 мг аторвастатину (агресивна терапія) протягом 2 років. Кожна група ділилася ще на 2 групи, пацієнти однієї з яких приймали антибіотик гатіфлоксацин 400 мг 10 днів на місяць.

Первинні кінцеві точки: смерть, ІМ, інсульт, нестабільна стенокардія, що вимагає госпіталізації або реваскуляризації (>30 днів після рандомізації). Агресивна терапія аторвастатином виявилася на 16% (p<0,005) ефективнішою, ніж правастатином. У той же час застосування антибіотика практично нічого не додало до позитивних ефектів лікування.

Метааналіз 8 великих рандомізованих досліджень, присвячених застосуванню статинів у гострий період ІХС, показав достовірне зниження смертності, реінфарктів і реваскуляризації. Аналіз включав 15 995 пацієнтів із гострим ко-

ронарним синдромом, рандомізованих за ознакою призначення агресивної терапії статинами (n=8037) порівняно зі звичайною консервативною терапією стандартними дозами статинів або плацебо (n=7958). Статини призначали між 6 год і 10 добами після госпіталізації; середня тривалість терапії становила 15 міс. Загальна смертність знизилася на 25% більше в групі агресивної терапії, кардіоваскулярна смертність знизилася більше ніж на 22%. Не виявлено достовірної різниці в зниженні частоти повторних ІМ, відзначена тенденція до зниження частоти розвитку інсультів у групі агресивної терапії. На думку авторів, зниження ХС при гострому коронарному синдромі повинне досягати 50–70 мг/дл.

У 2004 р. на сесії АНА Фаді А. Сааб із Кардіоваскулярного центру університету Мічигану доповів про результати спостереження 2523 хворих із гострим коронарним синдромом (ІМ і нестабільна стенокардія) у 1999–2002 рр. в університетській клініці. 884 пацієнти були виключені із групи, оскільки їм не призначали статини або вони приймали статини перед захворюванням. Пацієнти, що залишилися, були рандомізовані на 2 групи — 1-ша (1284) — хворі, що отримували статини, починаючи з перших 24 год від початку розвитку гострого коронарного синдрому, і 2-га (355) — пацієнти, яким статини призначили пізніше. Кінцевими точками були смерть, ІМ, інсульт, реінфаркт, СН і комбінована точка — смерть, інсульт, реінфаркт.

Частота розвитку комбінованої кінцевої точки в госпітальний період виявилася істотно нижчою у групі хворих, що приймали статини починаючи з перших 24 год — 10,4% проти 15,7% (p<0,03), у них також рідше розвивалися ознаки СН.

При аналізі NRMI 4 (National Registry of Myocardial Infarction 4) автори встановили, що статини були призначені 39 096 з 174 635 (22,4%) пацієнтів у перші 24 год госпіталізації. Це дало зниження ризику госпітальної смертності порівняно з групою пацієнтів, що не приймали статини (4,0% проти 15,4%; відносний ризик 0,23; 95% ДІ 0,22–0,25). У пацієнтів групи високого ризику, яким скасували статини, був такий же високий ризик смертності — 16,5% проти 15,4%.

T. Lenderink та співавтори вивчили 7-денну смертність 10 484 хворих із гострим коронарним синдромом, 1426 з яких статини призначали в перші 24 год захворювання, іншим — по закінченню цього терміну. Смертність у групі раннього застосування статинів виявилася вірогідно нижчою — 0,4% порівняно з «пізньою» групою — 2,6%.

У реєстрі ACSIS (Acute Coronary Syndrome Israeli Survey, Реєстр гострих коронарних синдромів Ізраїлю) оцінювали вплив терапії статинами, що передує гострим коронарним синдромам, на результат захворювання. В аналіз увійшли хворі, госпіталізовані в березні–квітні 2006 р. З них приймали статини перед госпіталізацією (Stat+) 938 пацієнтів і не приймали (Stat-) 1108. Первинна кінцева точка була комбінованою — смерть, СН або поворотна ішемія між випискою з госпіталю і 30-м днем захворювання. Мультиваріантний аналіз показав розходження при виписці у 2 групах на користь Stat+ — 35% (відносний ризик 0,65; p=0,01). На 30-й день розходження практично не змінилося — відносний ризик 0,69.

З'явилися дані про вплив терапії статинами на динаміку насосної функції у хворих із гострим коронарним синдромом. У реєстрі гострого коронарного синдрому (STEMI (ST-Elevation Myocardial Infarction), NSTEMI, UA) German MITRA PLUS (Maximal Individual Therapy of Acute Myocardial Infarction PLUS registry) піддалися

Таблиця 2.3

Вплив попереднього застосування статинів на результати гострого коронарного синдрому

Госпітальна подія, %	Попередньо приймали статини (n=4056)	Не приймали статини (n=15 481)	p
Остаточний діагноз: ІМ з елевацією сегмента *ST*	18,4	37,6	<0,001
Рівень КФК у 2 рази перевищує норму	24,7	45,0	<0,001
ІМ через 24 год або рецидивуючий ІМ	6,9	10,1	<0,001
Застійна СН	12,4	15,6	<0,001
Кардіогенний шок	2,3	5,0	<0,001
Набряк легень	5,2	6,8	<0,001
Зупинка серця	2,6	5,9	<0,001
Серцевий напад	0,8	1,1	0,078
Смерть	3,1	6,9	<0,001

аналізу 18 936 пацієнтів, виписаних після перенесеного гострого коронарного синдрому. Кінцеві точки, включаючи динаміку ФВ, враховували через 14 міс (у середньому 399 днів). Порівнювали вплив терапії статинами на смертність хворих з різною вихідною насосною функцією міокарда (ФВ <40% і >40%) в клініці. 14-місячна смертність на фоні терапії статинами в обох групах була практично в 2 рази нижчою, ніж у хворих, що не приймали статини, як при ФВ >40% (3,8% проти 7,4%; відносний ризик 0,74), так і при ФВ <40% (12,8% проти 22,3%; відносний ризик 0,67).

Крім того, встановлено, що попередній прийом аторвастатину поліпшує перебіг гострого коронарного синдрому у хворих, що піддалися ранньому перкутанному коронарному втручанню (результати ARMYDA-ACS (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty-Acute Coronary Syndromes)).

171 пацієнт із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента *ST* був рандомізований за ознакою застосування аторвастатиу (80 мг за 12 год до проведення перкутанного коронарного втручання з наступним прийомом 40 мг, n=86) або плацебо (n=85). Через 30 днів реєстрували стандартні тверді кінцеві точки MACE (Major Adverse Cardiac Event) (смерть, ІМ, ургентна реваскуляризація). Первинні кінцеві крапки зареєстровані в 5% пацієнтів, що приймали аторвастатин, і в 17% — плацебо (p=0,01). Це розходження забезпечувалося переважно за рахунок частоти розвитку ІМ (5% проти 15%; p=0,04). При мультиваріантному аналізі попереднє застосування аторвастатину зумовило зниження ризику MACE протягом 30 днів на 88% (OR=0,12; 95% ДІ; p=0,004).

Наші дослідження впливу симвастатину і аторвастатину також дозволяють рекомендувати ці препарати вже з перших годин гострого коронарного синдрому, виявлені багатогранні ефекти цієї групи препаратів — зниження рівня СРБ на 40% уже через 2 міс, закономірне зниження рівня ЛПНЩ і ТГ, інтенсивності перекисного окислювання ЛПНЩ, зменшення вираженості синдрому інсулінорезистентності у хворих із гострим коронарним синдромом.

Рекомендації із застосування статинів у хворих із гострим коронарним синдромом

• *Гіполіпідемічну терапію статинами необхідно призначати всім пацієнтам (при відсутності протипоказань) незалежно від рівня ХС якомога раніше (протягом 1–4 днів після госпіталізації) для зниження рівня ХС ЛПНЩ <100 мг/дл (<2,6 ммоль/л) (IB).*

• *Інтенсивна ліпідознижувальна терапія з метою зниження рівня ХС ЛПНЩ <70 мг/дл (<1,81 ммоль/л) може тривати 10 днів після госпіталізації (IIa).*

На підставі численних досліджень доведена необхідність застосування ацетилсаліцилової кислоти в дозі 75–150 мг. Згідно з даними метааналізу призначення ацетилсаліцилової кислоти в більш високих дозах не має переваг. У пацієнтів, які раніше перенесли ІМ, застосування ацетилсаліцилової кислоти протягом у середньому 27 міс дозволяє зменшити кількість судинних подій — 36 на 1000 пацієнтів, при цьому випадків нефатального ІМ на 18 менше, випадків смерті — на 14.

З огляду на результати дослідження CURE, клопідогрел у дозі 75 мг необхідно призначати протягом принаймні 9 міс, можливо 12 міс. У цьому випадку дозу ацетилсаліцилової кислоти потрібно знизити до 75–100 мг.

Блокатори β-адренорецепторів поліпшують прогноз у пацієнтів, які перенесли ІМ, і після перенесеного гострого коронарного синдрому лікування цими препаратами необхідно продовжувати.

Самостійне значення у вторинній профілактиці коронарних синдромів можуть мати інгібітори АПФ. У рандомізованих дослідженнях SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) і SAVE (Survival and Ventricular Enlargement, 1992) у пацієнтів із ІХС і ураженням ЛШ частота серцевих подій на фоні застосування інгібіторів АПФ знизилася. Ефект запобігання ІМ ставав очевидним через 6 міс активного лікування. Ці дані є сильним аргументом на користь того, що ефекти інгібіторів АПФ не обмежуються контролем рівня АТ. Переваги інгібіторів АПФ можуть бути пов'язані зі стабілізацією атеросклеротичної бляшки. У дослідженні HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation, 2000) у пацієнтів з атеросклеротичними ураженнями судин без СН або дисфункції ЛЖ на фоні лікування раміприлом протягом 4–6 років смертність від серцево-судинних причин знизилася на 25% порівняно з плацебо (p=0,0002), частота випадків ІМ — на 20% (p=0,005). Утім, у дослідженні HOPE не отриманий ефект у підкатегорії пацієнтів із нестабільною стенокардією, що визначали по змінах сегмента *ST* і зубця *T*, але це могло бути зумовлене випадковими факторами.

Таким чином, крім вищевказаних методів лікування, хворим після перенесеного гострого коронарного синдрому рекомендується призначати:

• *Блокатори β-адренорецепторів — усім хворим зі зниженою ФВ (IA).*

• *Інгібітори АПФ — усім пацієнтам із ФВ ЛШ <40% і пацієнтам із цукровим діабетом, АГ або хронічним захворюванням нирок (IA).*

• *Інгібітори АПФ — й іншим пацієнтам із гострим коронарним синдромом для попередження повторних ішемічних подій (IIa).*

• *Блокатори ангіотензинових рецепторів — пацієнтам, стійким до інгібіторів АПФ і/або з СН на фоні ІМ із ФВ ЛШ <40% (IB).*

• *Блокатори альдостеронових рецепторів — пацієнтам після ІМ, які вже приймають інгібітори АПФ і блокатори β-адренорецепторів та у яких зберігається ФВ ЛШ <40% і є цукровий діабет або СН (при відсутності ниркової дисфункції або гіперкаліємії (IB).*

УСКЛАДНЕННЯ, ПОВ'ЯЗАНІ З ЛІКУВАННЯМ

Кровотечі

Кровотеча є найбільш частим некардіальним ускладненням у пацієнтів із гострим коронарним синдромом без елевації *ST*. Взагалі використовують загальні дефініції кровотеч TIMI або GUSTO, у яких наведена локалізація і необхідність гемотрансфузії. Найбільше повинні привертати увагу масивні кровотечі, клінічно очевидні (у тому числі і видимі) з втратою >5 г/дл гемоглобіну, а також інтракраніальні геморагії.

У цілому виявляють від 2 до 8% кровотеч у хворих із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента *ST*, найчастіше пов'язаних із застосуванням антитромботичних препаратів або прийомом їх у високих дозах, а також інвазивних процедур. Реєстр GRACE при аналізі 24 045 пацієнтів зареєстрував 3,9% масивних кровотеч у хворих з ІМ, 4,7% — при гострому коронарному синдромі без елевації сегмента *ST* і 2,3% — при нестабільній стенокардії. Незалежними предикторами ризику розвитку кровотеч, відповідно до цього реєстру, є вік (підвищення частоти на 1,22% кожні 10 років), жіноча стать, застосування перкутанного коронарного втручання, ниркова недостатність, застосування блокаторів глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa, гепарину, тромболітиків, діуретиків, внутрішньовенне введення інотропних агентів.

Звичайно, кровотеча значно погіршує прогноз для хворих. Результати метааналізів, реєстрів і досліджень свідчать, що масивні кровотечі в 4 рази підвищують ризик смерті, в 5 разів — ризик розвитку повторного ІМ і в 3 рази — ризик інсульту в перші 30 діб. За даними вже згадуваного OASIS-5 ризик розвитку ішемічних ускладнень корелював із частотою кровотеч. Так, частота смерті становила 12,9% проти 2,8%, ризик розвитку ІМ — 13,9% проти 3,6%, ризик інсульту — 3,6% проти 0,8% у хворих із кровотечами порівняно з неускладненим перебігом гострого коронарного синдрому протягом 30 діб.

З урахуванням вищевикладеного при загрозі кровотечі рекомендується

• визначення ризику можливого виникнення кровотечі як важливого і необхідного компонента лікування. Ризик підвищується при застосуванні антитромботичних препаратів у високих або надмірних дозах, при тривалому їхньому використанні, комбінації декількох антитромботичних агентів, у похилому віці, при наявності ренальної дисфункції, при недостатній масі тіла, у хворих жіночої статі і при проведенні перкутанного коронарного втручання (IB).

• брати до уваги певний ризик розвитку кровотечі при плануванні лікувальної стратегії.

• враховувати, що невеликі кровотечі можуть усуватися без припинення основного лікування.

• враховувати, що гемотрансфузія може призводити до негативних наслідків, її призначення варто визначати індивідуально, не рекомендується її застосування в гемодинамічно стабільних пацієнтів із гематокритом >25% або рівнем гемоглобіну >8 г/л (IC).

РЕАБІЛІТАЦІЯ

Крім модифікації факторів ризику і медикаментозної терапії, хворі, які перенесли гострий коронарний синдром без елевації сегмента *ST*, мають потребу в реабілітаційних заходах. Кожному хворому необхідно проводити повторний тест із фізичним навантаженням через 4–7 тиж після виписки. З урахуванням результатів всіх проведених досліджень пацієнта слід проінформувати про припустимі фізичні навантаження, можливу інтенсивність і вид робіт, сексуальну активність.

В Україні діє система поетапної реабілітації хворих, які перенесли гострий коронарний синдром, включаючи гострий коронарний синдром без елевації сегмента *ST*. Відповідно до цієї системи пацієнти, які працюють, незалежно від віку, після виписки з реабілітаційного або кардіологічного відділення повинні бути направлені в реабілітаційне відділення санаторію відповідної області. Основний критерій напрямку в санаторії — стабілізація стану і можливість фізичного навантаження, адекватній ходьбі на 1000 м без ангінозного болю і змін на ЕКГ (докладно методики реабілітації на стаціонарному і санаторному етапах викладені у відповідних рекомендаціях).

СТРАТЕГІЯ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТА З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ

У цьому розділі обговорюється стратегія, прийнятна для більшості пацієнтів з підозрою на гострий коронарний синдром. Слід визнати, що специфічні дані в окремих пацієнтів можуть зумовити необхідність відхилення від запропонованої стратегії. У кожному випадку лікар повинен приймати рішення, з огляду на особливості анамнезу, клінічні прояви, дані, отримані під час спостереження і обстеження в клініці, доступне лікування. Ці рекомендації слід розглядати як такі, які підходять для більшості випадків, хоча в певних пацієнтів і при особливих умовах можливий вибір інших шляхів.

Тактика ведення хворих із гострим коронарним синдромом без елевації *ST* представлена на схемі 2.1.

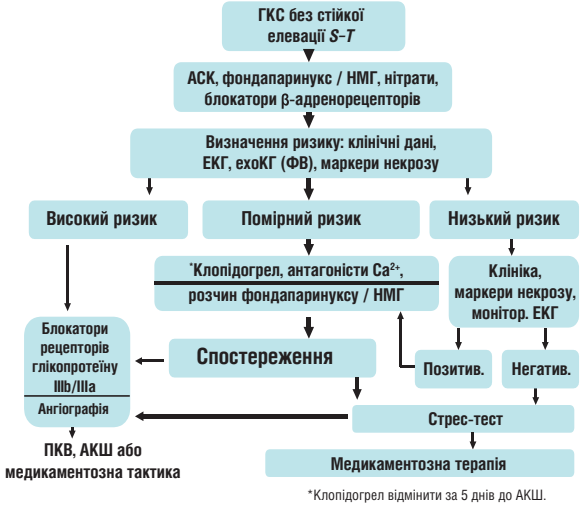


Схема 2.1. *Рекомендації Європейського товариства кардіологів по тактиці ведення хворих з підозрою на гострий коронарний синдром. ГКС — гострий коронарний синдром; АСК — ацетилсаліцилова кислота; НМГ — низькомолекулярний гепарин*

Необхідно відзначити, що майже ідентичний алгорим лікування хворих із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента *ST* прийнятий у 2007 р. АНА (схема 2.2).

ПЕРШИЙ КРОК: ОЦІНКА ПРИ ГОСПІТАЛІЗАЦІЇ

У більшості пацієнтів можна виявити лише дискомфорт у грудній клітці (біль у грудній клітці), підозра на гострий коронарний синдром є попереднім діагнозом.

Початкове обстеження включає

• *Детальне опитування і точний опис симптомів. Необхідне фізикальне обстеження з урахуванням можливої наявності захворювання клапанів серця (аортальний стеноз), ГКМП, СН і захворювання легень.*

• *Визначення ймовірності ІХС (включаючи комплексний аналіз віку, факторів ризику, що передують ІМ, АКШ, перкутанного коронарного втручання).*

• *Необхідно зареєструвати ЕКГ. Порівняння з попередньою ЕКГ, якщо така є, дуже корисне, зокрема у пацієнтів з фоновою серцевою патологією, такою як ГЛШ або раніше діагностована ІХС.*

• *На основі цих даних, які необхідно отримати за 10 хв після першого спілкування з пацієнтом, хворих підрозділяють на три великі групи:*

- ІМ, що має потребу в негайній реперфузії;

- гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST;

- сумнівний гострий коронарний синдром.

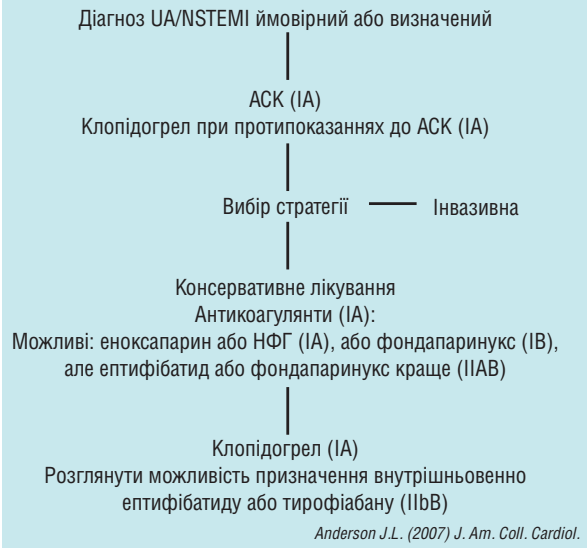


Схема 2.2. *Алгоритм лікування хворих із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST, прийнятий АНА (UA/NSTEMI AHA/ACC, 2007). АСК — ацетилсаліцилова кислота; НФГ — нефракціонований гепарин*

Лікування пацієнтів із ІМ описано у відповідних рекомендаціях. Сумнівний гострий коронарний синдром слід встановлювати з обережністю і після виключення всіх можливих подібних станів, включаючи травми. Рекомендується також реєстрація правих грудних відведень ЕКГ.

Проведення на додаток до вищесказаного аналізів крові, які повинні бути отримані протягом 60 хв (тропонін Т або І, МВ-фракція КФК, кре-

атинін, гемоглобін і кількість лейкоцитів), дозволяє перейти до другого кроку визначення стратегії лікування хворих, віднесених у групу гострого коронарного синдрому без елевації сегмента *ST*.

ДРУГИЙ КРОК: УТОЧНЕННЯ ДІАГНОЗУ І ВИЗНАЧЕННЯ РИЗИКУ

У випадках гострого коронарного синдрому без стійкої елевації сегмента *ST* (депресія сегмента *ST*, негативні зубці *T*, псевдонормалізація *T* або нормальна картина ЕКГ) необхідно проводити початкове лікування відповідно до наведеного переліку (табл. 2.4).

Протягом цього кроку інші діагнози повинні бути підтверджені або виключені, особливо гостра анемія, емболія ЛА, аортальна дисекція.

Визначення ризику розвитку коронарних подій у ранньому і відстроченому (<6 міс) прогнозі розглядалося у відповідному розділі. Слід вказати, що вибір стратегії лікування хворих із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента *ST* повинен базуватися на об'єднанні оцінки ризиків як коронарних подій, так і можливих кровотеч, у тому числі при проведенні ангіографії (з місця пункції артерії) і застосуванні антитромботичних заходів. Необхідно враховувати інструкції до відповідних препаратів.

ТРЕТІЙ КРОК: ІНВАЗИВНА СТРАТЕГІЯ

Серцева катетеризація рекомендується як засіб запобігання ускладнень захворювання і оцінки відстроченого прогнозу. Необхідність і терміновість інвазивної стратегії встановлюють після визначення ризику і віднесення хворих до однієї з 3 груп: консервативної, ранньої інвазивної або ургентної інвазивної.

КОНСЕРВАТИВНА СТРАТЕГІЯ

Пацієнти, які цілком відповідають нижченаведеним критеріям, відносять до групи низького ризику без необхідності застосування ранньої інвазивної стратегії

- *без повторного ангінозного болю;*
- *без симптомів СН;*
- *без патологічних змін на ЕКГ при надходженні або при повторній її реєстрації через 6–12 год;*
- *без підвищення рівня тропоніну (вихідного і через 6–12 год).*

Такі пацієнти надалі можуть проходити лікування як особи з хронічною ІХС, перед випискою проводять стрес-тест. Пацієнтів, що не відповідають всім наведеним критеріям, необхідно направляти на катетеризацію.

УРГЕНТНА ІНВАЗИВНА СТРАТЕГІЯ

Цю стратегію необхідно застосовувати у хворих, які перебувають на ранній стадії міокардіального ураження за даними ЕКГ або належать до групи високого ризику кардіальних ускладнень. Це пацієнти

- *із рефрактерним ангінозним болем;*
- *із повторюваним болем і депресією сегмента ST, незважаючи на інтенсивну антиангінальну терапію;*

Таблиця 2.4

Початкове лікування при гострому коронарному синдромі без стійкої елевації сегмента ST

Кисень	Інгаляція (4–8 л/хв), якщо сатурація <90%
Нітрати	Сублінгвальне або внутрішньовенне застосування (при САТ не нижче 90 мм рт. ст.)
Ацетилсаліцилова кислота	Стартова доза 160–325 мг некишково-розчинної форми з подальшим переходом на 75–150 мг/добу. Внутрішньовенне введення може розглядатися
Клопідогрел	Навантажувальна доза 300 мг (або 600 мг при швидкому плануванні інвазивного втручання) з подальшим переходом на 75 мг/добу
Антикоагулянти	Вибір залежить від стратегії лікування:
	Нефракціонований гепарин внутрішньовенно болюсно 60–70 МО/кг маси тіла (максимум — 5000 МО) з подальшою інфузією 12–15 МО/кг/год (максимум — 1000 МО/год) до підвищення АЧТЧ у 1,5–2,5 раза
	Фондапаринукс 2,5 мг/добу підшкірно
	Еноксапарин 1 мг/кг 2 рази на добу підшкірно
	Дальтепарин 120 МО/кг 2 рази на добу підшкірно
	Надропарин 86 МО/кг 2 рази на добу підшкірно
	Біваліруди 0,1 мг/кг болюсно з подальшим введенням 0,25 мг/кг/год
Морфін	3–5 мг внутрішньовенно або підшкірно, залежно від інтенсивності болю
Пероральні блокатори β-адренорецепторів	Переважно при тахікардії або АГ при відсутності проявів СН
Атропін	0,5–1,0 мг внутрішньовенно при брадикардії

• *із клінічними симптомами СН або гемодинамічною нестабільністю (у тому числі шок);*

• *із загрозливою для життя аритмією (фібриляція шлуночків або шлуночкова тахікардія).*

РАННЯ ІНВАЗИВНА СТРАТЕГІЯ

Значна частина пацієнтів позитивно відповідають на оптимальну медикаментозну терапію, але все-таки мають підвищений ризик і мають потребу в проведенні ангіографії. Час її проведення встановлюють з урахуванням наявних можливостей, але не пізніше 72 год від початку захворювання. **Наступні критерії вимагають проведення ранньої ангіографії:**

• *підвищений рівень тропоніну;*

• *динаміка сегмента ST або зубця Т на ЕКГ (больова або німа) >0,5 мм;*

• *наявність цукрового діабету;*

• *знижена функція нирок (гломерулярна фільтрація <60 мл/хв/1,73 м²);*

• *зниження ФВ ЛШ <40%;*

• *рання постінфарктна стенокардія;*

• *проведене протягом попередніх 6 міс перкутанне коронарне втручання;*

• *попереднє АКШ;*

• *помірний ризик відповідно до таблиці визначення ризику.*

Блокатори глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa (тирофібан, ептифібатид) необхідно додавати до стандартної терапії перед проведенням катетеризації у випадках підвищеного рівня тропоніну, динаміки *ST/T*, цукрового діабету.

ЧЕТВЕРТИЙ КРОК: ВИЗНАЧЕННЯ МЕТОДИКИ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ

Якщо на ангіограмах не виявлено критичного ураження коронарних судин, хворому призначають медикаментозну терапію, одночасно уточнюють діагноз «гострий коронарний синдром». Звичайно, відсутність ангіографічних ознак ураження коронарних судин не може бути приводом для зняття діагнозу «гострий коронарний синдром» при наявності симптомів ішемії, підтверджених біомаркерами. У цих випадках хворі продовжують приймати лікування, визначене для гострого коронарного синдрому без елевації сегмента *ST*. У пацієнтів із ураженням однієї судини показане перкутанне коронарне втручання зі стентуванням цієї артерії. У пацієнтів із множинним ураженням судин тактику реваскуляризації (перкутанного коронарного втручання або АКШ) необхідно визначати індивідуально. Переважно проводять послідовне використання перкутанного коронарного втручання ураженої артерії, відповідальної за гостру ішемію, з наступним шунтуванням.

Не рекомендується міняти антикоагулянти при проведенні перкутанного коронарного втручання. Пацієнтам, що приймали фондапаринукс, перед проведенням перкутанного коронарного втручання може бути доданий нефракціонований гепарин. Пацієнти, що отримували тирофібан або ептифібатид, повинні одержувати інфузії цих препаратів під час перкутанного коронарного втручання. Пацієнтам, що не отримували терапію блокаторами глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa, слід переважно призначати абциксімаб перед перкутанним коронарним втручанням.

При плануванні АКШ необхідно скасувати клопідогрел і відкласти операцію на 5 діб, якщо клінічна ситуація дозволяє.

П'ЯТИЙ КРОК: ВИПИСКА І ВЕДЕННЯ ХВОРИХ ПІСЛЯ ВИПИСКИ

Хоча більшість кардіальних подій у хворих із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента *ST* приходиться на гострий період, ризик ІМ і смерті може зростати протягом наступних місяців, тому пацієнти потребують посиленого спостереження. Звичайно, проведення ранньої реваскуляризації знижує ризик аритмічної смерті до 2,5% порівняно з майже 80% у перші 12 год, але прогресування атеросклеротичного ураження при неналежному медикаментозному лікуванні і спостереженні може призводити до повторних епізодів гострого коронарного синдрому. Необхідна також інтенсивна модифікація факторів ризику у всіх пацієнтів.

На закінчення ще раз підкреслюємо, що гострий коронарний синдром без елевації сегмента *ST* часто дає гірший прогноз, ніж гострий ІМ, і з огляду на це вимагає такого ж інтенсивного лікування в гострий період і спостереження після виписки. Слід пам'ятати, що підтверджений гострий коронарний синдром є найбільш надійною верифікацією ІХС, що вимагає подальшого лікування відповідно до рекомендацій по лікуванню хронічної ІХС як пацієнтів із найбільш високим ризиком ускладнень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. (1999) Маркеры воспаления и атеросклероз: значение С-реактивного белка. Кардиология, 39: 81–85.
2. ACSIS (2007) Eur. Heart J., 28 (Abstr. Suppl.): 835.
3. Akkerhuis K.M., Klootwijk P.A., Lindeboom W. et al. (2001) Recurrent ischaemia during continuous multilead ST-segment monitoring identifies patients with acute coronary syndromes at high risk of adverse cardiac events; meta-analysis of three studies involving 995 patients. Eur. Heart J., 22: 1997–2006.
4. American College of Cardiology 55th Annual Scientific Session, Presented by Anthony A., Bavry M.D., MPH, fellow in the Department of Medicine at the Cleveland Clinic Foundation in Ohio.

5. Antithrombotic, Trialist, Collaboration (2002) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ, 324: 71–86.
6. Antman E.M., Cohen M., Radley D. et al. (1999) Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable Angina/Non-Q-wave myocardial infarction: TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. Circulation, 100: 1602–1608.
7. Antman E.M., McCabe C.H., Gurfinkel E.P. et al. (1999) Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. Circulation, 100: 1593–1601.
8. Anzai T., Yoshikawa T., Shiraki H. et al. (1997) C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rapture after a first Q-wave acute myocardial infarction. Circulation, 96: 778–784.
9. Ardissino D., Merlini P.A., Gamba G. et al. (1996) Thrombin activity and early outcome in unstable angina pectoris. Circulation, 93: 1634–1639.
10. ARMYDA-ACS randomized trial (2007) Eur. Heart J., 28 (Abstr. Suppl.): 731.
11. BARI investigators (1997) Five-year clinical and functional outcome comparing bypass surgery and angioplasty in patients with multivessel coronary disease. A multicenter randomized trial. Writing Group for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. JAMA, 277: 715–721.
12. Bartnik M. (2004) The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease acrfoss Europe.The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. Eur. Heart J., 25: 1880–1890.
13. Becker R.C.C., Bovill E. et al. (1996) Prognostic value of plasma fibrinogen concentration in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction (TIMI IIIB trial). Am. J. Cardiol., 78: 142–147.
14. Bitti J.A. et al. (2001) Bivalirudin versus heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina: final report reanalysis of the Bivalirudin Angioplasty Study. Am. Heart J., 142: 952–959.
15. Braunwald E. (1989) Unstable angina. A classification. Circulation, 80: 410–414.
16. Burke A.P., Tracy R.P., Kolodgie F. et al. (2002) Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death. Association with different pathologies. Circulation, 105: 2019–2023.
17. CABRI Investigators (1996) First-year results of CABRI (Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularization Investigation. Circulation, 93: 847.
18. Cairns J.A., Singer J., Gent M. et al. (1989) One year mortality outcomes of all coronary and intensive care unit patients with acute myocardial infarction, unstable angina or other chest pain in Hamilton, Ontario, a city of 375,000 people. Can. J. Cardiol., 5: 239–256.
19. Campbell R.W.F., Turpie A.G.G., Maseri A. et al. (1998) Management strategies for a better outcome in unstable coronary artery disease. Clin. Cardiol., 21: 314–322.
20. Cannon C.P., Weintraub W.S., Demopoulos LA. et al. (2001) Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. N. Engl. J. Med., 344: 1879–1887.
21. Davies E., Gawad Y., Takahashi M. et al. (1997) Analytical performance and clinical utility of a sensitive immunoassay for determination of human cardiac troponin I. Clin. Biochem., 30: 479–490.
22. DePace N., Herling I.M., Kotler M.N. et al. (1982) Intravenous nitroglycerin for rest angina. Potential pathophysiologic mechanisms of action. Arch. Intern. Med., 142: 1806–1809.
23. Eikelboom J.W., Anand S.S., Malmberg K. et al. (2000) Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. Lancet; 355: 1936–1952.
24. EPISTENT Investigators (1998) Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein- IIb/IIIa blockade. The EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. Lancet, 352: 87–92.
25. Ernofsson M., Strekerud F., Toss H. et al. (1998) Low-molecular weight heparin reduces the generation and activity of thrombin in unstable coronary artery disease. Thromb Haemost, 79: 491–501.
26. Falk E., Shah P., Fuster V. (1995) Coronary plaque disruption. Circulation, 92: 657–671.
27. Ferguson J.J. (2000) Combining low-molecular-weight heparin and glycoprotein IIb/IIIa antagonists for the treatment of acute coronary syndromes: the NICE 3 story. National Investigators Collaborating on Enoxaparin. J. Invas. Cardiol., 12 (Suppl. E): E10-3; discussion E25-8.
28. Fisch C. (1997) The clinical ECG; sensitivity and specificity. Elsevier.
29. Fonarow G.C., Wright R.S., Spencer F.A. (2005) National Registry of Myocardial Infarction 4 Investigators. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. Am. J. Cardiol., 96: 611–616.
30. Fox K.A. (1999) Implications of the Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes-2 (OASIS-2) study and the results in the context of other trials. Am. J. Cardiol., 84: 26M–31M.
31. FRISC study group (1996) Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease, Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. Lancet, 347: 561–568.
32. FRISCII investigators (1999) Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary- artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease Investigators. Lancet, 354: 708–715.
33. FTT Trialists (1994) Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Lancet, 343: 311–322.
34. German MITRA PLUS (2007) Eur. Heart J., 28 (Abstr. Suppl.): 520.
35. Gottsauner-Wolf M., Zasmeta G., Hornykewycz S. et al. (2000) Plasma levels of C-reacive proteinafter coronary stent implantation. Eur. Heart. J., 102: 2165–2168.
36. Gusto IIB investigators (1996) A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) Iib investigators. N. Engl. J. Med., 335: 775–782.
37. Hamm C.W., Heeschen C., Goldmann B. et al. (1999) Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. N. Engl. J. Med., 340: 1623–1629.
38. Haverkate F., Thompson S.G., Pyke S.D.M. (1997) Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. Lancet, 349: 462–466.
39. Held P.Y.S., Furberg C.D. (1989) Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. Br. Med. J., 299: 1187–1192.
40. Kaplan K.D.R., Parker M., Przybylek J. et al. (1983) Intravenous nitroglycerin for the treatment of angina at rest unresponsive to standard nitrate therapy. Am. J. Cardiol., 51: 694–698.
41. Karlsson J.E., Berglund U., Bjorkholm A. et al. (1992) Thrombolysis with recombinant human tissue-type plasminogen activator during instability in coronary artery disease: effect on myocardial ischemia and need for coronary revascularization. TRIG Study Group. Am. Heart J., 124: 1419–1426.
42. Kataoka H., Kume N., Miyamoto S.et al. (2001) Oxidized LDL modilates Bax/Bcl-2 through the lectinlike ox-LDL receptor-1 in vascular smooth muscle cells. Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol., 21: 955–960.
43. Katus H.A., Looser S., Hallermayer K. et al. (1992) Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. Clin. Chem., 38: 386–393.
44. Lagerqvist B. et al. (2006) 5-year outcomes in tye FRISC – II randomised trial of an invasive versus a nonivasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-ap study. Lancet, 368: 998–1004.
45. Leebeek F.W.G., Boersma E., Cannon C.P. et al. (2002) Oral glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors in patients with cardiovascular disease: why were the results so unfavourable. Eur. Heart J., 23: 444–457.
46. Lenderink T. et al. (2006) Eur. Heart J., 27(15): 1799–1804.
47. Lindahl B. (1996) Biochemical markers of myocardial damage for early diagnosis and prognosis in patients with acute coronary syndromes. Minireview based on a doctorial thesis. Ups. J. Med. Sci, 101: 193–232.
48. Lindemann S., Tolley N.D., Dixon D.A. et al. (2001) Activated platelets mediate inflammatory signaling by regulated interleukin 1 p synthesis. J. Cell. Biol., 154: 485–490.
49. Lindmark E., Diderholm E., Wallentin L. et al. (2001) Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. JAMA, 286: 2107–2113.
50. McGuire et al. (2000) Influence of dsabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. Findings from the GUSTO – IIb study. GUSTO – IIb investigators. Eur. Heart J., 21: 1750–1758.
51. Mehta S.R. et al. (2005) Randomized, blinded trial comparing fondaparinucs with unfractionated heparin in patients undergoing contemporary percutaneous coronare intervention: Arixtra Study in Percutaneous Coronary intervention (ASPIRE) Pilot Trial. Cisrculation, 111: 1390–1397.
52. Mehta S.R. et al. (2005) Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analisis of randomised trials. JAMA, 293: 2908–2917.
53. Miami Trial research group (1985) Metoprolol in myocardial infarction. Eur. Heart J., 6: 199–226.
54. Morrow D.A., Rifai N., Antman E.M. et al. (2000) Serum amiloid A predicts early mortality in acute coronary syndromes: a substudy. JACC, 35: 358–362.
55. Nyman I., Areskog M., Areskog N.H. et al. (1993) Very early risk stratification by electrocardiogram at rest in men with suspected unstable coronary heart disease. The RISC Study Group. J. Intern. Med., 234: 293–301.
56. Nyman I., Wallentin L., Areskog M. et al. (1993) Risk stratification by early exercise testing after an episode of unstable coronary artery disease. The RISC Study Group. Int. J. Cardiol., 39: 131–142.

57. Ojio S., Takatsu H., Tanaka T. et al. (2000) Considerable time from the onset of plaque rupture and/or thrombi until the onset of acute myocardial infarction in humans. Coronary angiographic findings within 1week before the onset of infarction. Circulation, 102: 2063–2069.
58. Oler A., Whooley M.A., Oler J. et al. (1996) Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. JAMA, 276: 811–815.
59. Parodi O., Simonetti I., Michelassi C. (1986) Comparison of vera-pamil and propanolol therapy for angina pectoris at rest. A randomized, multiple crossover, controlled trial in the coronary care unit. Am. J. Cardiol., 57: 899–906.
60. Patrono C. (1998) Pharmacology of antiplatelet agents. In: Loscalzo J, Schafer AI, editors. Thrombosis and Hemorrhage. Williama Wilkins, Baltimore, 1181–1192.
61. Patrono C., Coller B., Dalen J.E. et al. (2001) Platelet-Active Drugs: The relationships among dose, effectiveness, and side effects. Chest., 119: 395–635.
62. Patrono C., Patrignani P., Garcia Rodriguez L.A. (2001) Cyclooxygenase-selective inhibition of prostanoid formation: transducing biochemicalselectivity into clinical read-outs. J. Clin. Invest., 108: 7–13.
63. Ridker P.M., Rifai N., Clearfield M., et al. (2001) Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. N. Engl. J. Med., 344: 1959–1965.
64. Roffi M. et al. (2002) Early and sustained dual oral antiplatelet therapy folloving percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA, 288: 2411–2420.
65. Rosenson R.S., Lowe G.D.O. (1998) Effects of lipids and lipoproteins on thrombosis and rheology. Atherosclerosis, 140: 271–280.
66. Roubin G.S.H.P., Eckhardt I. et al.(1982) Intravenous nitroglycerine in refractory unstable angina pectoris. Aust. N. Z. J. Med., 12: 598–602.
67. Sabatine M.S. et al. (2005) Assotiation of gemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. Circulation, 111: 2042–2049.
68. Sano T., Tanaka A., Namba N. et al. (2003) C-Reactive protein and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction. Circulation.,108: 282–285.
69. Savonitto S., Ardissino D., Granger C.B. et al. (1999) Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. JAMA, 281: 707–713.
70. Schreiber T.L., Macina G., Bunnell P. et al. (1990) Unstable angina or non-Q wave infarction despite long-term aspirin: response to thrombolytic therapy with implications on mechanisms. Am. Heart J., 120: 248–255.
71. Schreiber T.L., Macina G., McNulty A. et al. (1989) Urokinase plus heparin versus aspirin in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Am. J. Cardiol., 64: 840.
72. Schreiber T.L., Rizik D., White C. et al. (1992) Randomized trial of thrombolysis versus heparin in unstable angina. Circulation., 86: 1407–1414.
73. Serruys P.W., Unger F., Sousa J.E. et al. (2001) Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. N. Engl. J. Med., 344: 1117–1124.
74. Serruys P.W., van Hout B., Bonnier H. et al. (1998) Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). Lancet, 352: 673–681.
75. Stenestrand U., Wallentin L. (2002) Early revascularization and 1-year survival in 14-days survivors of acute myocardial infarction: a prospective cohort study. Lancet, 359: 1805–1811.
76. Stone G.W. et al. (2006) Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. N. Engl. J. Med., 355: 2203–2216.
77. The GUSTO Investogators (1993) An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. N. Engl. J. Med., 329: 673–628.
78. The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology (2004) Eur. Heart J., 25: 166–181.
79. Theroux P., Ouimet H., McCans J. et al. (1988) Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. N. Engl. J. Med., 319: 1105–1111.
80. Theroux P., Taeymans Y., Morissette D. et al. (1985) A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. J. Am. Coll. Cardiol., 5: 717–722.
81. Theroux P., Waters D., Qiu S. et al. (1993) Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. Circulation, 88: 2045–2048.
82. TIMI IIIB investigators (1994) Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. Circulation, 89: 1545–1556.
83. Toschi V.G.R., Lettino M., Fallen J.T. (1997) Tissue factor predicts the thrombogenicity of human atherosclerotic components. Circulation, 95: 594–599.
84. Toss H., Lindahl B., Siegbahn A. et al. (1997) Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. Circulation, 96: 4204–4210.
85. van Domburg R.T., van Miltenburg-van Zijl A.J., Veerhoek R.J. et al. (1998) Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course. J. Am. Coll Cardiol., 31: 1534–1539.
86. van Miltenburg-van Zijl A.J., Simoons M.L., Veerhoek R.J. et al. (1995) Incidence and follow-up of Braunwald subgroups in unstable angina pectoris. J. Am. Coll. Cardiol., 25: 1286–1292.
87. Virmani R., Kolodgie F.D., Burke A.P. et al. (2000) Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. Arterioscler. Thromb. Vase Biol., 20: 1262–1275.
88. Wilcox I., Freedman S.B., Allman K.C. et al. (1991) Prognostic significance of a predischarge exercise test in risk stratification after unstable angina pectoris. J. Am. Coll. Cardiol., 18: 677–683.
89. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H. et al. (2007) Prasugrel vs clopigogrel in patients with acute coronary syndromes. N. Eng. J. Med., 357: 2001–2015.
90. Yusuf S. et al. (2006) Efficacy and safety of fondaparinucs compared to enoxaparin in 20,078 patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. The OASIS (Organization to Acute ischemic Synromes)-5 investigators. N. Engl. J. Med., 354: 1464–1476.
91. Yusuf S., Wittes J., Friedman L. (1988) Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. JAMA, 260: 2259–2263.
92. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R. et al. (2001) Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N. Engl. J. Med., 345: 494–502.
93. Yusuf S., Zucker D., Chalmers T.C. (1994) Ten-year results of the randomized control trials of coronary artery bypass graft surgery: tabular data compiled by the collaborative effort of the original trial investigators. Part 1 of 2. Online. J. Curr. Clin. Trials., Doc. No. 145.

ГЛАВА 3 ■ ХРОНІЧНІ ФОРМИ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

М.І. Лутай, Г.Ф. Лисенко

ВСТУП 615
СТАБІЛЬНА СТЕНОКАРДІЯ НАПРУЖЕННЯ 616
Визначення
Епідеміологія
Етіологія та патогенез
Діагностика
Методи фізикального обстеження
Лабораторні методи дослідження
Неінвазивні інструментальні методи дослідження
Інвазивна діагностика
Прогноз хворих на стабільну стенокардію
ВАЗОСПАСТИЧНА СТЕНОКАРДІЯ 646
Визначення
Термінологія
Епідеміологія
Патогенез
Клінічні прояви
Діагностика
Прогноз
КАРДІАЛЬНИЙ СИНДРОМ Х.....649
Патогенез
Діагностика
Прогноз
БЕЗБОЛЬОВА ІШЕМІЯ МІОКАРДА 651
Визначення
Епідеміологія
Патогенез
Діагностика
Лікування
Прогноз
ІШЕМІЧНА КАРДІОМІОПАТІЯ.....654
ЛІКУВАННЯ СТАБІЛЬНОЇ СТЕНОКАРДІЇ.....654
Загальні рекомендації
Рекомендації з раціонального харчування
Вітаміни
Фізична активність
Тютюнопаління
АГ, цукровий діабет та інші супутні захворювання
Психологічні фактори
Гормональна замісна терапія
Допомога при гострому нападі стенокардії
Фармакотерапія стабільної стенокардії
Фармакотерапія для поліпшення прогнозу у хворих на стабільну стенокардію
Антиангінальна терапія
Терапія синдрому Х
Лікування вазоспастичної стенокардії
Принципи лікування хворих після оперативних втручань по реваскуляризації міокарда
ЛІТЕРАТУРА.....681

ВСТУП

ІХС — одна з головних причин високої смертності та втрати працездатності населення в Україні та у багатьох індустріально розвинених країнах світу, що становить серйозну медико-економічну проблему. Успішне її вирішення залежить від розуміння механізмів розвитку захворювання, можливості прогнозування ускладнень та результатів, що визначає лікарську тактику, вибір і ефективність проведеної терапії.

Одна з найпоширеніших клінічних форм ІХС — стенокардія. Своєчасна її діагностика та адекватність лікування визначають не лише якість життя пацієнтів, але й можливість зниження частоти коронарних ускладнень, а, загалом, і долю хворого.

За останні два десятиріччя накопичені експериментальні й клінічні дані, що змінили уяву кардіо-

логів про механізми розвитку ішемії, формування і прогресування атеросклерозу та коронарної недостатності. Концепція динамічного коронарного стенозу, розроблена A. Maseri (1980), K.L. Gould (1980), W. Rafflenbeul, P. Lichtlen (1982), дозволила з нових позицій пояснити порушення коронарної гемодинаміки в місцях атеросклеротичного звуження судин серця. Виявлено важливу роль ендотелію в регуляції тонусу вінцевих артерій, його взаємодії з форменими елементами крові, ліпідами, біологічно активними гуморальними факторами, участь у процесах запалення, прогресування атеросклерозу і дестабілізації атероми.

Більш глибоким стає саме визначення ішемії. P.A. Poole-Wilson (1984) вважає, що ішемія — це результат порушення енергозабезпечення міокарда та дисбаланс рівноваги між споживанням АТФ і кровопостачанням, а не лише між постачанням і потребою серцевого м'яза в кисні, як вважали раніше.

Накопичені експериментальні й клінічні дані дозволили зрозуміти механізми, спрямовані на підвищення стійкості міокарда до ішемічного ураження, висунути концепцію про існування динамічних змін міокарда, що виникають внаслідок транзиторної чи тривалої ішемії — так званих станів оглушеного або гібернованого міокарда. Ці поняття включають існування хронічного порушення (протягом декількох днів або місяців) скоротної функції міокарда ЛШ, яке є наслідком тривалої гіпоперфузії міокарда і адаптаційного зниження метаболізму серцевого м'яза. Такий міокард зберігає свою життєздатність, а його виявлення має важливе практичне значення, оскільки хірургічна реваскуляризація зумовлює повне відновлення його функції.

Встановлено, що стенокардія як одна з форм ІХС проявляється клінічно не лише больовим синдромом. У момент ішемії міокарда реєструються порушення перфузії, метаболізму, діастолічної та систолічної функцій міокарда, зміни ЕКГ, які можуть і не супроводжуватися ангінозним болем. За образним порівнянням P.F. Cohn (1978) «німі» епізоди ішемії, як підводна частина айсберга, поряд з больовими нападами, становлять єдиний «тягар» ішемії, що визначає перебіг і результат захворювання у конкретного пацієнта з ІХС.

Своєрідною формою захворювання є стенокардія напруження на фоні неуражених за даними ангіографії коронарних артерій або кардіальний синдром Х.

Факт відсутності атеросклеротичного ураження коронарних артерій у таких хворих слід розуміти досить умовно, враховуючи обмеження, пов'язані з розрізняльною здатністю ангіографічного дослідження. Це не виключає наявності атеросклеротичного ураження стінки артерії, без зменшення її просвіту, що встановлюють методом внутрішньокоронарного УЗД (IVUS), а також більш тонких морфологічних і функціональних змін судинної стінки.

Ця глава настанови присвячена хронічним формам ІХС. Відповідно до прийнятої в Україні класифікації до них належать: стабільна стенокардія напруження (відповідає коду I20.8 за МКХ-10), вазоспастична стенокардія (ангіоспастична, спонтанна, варіантна, стенокардія Принцметала — код I20.1 за МКХ-10), стабільна стенокардія напруження при ангіографічно неуражених коронарних артеріях (кардіальний або коронарний синдром Х — код I20.8 за МКХ-10), безбольова форма ІХС (код I25.6 за МКХ-10), а також постінфарктний кардіосклероз (код I25.2 за МКХ-10) і хронічна аневризма серця (код I25.3 за МКХ-10).

СТАБІЛЬНА СТЕНОКАРДІЯ НАПРУЖЕННЯ

ВИЗНАЧЕННЯ

Стенокардія — клінічний синдром, що проявляється болем або відчуттям дискомфорту в грудній клітці стискаючого, давлячого характеру, який найчастіше локалізується за грудиною й може іррадіювати в ліву руку, шию, нижню щелепу, епігастральну ділянку. Біль провокується фізичним навантаженням, виходом на холод, прийомом значної кількості їжі, емоційним стресом; зменшується і зникає у стані спокою, усувається прийомом нітрогліцерину протягом однієї або кількох хвилин.

Стенокардія зумовлена транзиторною ішемією міокарда, розвивається при невідповідності між потребою міокарда в кисні та його доставкою коронарним кровотоком.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Інформація про захворюваність на стенокардію ґрунтується на даних епідеміологічних досліджень. За результатами 10-річного проспективного дослідження Seven Countries Studies середня щорічна захворюваність на стенокардію у чоловіків віком 40–59 років становить 0,1% у Японії, Греції та Хорватії; 0,2–0,4% — в Італії, Сербії, Нідерландах і США; 0,6–1,1% — у Фінляндії. У 5-річному проспективному дослідженні Israel Ischaemic Heart Disease Study у групі чоловіків віком старших 40 ро-

ків середня щорічна захворюваність на стабільну стенокардію становила 0,7%. Ці дані позитивно корелюють із показником смертності від ІХС у цих регіонах. Протягом 20-річного періоду Фремінгемського дослідження щорічна захворюваність на стенокардію серед чоловіків віком 45–54 роки становила 0,3%, 55–64 роки — 0,8%, 65–74 роки — 0,6%. Серед жінок відповідного віку рівні захворюваності становили 0,2; 0,6 і 0,6%. У половини пацієнтів після першого ІМ з'являються напади стенокардії, в той час як до інфаркту такі напади відзначали лише у ¼ з них.

За даними епідеміологічного дослідження, проведеного співробітниками Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» АМН України (Київ), поширеність стенокардії напруження в популяції за опитувальником Роуза становить 5,5%, в тому числі серед міських жителів у чоловіків — 5,3%, у жінок — 9,5%; серед сільського населення у чоловіків — 2,8%, у жінок — 4,7%.

Поширеність ІХС в Україні згідно зі статистичними даними за 2006 р. становила у чоловіків 18 814 (на 100 тис. населення), у жінок — 23 448 (на 100 тис. населення). Щорічно від ІХС в Україні вмирають приблизно 350 тис. осіб.

ЕТІОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ

Морфологічним субстратом стенокардії практично завжди є атеросклеротичне звуження коронарних артерій. Стенокардія з'являється під час фізичних навантажень або стресових ситуацій, при звуженні просвіту коронарної артерії не менше ніж на 50–70%. Тяжкість стенокардії залежить від ступеня, локалізації та довжини стенозів, їх кількості й числа уражених артерій. Ступінь стенозу, особливо ексцентричного, може варіювати залежно від тонусу гладких м'язів у ділянці атеросклеротичної бляшки, що проявляється різною переносимістю фізичного навантаження.

В окремих випадках стенокардія може розвиватися за відсутності видимого стенозу коронарних артерій як вторинний синдром у пацієнтів із клапанними вадами серця, вираженою гіпертрофією міокарда (наприклад у хворих з гіпертрофічною кардіоміопатією), неконтрольованою АГ, будучи наслідком відносної коронарної недостатності. У осіб з незміненими коронарними артеріями ішемія міокарда виникає внаслідок ангіоспазму чи порушення регулюючої функції ендотелію.

Схожий на стенокардію біль може бути симптомом некардіальних захворювань, наприклад захворювань стравоходу (при цьому слід пам'ятати, що нітрогліцерин може усувати спазм стравоходу і пов'язані з ним симптоми), грудної клітки або легень. Серед них стани, що підвищують споживання кисню: гіпертермія, гіпертиреоз, інтоксикація симпатоміметиками (наприклад кокаїном) або ті, що знижують надходження кисню — анемія, гіпоксемія, пневмонія, БА, ХОХЛ, легенева гіпертензія, синдром нічного апное, гіперкоагуляція, поліцитемія, лейкемія, тромбоцитоз.

Чітка залежність роботи серця від метаболізму кисню при збільшенні навантаження та обмеженні перфузії робить міокард вкрай вразливим до ішемії. Так оклюзія великої коронарної артерії у експериментальної таврини призводить до погіршення показників, що характеризують глобальну функцію ЛШ через 3–5 скорочень серця та повної втрати регіональної скоротливої функції через 1 хв. Проте клітини гинуть не відразу та некроз настає приблизно після 15 хв ішемії. Реакція адаптації до ішемії складна і залежить від ступеня та тривалості гіпоперфузії.

Механізми, спрямовані на підвищення стійкості міокарда до ішемічного ураження

У серцевому м'язі реалізуються внутрішні компенсаторні механізми, спрямовані на підвищення стійкості міокарда до потенційно летального ішемічного ураження — ураження, що призводить до некрозу. Одним із таких механізмів є ішемічне *прекондиціонування* — підвищення резистентності міокарда до потенційно летальної ішемії, що досягається попередніми повторними короткочасними епізодами менш вираженої (сублетальної) ішемії. Таким чином, відбувається своєрідне «тренування» міокарда допороговою ішемією.

Ступінь кардіопротекції внаслідок прекондиціонування досить суттєва і в експериментальних умовах, як правило, розмір інфаркту зменшується на 75%. Одним з перших ідентифікованих стимулів прекондиціонування вважали аденозин, що звільняється з ішемізованої тканини. Наступні дослідження показали, що така реакція, можливо, ініціюється рецепторами, зв'язаними з протеїном G, фізичними стимулами (розтягнення серцевого м'яза), мітогенами, факторами росту фібробластів, вільними радикалами, кальцієм. Зменшення розміру інфаркту не єдина ознака кардіопротекції, що забезпечується прекондиціонуванням, так під час реперфузії в прекондиціонованому серці виникає менше аритмій, швидше відновлюється скоротливість. Прекондиціонування — двофазна реакція. Класичне прекондиціонування захищає серце негайно і продовжується від 2 до 4 год. Відстрочене прекондиціонування, що інколи називають «другим

вікном» захисту міокарда, спостерігається після стимулу прекондиціонування через день і може зберігатися до 3–4 діб. Клінічне значення цього механізму захисту міокарда полягає в тому, що серце людини зазнає прекондиціонування під час повторення епізодів больової (стенокардія) та безбольової ішемії, зокрема при передінфарктній стенокардії, а також під час проведення коронарної ангіопластики.

Іншим захисним механізмом є ішемічне *постkондиціонування*, яке проявляється короткочасним підвищенням тонусу (вазоконстрикція) коронарних артерій, що виникає після важкого ішемічного ураження, і захищає міокард від реперфузійного пошкодження.

Механізми адаптації до тривалої гіпоперфузії — процеси гібернації та оглушення міокарда. За визначенням Rahimtoola (1989) *гібернованим* є «міокард із порушеною скоротністю в стані спокою внаслідок обмеження коронарного кровотоку, здатний до часткового чи повного відновлення скоротної функції при збільшенні доставки кисню».

Гібернація міокарда швидше наслідок дисбалансу між доставкою та потребою міокарда в кисні, ніж первинного зниження коронарного кровотоку.

Імуногістологічні дослідження показали, що гібернованні кардіоміоцити екскретують скоротливі протеїни, специфічні для фатального серця, такі як актин-α гладких м'язів та цитоселективні протеїни, такі як титин і кардіотин. Відновлення скоротливої функції гібернованого міокарду може тривати від декількох тижнів до місяців, залежно від вираженості гістологічних змін. Важливість гібернації полягає в тому, що вона зворотна при виконанні реваскуляризації.

Для виявлення гібернованого міокарда використовують такі методи, як стрес-ехоКГ з добутаміном, радіонуклідні методи визначення захоплення міокардом ^{201}Tl, ^{99m}Tc-сестамібі, виміряні за допомогою SPECT, а також захоплення [11C]ацетату або [18F]2-фтордеоксилглюкози, виявлені за допомогою позитронної емісійної томографії (ПЕТ). На наявність гібернованого міокарда вказує збільшення захоплення [18F]2-фтордеоксилглюкози при виявленні зниженої перфузії міокарда, тобто визначається невідповідність між метаболізмом та кровотоком. Відповідність зниженого рівня кровотоку зниженому метаболізму при порушеній скоротливій функції міокарда вказує на наявність рубцевої тканини.

У 1975 р. G.R. Heyndrickx та співавторами вперше була запропонована концепція «оглушеного» міокарда, ще один із станів пристосування міокарда до зниженої перфузії, що отримала подальший розвиток в роботі E. Braunwald та R.A. Kloner (1982 р.). Згідно з цією концепцією оглушення міокарда — це систолічна та діастолічна його дисфункція, що зберігається від декількох годин до тижнів і виникає після оклюзії коронарних артерій за умови наступного відновлення перфузії та відсутності незворотного пошкодження міокарда. Ключову роль в патогенезі оглушення відіграють моноцити, поліморфноядерні лейкоцити та ендотеліальні клітини, в яких ішемія індукує продукцію та вивільнення вільних радикалів, прозапальних цитокінів, молекул клітинної адгезії. На сьогодні феномен оглушення міокарда пояснюють дві взаємодоповнюючі гіпотези: оксирадикальна та кальцієва. Відповідно до першої агресивні гідроксильні радикали викликають денатурацію протеїнів, інактивацію ферментів, зв'язуються з ліпідами та врешті призводять до апоптозу міокардіоцитів. Кальцієва гіпотеза пояснює оглушення міокарда перевантаженням міоцитів кальцієм, внаслідок чого знижуються реакції скоротливих протеїнів на кальцій та виникає роз'єднання процесів збудження та скорочення міокардіальних клітин.

Широкий спектр варіантів оглушення міокарда включає стани від транзиторної регіональної гіпокінезії без інфаркту міокарда, що виникає після короткочасної оклюзії коронарної артерії, до зони дисфункції міокарда, що оточує ділянку субендокардіального інфаркту. Оглушений міокард може також виникнути як прояв функціонального ішемічно-реперфузійного пошкодження після коронарної реперфузії внаслідок проведеної тромболітичної терапії чи коронарної ангіопластики.

Отже, клінічними станами, при яких у серцевому м'язі виявляють гібернацію, є стабільна та нестабільна стенокардія, перенесений ІМ, «німа» ішемія міокарда. До оглушення міокарда призводять нестабільна і вазоспастична стенокардія, «німа» ішемія, рання реперфузія при гострому ІМ, проведення інтервенційних і хірургічних втручань (ПКВ, АКШ). Відмінності між гібернованим і оглушеним міокардом наведено у табл. 3.1.

Відзначимо, що гібернацію не слід ототожнювати з хронічною ішемією, це якісно інший персистувальний стан адаптації міокарда до хронічної гіпоперфузії, що забезпечує його виживання. На відміну від ішемії, при гібернації практично не змінюється вміст АТФ і КФК у кардіоміоцитах, зберігається функція мітохондрій, спостерігається більш активне поглинання глюкози міо-

кардом, відсутні дегенеративні зміни у клітинах (вакуолізація, набряк, набрякання мітохондрій, розрив мембран).

Таблиця 3.1

Відмінності між «оглушеним» та гібернованим міокардом

Показник	«Оглушення»	Гібернація
Умова	Реперфузія після вираженої ішемії	Хронічна гіпоперфузія
Перфузія міокарда	++↓	↓↓↓
Біохімічні маркери ішемії	+++	+(–)
Дисфункция ЛШ	Періодична	Постійна
Зворотність дисфункції	Спонтанна	Після васкуляризації
Клінічний стан	Нестабільна, вазоспастична стенокардія, «німа» ішемія, рання реперфузія при гострому ІМ, ПКВ, АКШ	Стабільна, нестабільна стенокардія, перенесений ІМ, «німа» ішемія

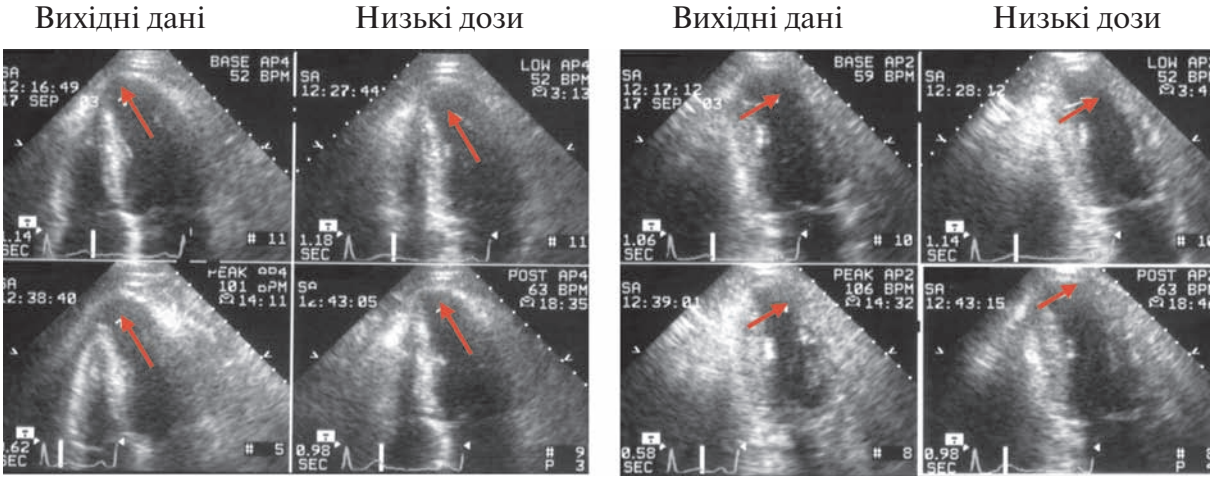
«Оглушений» та «гібернований» міокард прийнято називати життєздатним, про що свідчить поліпшення чи повне відновлення його вихідної зниженої скоротності при відновленні коронарного кровотоку у осіб з ІХС. У ряді досліджень встановлено, що більше ніж у 50% пацієнтів зі зниженою глобальною систолічною функцією ЛШ можливе клінічно значиме її поліпшення після ендоваскулярної чи хірургічної реваскуляризації. Причому 22–60% сегментів ЛШ із початково порушеною скоротністю є життєздатними та повністю відновлюють функцію в умовах адекватного кровопостачання. Життєздатний міокард можна виявити методом стресової ехоКГ з добутаміном (рис. 3.1).

Ще одним механізмом адаптації міокарда до ішемії може бути розвиток колатеральних судин. Ішемія — міцний стимул для формування колатералей через ангіогенез та артеріогенез.

Ангіогенез — процес збільшеня та розгалуження капілярів з існуючої раніше судинної сітки чи ендотеліальних трубочок розміром з капіляр. Цей процес проходить по всій глибині стінки шлуночка, але особливо — в субендокардіальній зоні.

Артеріогенез — збільшення існуючих епікардіальних колатеральних артеріол після тотальної чи субтотальної оклюзії великої коронарної артерії.

У такому разі колатеральні артерії проходять від однієї епікардіальної артерії до іншої. Формування колатералей проходить під впливом деяких фізичних факторів, таких як напруження зсуву,



а *б*

Рис. 3.1. *Приклад двофазної відповіді при проведенні стрес-ехоКГ з добутаміном — при инфузії добутаміну в низьких дозах скоротність поліпшилась, а при введенні в максимальних дозах і в період відновлення — погіршилася, що є ознакою життєздатного (гібернованого) міокарда. Стрілками позначені ділянки з попердньо порушеною скоротністю, які продемонстрували поліпшення при введенні добутаміну в низьких дозах: а) верхівковий сегмент бокової стінки ЛШ (візуалізація з верхівкової 4-камерної позиції); б) верхівковий та середній сегменти передньої стінки ЛШ (візуалізація з верхівкової 2-камерної позиції)*

градієнт тиску вздовж колатеральної судини, а також запальних реакцій, при яких виробляються хімічні стимули, такі як судинний ендотеліальний фактор росту, трансформуючий фактор росту-α і -β та ін. Колатералі забезпечують альтернативне джерело кровопостачання міокарда, ураженого внаслідок оклюзивної коронарної хвороби серця, і можуть зберегти функцію міокарда за наявності хронічної коронарної оклюзії.

ДІАГНОСТИКА

Клінічні методи дослідження — найбільш важливий етап у діагностиці захворювання у пацієнтів з болем у грудній клітці, що дозволяють лікареві оцінити ймовірність ІХС з високою точністю. Клінічно значиму коронарну хворобу серця визначають при виявленні методом коронароангіографії стенозу 70% просвіту в ⩾1 епікардіальних артерій або 50% стенозу стовбура лівої коронарної артерії. Наявність ділянок коронарних артерій з менш вираженим стенозом може також викликати стенокардію, але в цьому разі вона, як правило, менш виражена і має кращий прогноз.

Характеристика больового синдрому

Першим і найважливішим етапом у діагностиці ІХС є докладний опис больового синдрому. Зазвичай оцінюють 5 характеристик болю: його характер, локалізацію, тривалість, фактори, що провокують та купірують біль.

Для опису характеру ангінозного болю пацієнтами використовують різноманітні визначення: «стискаючий», «давлячий», «пекучий», «задушливий», часто біль описують як тяжкість або «кіл» за грудиною. Нерідко пацієнти описують свої відчуття як «дискомфорт», «але не біль». Біль при стенокардії майже ніколи не буває точковим, гострим або колючим і зазвичай не змінюється залежно від зміни положення тіла та фази дихання. Біль, як правило, локалізується за грудиною, але може також поширюватися на шию, нижню щелепу, епігастральну ділянку, руки, пальці. Біль, що з'являється вище нижньої щелепи, нижче епігастрію чи локалізується на невеликій ділянці в лівій половині грудної клітки в точці проекції верхівки серця, для стенокардії не характерний. Іноді стенокардія може супроводжуватися менш специфічними симптомами — задишкою, втомою, слабкістю, нудотою, підвищеною збудливістю, відчуттям тривоги.

Ангінозний біль зазвичай нетривалий, не довше 5 хв у більшості випадків, а іноді навіть менше 1 хв. Дискомфорт або тупий біль, що триває годинами, навряд чи може бути симптомом стенокардії. Стенокардія зазвичай провокується фізичним або емоційним стресом і усувається під час відпочинку. Біль у ранкові години після підйому пацієнта з ліжка, а також після прийому їжі — класичні ознаки тяжкої стенокардії. Біль, що з'являється не під час, а після фізичного чи психоемоційного напруження, менш характерний для ІХС.

Сублінгвальний прийом нітрогліцерину повністю купірує чи зменшує вираженість ангінозного болю протягом 30 с — декількох хвилин.

Слід пам'ятати, що стенокардію можуть імітувати інші захворювання, які супроводжуються болем або неприємним відчуттям у грудях. Докладні дані анамнезу, клінічне та інструментальне дослідження допомагають у цих випадках уникнути діагностичних помилок.

Стани, при яких виникає біль у грудній клітці, наведено в табл. 3.2.

Часто застосовують таку класифікацію болю в грудній клітці: типова стенокардія, атипо-

Таблиця 3.2

Причини виникнення болю в грудній клітці

Серцево-судинні неішемічні	Легеневі	Шлунково-кишкові	Психічні	Інші
• аневризма аорти, що розшаровується • перикардит • гіпертрофічна кардіоміопатія • аортальний стеноз • ТЕЛА	• плеврит • пневмоторакс • пневмонія • рак легені	**Захворювання стравоходу:** • езофагіт • спазм стравоходу • рефлюкс-езофагіт **Шлунково-кишкові та біліарні захворювання:** • виразкова хвороба шлунка • кишкова коліка • холецистит • панкреатит • печінкова коліка	**Стани неспокою:** • нейроциркуляторна дистонія • гіпервентиляція • панічні розлади • первинна фобія • психогенна кардіалгія **Аффективні стани:** • соматогенний невроз • психічні розлади • депресія	**Грудна клітка:** • остеохондроз грудного відділу хребта • фіброзит • травми ребер та грудини • грудиноключичний артрит • міжреберна невралгія • оперізувальний лишай («до стадії висипания»)

ва стенокардія та некардіальний біль у грудній клітці. Біль розцінюють як типову стенокардію, якщо він відповідає всім вищезазначеним характеристикам; атипова стенокардія — якщо відповідає двом з вищенаведених характеристик; біль у грудній клітці некардіального генезу визначають у разі наявності однієї з типових характеристик або за їх відсутності (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Клінічна класифікація болю в грудній клітці

Типова стенокардія (певна)	1) дискомфорт або характерний біль за грудиною достатньої тривалості 2) провокується фізичним або емоційним стресом 3) купірується відпочинком чи прийомом нітрогліцерину
Атипова стенокардія (ймовірна)	Наявність 2 з вищезазначених характеристик
Некардіальний біль у грудній клітці	Наявність 1 або відсутність типових для стенокардії характеристик

Стенокардію також класифікують як стабільну та нестабільну. Нестабільна стенокардія, що частіше асоціюється з розривом атеросклеротичної бляшки, має значно більш високий ризик розвитку коронарних подій у найближчий час. Нестабільна стенокардія визначається як стенокардія, для якої характерна як мінімум 1 з 3 характеристик: ангінальний біль у спокої, виражена стенокардія, що виникла вперше, прогресуюча стенокардія.

Стенокардія спокою має такі ознаки — ангінозний біль з'являється у стані спокою на фоні попередньої стенокардії напруження або без такої, звичайно більш тривалий (до 20 хв). Стенокардія, що виникла вперше — стенокардія не менше III ФК, що вперше з'явилася протягом 1 міс. Прогресуюча (що посилюється) стенокардія — раніше діагностована стенокардія, вірогідно з більшою частотою, тривалістю або з меншим порогом фізичної активності, що її провокує (тобто підвищення ФК стенокардії як мінімум на один клас, що з'явилося протягом 2 міс).

Для класифікації стабільної стенокардії використовують класифікацію Канадського товариства з вивчення серцево-судинних захворювань (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Класифікація стабільної стенокардії Канадського товариства з вивчення серцево-судинних захворювань

ФК стенокардії	Характеристика стенокардії
I	Звичайна фізична активність (така як ходьба, підйом по сходах) не викликає стенокардії. Біль з'являється під час інтенсивного чи тривалого навантаження
II	Помірне обмеження звичайної фізичної активності. Стенокардія з'являється під час швидкої ходьби, при підйомі вгору, по сходах, після прийому їжі, на холоді, під час емоційного стресу або протягом декількох годин після сну. Стенокардія з'являється при ходьбі на відстань більше ніж 200–400 м або при підйомі більше ніж на один прогін стандартних сходів звичайним кроком у нормальних умовах
III	Помітне обмеження звичайної фізичної активності. Стенокардія з'являється при ходьбі на відстань 100–200 м або при підйомі на один прогін стандартних сходів звичайним кроком у нормальних умовах
IV	Неможливість виконання будь-якого фізичного навантаження без появи симптомів дискомфорту, останні можуть виникати у спокої

Методи фізикального обстеження

При фізикальному обстеженні у хворих зі стабільною стенокардією зазвичай не виявляють патологічних змін. Однак може бути корисним обстеження під час больового нападу. При ІХС може визначатися 4-й або 3-й тон серця, ритм галопу, шум мітральної регургітації, парадоксальне розщеплення 2-го тону, пульсація грудної клітки, застійні хрипи в легенях. При детальному обстеженні серцево-судинної системи може бути виявлена інша патологія, що супроводжується стенокардією, наприклад клапанна вада серця або ГКМП. Ознаки атеросклеротичного ураження судин позасерцевої локалізації — шум над сонною артерією, ослаблений пульс на стопі чи аневризма черевної частини аорти — підвищують імовірність наявності ІХС. Підвищений АТ або наявність ексудату в сітківці ока також характерні для факторів ризику виникнення ІХС. Болючі ділянки при пальпації грудної клітки можна виявити у пацієнтів, у яких біль у грудній клітці є наслідком скелетно-м'язового синдрому. Проте біль у грудній клітці внаслідок підвищеного АТ або скелетно-м'язового генезу можливий і у пацієнтів із стенокардією. Наявність шуму тертя характерна для перикардиту або плевриту. Огляд також має включати оцінку ІМТ та окружності талії з метою діагностики метаболічного синдрому. Слід звертати увагу на ознаки порушення ліпідного обміну: ксантоми, ксантелазми, крайове помутніння рогівки у вигляді «старечої дуги».

Лабораторні методи дослідження

Діагностичні лабораторні дослідження вибирають індивідуально з метою одержання інформації про можливі причини ішемії, фактори серцево-судинного ризику та для оцінки прогнозу.

Визначення рівня гемоглобіну, гормонів щитовидної залози в крові та лейкоцитарної формули інформативні для виявлення можливих причин ішемії. При підозрі на нестабільність визначають біохімічні маркери міокардіального ураження, такі як рівень тропоніну чи активність КФК. Проте ці показники не використовують як рутинні дослідження при обстеженні всіх пацієнтів.

Рівні загального ХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ і ТГ необхідно оцінювати у всіх пацієнтів з підозрою на ІХС (стабільну стенокардію), щоб встановити ступінь ризику і визначити потребу в проведенні гіполіпідемічного лікування. Ліпідний профіль крові та глікемічний статус необхідно періодично визначати повторно, з метою оцінки ефективності лікування, а у пацієнтів без цукрового діабету виявити можливе його виникнення. Рекомендується щорічний контроль вищезазначених показників. Пацієнтам з високим рівнем ліпідів у сироватці крові, хворим на цукровий діабет і особам, яким планується проведення інтервенційних втручань, обстеження слід проводити за показаннями.

Визначення рівня креатиніну в сироватці крові необхідне всім хворим з підозрою на стенокардію з метою виявлення у них ниркової дисфункції, що приєднується до таких захворювань, як АГ, цукровий діабет, захворювання судин нирок і впливає на прогноз у осіб з ІХС. Для розрахунку кліренсу креатиніну можна використати формулу Кокрофта — Голта:

(140 — вік пацієнта (років) • маса тіла (кг)/ 72 • рівень креатиніну у сироватці крові (мг/дл)).

У жінок при розрахунку використовують коригувальний коефіцієнт 0,85.

Подальше лабораторне обстеження, що включає визначення субфракцій ХС (аполіпопротеїн А й аполіпопротеїн В), гомоцистеїну, ліпопротеїну (а), реологічних порушень і маркерів запалення, таких як СРБ, глікозильованого гемоголобіну у пацієнтів із супутнім цукровим діабетом, становить інтерес для об'єктивного прогнозування ризику у осіб з ІХС.

Сукупність необхідних лабораторних досліджень визначають залежно від анамнезу захворювання, факторів ризику, сімейного анамнезу.

Нижче наведено рекомендації з лабораторного обстеження при діагностуванні стабільної стенокардії.

Усім пацієнтам

1. Ліпідний профіль сироватки крові (натще), включаючи визначення рівня загального ХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, ТГ.
2. Рівень глюкози в крові (натще).
3. Загальний аналіз крові, включаючи гемоглобін і лейкоцитарну формулу.
4. Рівень креатиніну в крові.

При виявленні відхилень у результатах клінічного обстеження

1. Визначення маркерів ураження міокарда за наявності клініки нестабільної стенокардії чи гострого коронарного синдрому.
2. Рівень гормонів щитовидної залози.
3. Тест толерантності до глюкози.
4. СРБ.
5. Ліпопротеїн (а), аполіпопротеїн А, аполіпопротеїн В.
6. Гомоцистеїн.
7. Глікозильований гемоглобін (HbA1c).
8. Мозковий натрійуретичний пептид (NT-BNP).

Для рутинного лабораторного обстеження пацієнтів із хронічною стабільною стенокардією рекомендоване щорічне визначення рівня глюкози і ліпідного профілю крові (натще).

Неінвазивні інструментальні методи дослідження

Для діагностики ішемії міокарда можуть бути використані різні методики: реєстрація ЕКГ у стані спокою, холтерівське ЕКГ-моніторування, навантажувальні тести (тредміл-тест, ВЕМ), фармакологічні проби, стресова ехоКГ, радіонуклідні методи дослідження.

Вибір методики виявлення ішемії міокарда має визначатися насамперед клінічною картиною і конкретними завданнями, які ставить перед собою лікар. Крім того, необхідно враховувати особливості кожного діагностичного методу: показання та протипоказання до його застосування, переваги і недоліки, обмеження у використанні, що залежать як від характеристик самого методу, так і від стану хворого, можливості методу в оцінці характеру і тяжкості ураження коронарного русла та міокарда, його прогностичні можливості.

Рентгенографія органів грудної клітки

Рентгенографію органів грудної клітки часто використовують при обстеженні пацієнтів з підозрою на захворювання серця. Рентгенографія у стандартних проекціях дозволяє оцінити розміри контурів серця — загальні й окремі камери, стан великих судин (аорти, ЛА, верхньої порожнистої вени), виявити наявність кальцинатів у міокарді,

перикарді, коронарних артеріях, великих судинах. За допомогою цього методу можна виявити ознаки лівошлуночкової недостатності — венозний застій, набряк легень, легеневу патологію, а також зміни кісткового апарата грудної клітки.

Проте при стабільній стенокардії рентгенографія не несе специфічної інформації ні для діагностики, ні для стратифікації ризику. Рентгенограма частіше буває патологічною у пацієнтів із раніше перенесеним або гострим ІМ, а також у хворих з болем некоронарного генезу або дискомфортом у грудній клітці, викликаним некардіальними причинами. Збільшення серця може бути наслідком раніше перенесеного ІМ, гострої лівошлуночкової недостатності, перикардіального випоту чи хронічного перевантаження об'ємом ЛШ, наприклад при мітральній чи аортальній недостатності. Виявлення кальцинатів коронарних артерій підвищує ймовірність симптоматичної ІХС. Флюороскопічно виявлена коронарна кальцинація корелює з оклюзією основної судини у 94% у пацієнтів з болем у грудній клітці, хоча чутливість методу — всього 40%.

При діагностиці стабільної стенокардії рентгенографію рекомендується проводити:

1) у пацієнтів із підозрою на СН;

2) у пацієнтів із клінічними проявами вираженої легеневої патології.

Реєстрація ЕКГ у стані спокою

У всіх хворих з підозрою на стенокардію слід зареєструвати ЕКГ у 12 відведеннях у стані спокою. Результати цього дослідження не дозволяють з повною впевненістю стверджувати про наявність або відсутність ІХС; нормальна картина ЕКГ у стані спокою не є рідкістю навіть у хворих з дуже тяжкою стенокардією. Проте на ЕКГ у спокої можуть визначатися такі ознаки ІХС, як вогнищеві зміни після перенесеного у минулому ІМ, або патологічний характер реполяризації міокарда. Під час ішемії міокарда на ЕКГ фіксуються зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу — сегмента *ST* і зубця *T*. Гостра ішемія зазвичай призводить до транзиторного горизонтального чи косонизхідного зниження сегмента *ST* та сплощення чи інверсії зубця *T*. Іноді визначають підйом сегмента *ST*, що свідчить про більш тяжку трансмуральну ішемію міокарда. На відміну від гострого ІМ, при стенокардії всі відхилення сегмента *ST* швидко нормалізуються після купірування симптомів. Крім того, на ЕКГ можуть бути виявлені інші порушення, такі як ознаки ГЛШ, блокади ніжок пучка Гіса, передзбудження шлуночків, порушення ритму чи провідності. Така інформація може бути корисною у визначенні механізмів, відповідальних за виникнення болю у грудній клітці, або при виділенні підгруп хворих із підвищеним ризиком смерті або ІМ.

При діагностиці стабільної стенокардії ЕКГ спокою рекомендується реєструвати поза нападом болю, а також, по можливості, під час епізоду болю.

При рутинному обстеженні пацієнтів із хронічною стабільною стенокардією рекомендується періодична реєстрація ЕКГ у спокої навіть у разі відсутності клінічних змін.

Навантажувальні проби

Для ідентифікації ішемії у більшості хворих з підозрою на стабільну стенокардію реєстрація ЕКГ під час навантажувальних проб — більш чутливий і специфічний метод, ніж у стані спокою. Навантажувальні, а також фармакологічні тести провокують ішемію міокарда за допомогою підвищення потреби міокарда в кисні (тредміл-тест, ВЕМ, добутамінова проба) або зниження транспорту кисню до міокарда (проби з дипіридамолом і аденозином). При цьому виявити ішемію можна різними методами на рівні специфічних порушень перфузії та метаболізму міокарда (площинна томографія й ОФЕКТ, МРТ), регіональної скоротності (стрес-ехоКГ, вентрикулографія) або з урахуванням ЕКГ-змін (ВЕМ, тредміл-тест) і клінічних симптомів. Більш ранньою і точною слід вважати неінвазивну діагностику, що ґрунтується на індикації регіональних порушень перфузії, метаболізму і скоротності міокарда (рис. 3.2).

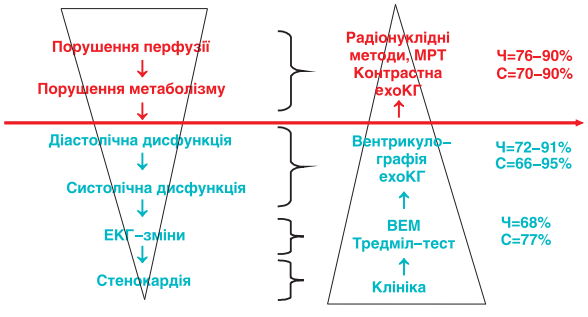


Рис. 3.2. *Схематичне зображення патофізіології ішемічного каскаду і методів індикації ішемії. Ч — чутливість, С — специфічність методу для виявлення ішемії*

Як правило, в Україні діагностика обмежується методами оцінки ЕКГ-показників ішемії і значно рідше аналізом параметрів систолодіастолічної функції міокарда методом стресової ехоКГ.

Проте такі навантажувальні проби, як тредміл-тест або ВЕМ, дотепер є найпоширенішими методами діагностики ІХС. Це відносно прості й недорогі методи виявлення транзитор-

ної ішемії міокарда у хворих з підозрою на ІХС або з встановленим її діагнозом.

Проби з дозованим фізичним навантаженням

ЕКГ, зареєстрована у стані спокою, поза нападом болю, у пацієнта без ІМ в анамнезі, може виявитися у межах норми. Під час проби з дозованим фізичним навантаженням пацієнт виконує зростаючу за інтенсивністю роботу на тредмілі або велоергометрі, при цьому постійно реєструють ЧСС і ЕКГ, через однакові проміжки часу (1–3 хв) контролюють АТ. Тредміл-тест порівняно з ВЕМ має як переваги, так і недоліки. Перевага полягає, насамперед, у тому, що на тредмілі навантаження є більш фізіологічним і сприймається хворим як більш звичне. Крім того, при використанні стандартного протоколу Брюса можливе виконання більшого навантаження, ніж при ВЕМ, і більш швидке досягнення бажаного результату.

При проведенні проби на тредмілі або велоергометрі можна використати як протокол Брюса, так і одну з його модифікацій. Величина робочого навантаження на велоергометрі виражається у ватах (Вт). Навантаження починають з 25–50 Вт, кожні 2–3 хв підвищуючи його на 25 Вт (один рівень). За необхідності (у пацієнтів з СН, тяжкою стенокардією) рівень навантаження може бути зменшений до 10 Вт. Слід застосовувати стандартний протокол, оскільки він може бути використаний для одержання даних про одного і того самого хворого надалі. На додаток до діагностичного значення ЕКГ при фізичному навантаженні стрес-тест відіграє важливу роль у виявленні «німої» ішемії та оцінці прогнозу у пацієнтів із хронічною стабільною стенокардією, а також у вивченні подальшого розвитку захворювання чи ефективності лікування. Проведення навантажувального тесту рекомендується після детального клінічного обстеження пацієнта. Ускладненням навантажувальної проби можуть бути як виникнення серйозної аритмії, так і раптова смерть (1 на 2500 тестів). Лікар зобов'язаний бути присутнім при проведенні проби. Реєстрація ЕКГ має бути безперервною з роздруківкою на кожній 1-й або 3-й хвилині впродовж навантаження і 2–10 хв реституції.

Основні показання до проведення навантажувальних проб:

• диференційна діагностика ІХС та окремих її форм;

• визначення індивідуальної толерантності до фізичного навантаження у хворих із встановленим діагнозом ІХС та уточнення ФК стенокардії;

• оцінка ефективності лікувальних, у тому числі медикаментозних, хірургічних і реабілітаційних заходів;

• експертиза працездатності осіб із серцево-судинними захворюваннями;

• оцінка прогнозу.

Абсолютними протипоказаннями до проведення тесту з фізичним навантаженням є гостра фаза ІМ (протягом 2–7 днів від початку), нестабільна стенокардія, порушення мозкового кровообігу, гострий тромбофлебіт, ТЕЛА, СН III–IV ФК за класифікацією NYHA, виражена легенева недостатність, лихоманка.

Недоцільно виконувати цей діагностичний тест при тахіаритмії, повній блокаді лівої ніжки пучка Гіса, синоатриальній і AV-блокаді високого ступеня, критичному аортальному стенозі чи ГКМП.

Критеріями припинення проби з фізичним навантаженням є розвиток нападу стенокардії, поява ознак ішемії міокарда на ЕКГ, досягнення цільової ЧСС, розвиток вираженого стомлення, що робить неможливим продовження фізичного навантаження, і відмова пацієнта від проведення проби. Пробу з фізичним навантаженням слід припинити при:

• розвитку типового нападу стенокардії;

• появі загрозливих для життя порушень серцевого ритму: часта або політопна, або залпова шлуночкова екстрасистолія, пароксизмальна тахікардія чи пароксизм фібриляції передсердь;

• появі систолічного шуму мітральної регургітації;

• виникненні вираженої задишки (частота дихання більше 30 за хвилину) або нападу ядухи;

• розвитку порушень провідності — блокади ніжок пучка Гіса, AV-блокади II ступеня і більше;

• ішемічному зсуві сегмента *ST* вгору $\geqslant$1 мм у кожному з відведень (крім aVR і V_1); або вниз від ізоелектричної лінії $\geqslant$2 мм (горизонтальна або косонизхідна депресія) через 60–80 мс після закінчення комплексу *QRS* (особливо якщо зміни супроводжуються ангінозним болем і зберігаються >3 хв після закінчення тесту; депресія сегмента *ST* $\geqslant$4 мм — абсолютне показання для припинення тесту);

• підвищенні рівня САТ >250 мм рт. ст., ДАТ >115 мм рт. ст., зниженні САТ на 20 мм рт. ст.;

• появі неврологічної симптоматики — запаморочення, порушення координації рухів, сильного головного болю;

• виникнення інтенсивного болю в нижніх кінцівках;

• розвитку різкого стомлення пацієнта, його відмови від подальшого виконання проби;

• рішенні лікаря як запобіжного заходу;

• досягненні 75–100% максимальної вікової ЧСС.

У пацієнтів із позитивними результатами тесту при низькій толерантності до фізичного навантаження частіше виявляють тяжке ураження декількох коронарних артерій. Пробу з фізичним навантаженням вважають позитивною відносно діагностики ІХС, якщо під час її проведення відтворюється типова для пацієнта біль у грудній клітці та виникають характерні для ішемії зміни на ЕКГ. Не завжди біль супроводжує зниження сегмента *ST*. Пробу також вважають позитивною, якщо ЕКГ-зміни з'являються без болю чи типовий напад стенокардії розвивається без зниження сегмента *ST*, або біль супроводжується депресією сегмента *ST*.

Інформативність тесту з фізичним навантаженням може зменшуватися при прийомі деяких препаратів. Блокатори β-адренорецепторів або деякі антагоністи кальцію (такі, що уповільнюють ЧСС) можуть не дозволити досягти цільової ЧСС. У цих випадках необхідно враховувати, з якою метою виконується навантажувальна проба. Якщо її проводять для визначення наявності у пацієнта ІХС — прийом таких препаратів слід відмінити за 24–48 год перед тестом з фізичним навантаженням. У пацієнтів із діагностованою ІХС при необхідності оцінити ефективність підібраної схеми лікування пробу проводять на фоні прийому лікарських засобів.

З огляду на велику важливість інформації, одержуваної при цьому дослідженні, необхідно у всіх випадках (при відсутності протипоказань) прагнути до виконання навантажувальних проб у хворих зі стабільною стенокардією.

Чутливість і специфічність проби з фізичним навантаженням. У метааналізі 147 опублікованих результатів досліджень, що описують 24 074 пацієнти, яким було проведено як коронарну ангіографію, так і навантажувальну пробу, виявили широкий діапазон чутливості й специфічності навантажувальних проб. Чутливість становила 23–100% (в середньому — 68%), а специфічність — 17–100% (в середньому — 77%). При аналізі лише 58 досліджень, з яких виключали пацієнтів з раніше перенесеним ІМ, середня чутливість становила 67%, а специфічність — 72%. Коли аналіз було звужено до декількох досліджень, в яких була виключена робоча помилка шляхом включення пацієнтів, які до початку обстеження дали згоду на проведення коронароангіографії та навантажувальної проби, чутливість методу становила 50%, а специфічність — 90%.

В одному з останніх досліджень, проведеному за участю 814 пацієнтів і ретельно виконаному з метою зменшення вірогідності робочої помилки, чутливість становила 45%, а специфічність — 85%. Таким чином, справжня діагностична цінність навантажувальної ЕКГ-проби базується в основному на її відносно високій специфічності, в той час як чутливість навантажувальної проби виявляється нижче чутливості візуалізуючих методів дослідження.

Хоча чутливість і специфічність діагностичних тестів часто розглядають як повноцінні характеристики, що не залежать від індивідуальних особливостей пацієнтів, це не завжди так. Наприклад, навантажувальні проби мають більш високу чутливість у осіб похилого віку і пацієнтів з трисудинним ураженням, ніж у осіб молодого віку і хворих з односудинним ураженням. Тест також має більш низьку специфічність у осіб із хворобами клапанів серця, ГЛШ і депресією сегмента *ST* у стані спокою, у пацієнтів, які приймають дигоксин.

Передтестова ймовірність. Передтестова ймовірність ІХС залежно від віку, статі та характеру синдрому болю розрахована в табл. 3.5*а*.

Функціональна оцінка, багатоступінчастий підхід до оцінки ймовірності ІХС. У осіб із раніше не діагностованою ІХС можна використати ступінчастий підхід для оцінки ймовірності значимого ураження коронарних артерій, який ґрунтується на комплексному аналізі таких факторів, як вік, стать і характер болю у грудній клітці, а також наявності й вираженості змін сегмента *ST* при виконанні фізичного навантаження (табл. 3.5*а*, *б)*.

Імовірність значимого ураження коронарних артерій можна уточнити шляхом вивчення змін сегмента *ST* під час фізичного навантаження. Очевидно (див. табл. 3.5*б)*, що навантажувальна проба не буде дуже корисною для підтвердження діагнозу ІХС у 64-літнього чоловіка з типовою стенокардією. Навіть у разі відсутності змін на ЕКГ при виконанні проби ймовірність ІХС все-таки становитиме 79%. Вона підвищилася б до 99%, якби відбулося зниження сегмента *ST* на 0,2 мВ. Проте ця проба може допомогти у визначенні ступеня функціональних обмежень у цього хворого (толерантність до фізичного навантаження), визначенні реакції з боку АТ (як індикатора функції ЛШ), а також проведенні оцінки прогнозу захворювання. Так само діагностична цінність ЕКГ при фізичному навантаж-

Таблиця 3.5*а*

Імовірність наявності ІХС до проведення тесту з дозованим фізичним навантаженням (%) у осіб із симптомами захворювання залежно від віку і статі

Вік, років	Типова стенокардія		Нетипова стенокардія		Неангінозний біль у грудній клітці	
	чол.	жін.	чол.	жін.	чол.	жін.
30–39	69,7±3,2	25,8±6,6	21,8±2,4	4,2±1,3	5,2±0,8	0,8±0,3
40–49	87,3±1,0	55,2±6,5	46,1±1,8	13,3±2,9	14,1±1,3	2,8±0,7
50–59	92,0±0,6	79,4±2,4	58,9±1,5	32,4±3,0	21,5±1,7	8,4±1,2
60–69	94,3±0,4	90,1±1,0	67,1±1,3	54,4±2,4	28,1±1,9	18,6±1,9

Таблиця 3.5*б*

Імовірність наявності ІХС після проведення проби з дозованим фізичним навантаженням (%) відповідно до статі, віку, класифікації симптомів та зниження сегмента ST на ЕКГ, спричиненого фізичним навантаженням

Вік, років	Зниження сегмента *ST*, мВ	Типова стенокардія		Нетипова стенокардія		Неангінозний біль у грудній клітці		Відсутність симптомів	
		чол.	жін.	чол.	жін.	чол.	жін.	чол.	жін.
30–39	0,00–0,04	25	7	6	1	1	<1	<1	<1
	0,05–0,09	68	24	21	4	5	1	2	4
	0,10–0,14	83	42	38	9	10	2	4	<1
	0,15–0,19	91	59	55	15	19	3	7	1
	0,20–0,24	96	79	76	33	39	8	18	3
	>0,25	99	93	92	63	68	24	43	11
40–49	0,00–0,04	61	22	16	3	4	1	1	<1
	0,05–0,09	86	53	44	12	13	3	5	1
	0,10–0,14	94	72	64	25	26	6	11	2
	0,15–0,19	97	84	78	39	41	11	20	4
	0,20–0,24	99	93	91	63	65	24	39	10
	>0,25	>99	98	97	86	87	53	69	28
50–59	0,00–0,04	73	47	25	10	6	2	2	1
	0,05–0,09	91	78	57	31	20	8	9	3
	0,10–0,14	96	89	75	50	37	16	19	7
	0,15–0,19	98	94	86	67	53	28	31	12
	0,20–0,24	99	98	94	84	75	50	54	27
	>0,25	>99	99	98	9-5	91	78	81	56
60–69	0,00–0,04	79	69	32	21	8	5	3	2
	0,05–0,09	94	90	65	52	26	17	11	7
	0,10–0,14	97	95	81	72	45	33	23	15
	0,15–0,19	99	98	89	83	62	49	37	25
	0,20–0,24	99	99	96	93	81	72	61	47
	>0,25	>99	99	99	98	94	90	85	76

женні низька у чоловіків і жінок без симптомів захворювання.

Найбільшої діагностичної цінності можна досягти у пацієнтів з середнім ступенем ймовірності захворювання до навантажувальної проби, наприклад від 20 до 80%. Додаткове уточнення діагнозу можливе при багатофакторному аналізі результатів стрес-тесту, під час якого ймовірність наявності захворювання оцінюється на підставі комбінації ЧСС на висоті фізичного навантаження, зниження сегмента *ST*, наявності чи відсутності стенокардії під час проби, досягнутого робочого навантаження та ступеня нахилу сегмента *ST*. Така оцінка ймовірності ІХС дозволяє краще зрозуміти реальний стан хворого, ніж довільна класифікація норми чи патології.

У осіб з низькою ймовірністю ІХС (наприклад <20%) і при адекватній переносимості фізичного навантаження проведення додаткових досліджень, зазвичай, не потрібне, навіть якщо у них не можна виключити наявність ІХС. Діагноз вважають встановленим у хворих з високою імовірністю наявності ІХС після виконання навантажувальної проби (наприклад >80%). При помірно чи різко виражених симптомах, які неадекватно контролюються медикаментозним лікуванням, показана коронарна ангіографія для визначення необхідності інвазивного втручання. Особам із середньою ймовірністю захворювання після виконання стрес-тесту (20–80%) бажано провести другий неінвазивний тест для виділення підгрупи хворих з більш-менш високою імовірністю ІХС після діагностичного до-

слідження. Залежно від засобів і досвіду в цій ситуації можна вибрати як другий тест або перфузійну сцинтиграфію міокарда, або стресову ехоКГ.

Фактори, що впливають на результати тестів з фізичним навантаженням

Дигоксин. Дигоксин викликає індуковану навантаженням депресію сегмента *ST* у 25–40% практично здорових осіб. З віком патологічна відповідь превалює.

Блокатори β-адренорецепторів. За можливістю рекомендується відміна блокаторів β-адренорецепторів (та інших антиішемічних препаратів) у термін, що в 4–5 разів перевищує період напівиведення препарату (зазвичай близько 48 г), перед проведенням навантаження з метою діагностики чи первинного визначення ризику у пацієнтів з передбачуваною ІХС. Ці препарати слід відміняти поступово для запобігання розвитку синдрому відміни, що може перешкодити проведенню дослідження. У разі неможливості відміни блокаторів β-адренорецепторів знижується вірогідність виявлення ішемії міокарда, проте у пацієнтів з високим ризиком зазвичай тест виявляється позитивним.

Інші препарати. Антигіпертензиві препарати і вазодилататори можуть вплинути на результати навантажувальної проби в основному за рахунок впливу на рівень АТ.

Застосування нітратів може послабити такі прояви ішемії міокарда, як стенокардія і депресія сегмента *ST*.

При застосуванні флекаїніду описано випадки виникнення шлуночкової тахікардії у разі фізичного навантаження.

Блокада лівої ніжки пучка Гіса. Спричинена навантаженням депресія сегмента *ST* у відведеннях (V_5-V_6) звичайно пов'язана з блокадою, а не з ішемією.

Блокада правої ніжки пучка Гіса. Зумовлена навантаженням депресія сегмента *ST* у передніх грудних відведеннях (V_1-V_3) також звичайно пов'язана з блокадою, а не з ішемією. Проте при її появі в лівих грудних відведеннях (V_5-V_6) або нижніх відведеннях (III, aVF) вона має діагностичне значення за умови її відсутності у стані спокою.

ГЛШ з аномаліями реполяризації на ЕКГ, зареєстрована в стані спокою, асоціюється з більшістю псевдопозитивних результатів, які призводять до зниження специфічності методу.

Депресія сегмента ST у стані спокою — маркер несприятливих кардіальних подій у пацієнтів з ІХС або без неї. Подальша депресія сегмента *ST*, індукована фізичним навантаженням, у пацієнтів з вихідною депресією у стані спокою ⩽1 мм є високочутливим індикатором наявності ІХС (рис. 3.3).

Інтерпретація змін сегмента ST

Вибір відведення. Найбільш висока якість результатів при проведенні проби з навантаженням досягається при використанні 12-канальної реєстрації ЕКГ. Відведення V_5 — найбільш інформативне. У пацієнтів без попереднього

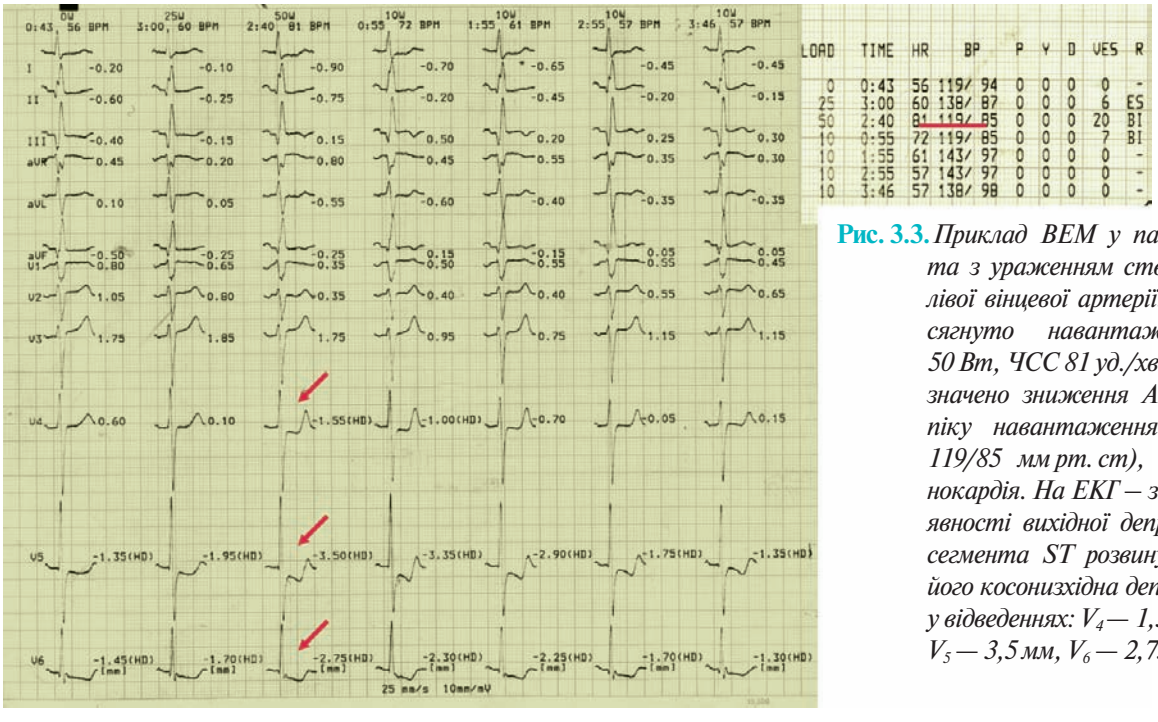


Рис. 3.3. *Приклад ВЕМ у пацієнта з ураженням стовбура лівої вінцевої артерії. Досягнуто навантаження 50 Вт, ЧСС 81 уд./хв, відзначено зниження АТ на піку навантаження (до 119/85 мм рт. ст), стенокардія. На ЕКГ – за наявності вихідної депресії сегмента ST розвинулась його косонизхідна депресія у відведеннях: V_4 — 1,5 мм, V_5 — 3,5 мм, V_6 — 2,75 мм*

ІМ з нормальною ЕКГ у стані спокою депресія сегмента *ST*, індукована навантаженням, що обмежується нижніми відведеннями (III, aVF), має незначну діагностичну значимість.

Косовисхідна депресія ST. Пацієнти з косовисхідною депресією сегмента *ST* зі швидкістю підйому <1 мВ/с мають високу ймовірність ІХС. Проте основним критерієм позитивного тесту є горизонтальна чи косонизхідна депресія чи елевація сегмента *ST* на 1 мм протягом ⩾60–80 мс після кінцевої частини комплексу *QRS*; більшість опублікованих досліджень ґрунтуються саме на цих критеріях.

Реполяризація передсердь. Хвилі реполяризації передсердь спрямовані протилежно зубцю *P* і можуть нашаровуватися на сегмент *ST* і зубець *T*. Посилена реполяризація передсердь може призвести до косовисхідної депресії сегмента *ST* при відсутності ішемії. У пацієнтів із псевдопозитивним результатом тесту характерні високий поріг навантаження і висока гранична ЧСС, відсутність болю при фізичному навантаженні, помітна косонизхідна депресія сегмента *PR* у нижніх відведеннях. Ці дані щодо реполяризації передсердь вперше було наведено у 1999 р. у рекомендаціях щодо проведення навантажувальних проб ACC/AHA.

Елевація сегмента ST. На ЕКГ спокою в нормі елевація сегмента *ST* (крім відведень aVR та V_1) — явище нечасте, і може бути наслідком трансмуральної ішемії внаслідок спазму чи критичного пошкодження коронарних артерій, значно підвищує імовірність виникнення аритмії та свідчить про локалізацію ішемії. При наявності на ЕКГ у спокої зубця *Q* у пацієнта, який переніс ІМ, клінічне значення елевації сегмента *ST* неоднозначне. Одні дослідження показують, що це виникає при порушеннях руху стінок міокарда; інші це оцінюють як маркер залишкової життєздатності міокарда в зоні інфаркту.

Зміни зубця R. Існує безліч факторів, здатних вплинути на зміни зубця *R* у відповідь на фізичне навантаження, тому вони не мають діагностичної цінності.

Комп'ютерна обробка ЕКГ. Хоча комп'ютерна обробка може виявитися корисною, в деяких випадках вона призводить до псевдопозитивної оцінки депресії сегмента *ST*. Щоб уникнути цього, лікар має порівнювати неопрацьовану ЕКГ з усіма усередненими комп'ютером даними.

Особливі групи пацієнтів

Жінки

Діагностика стенокардії у жінок становить певні труднощі. Чим більш типова картина нападу болю для стенокардії, тим вища ймовірність наявності коронарного атеросклерозу. Проте навіть при типовому больовому синдромі у значної частини жінок при ангіографії виявляють інтактні коронарні артерії. На сьогодні немає жодного неінвазивного скринінгового тесту, що дозволяє надійно діагностувати ІХС у жінок без симптомів цього захворювання. Тест із фізичним навантаженням у жінок значно частіше, ніж у чоловіків, буває псевдопозитивним. Особливо висока частота псевдопозитивних результатів у жінок з нетиповим для стенокардії больовим синдромом. Специфічність підвищується, якщо ЕКГ-критерієм позитивного тесту вважати депресію *ST* не на 1 мм, а на 2 мм.

Хоча ІХС — одна з основних причин смерті у жінок, частіше вона виникає, а отже, має більшу передтестову ймовірність у чоловіків. Особливо при порівнянні з жінками в пременопаузальний період. Низька порівняно з чоловіками передтестова ймовірність ІХС у жінок означає, що у них визначається більша кількість псевдопозитивних результатів.

У дослідженні CASS майже у половини жінок із клінічними проявами стенокардії з позитивною навантажувальною пробою, коронарні артерії виявилися незміненими.

Чутливість навантажувального тесту у жінок вища, ніж у чоловіків, а деякі дослідження показали також і меншу його специфічність. Серед причин, що пояснюють такі відмінності, найбільш імовірними є: використання різних критеріїв для визначення ІХС, розбіжності в перевазі багатосудинних уражень і раніше перенесеного ІМ, в критеріях оцінки сегмента *ST*, переносимості навантаження (неможливість для багатьох жінок виконати навантаження з максимальним споживанням кисню), більше поширення серед жінок пролапсу мітрального клапана та синдрому X, відмінності у функції мікросудин (можливо, призводять до коронарного спазму) і, ймовірно, гормональні відмінності. Щоб компенсувати обмежене використання навантажувальної проби у жінок, деякі дослідники розробили прогностичні моделі, які використовують більший обсяг інформації, отриманої при проведенні проби, ніж лише дані про зміну сегмента *ST*.

Труднощі використання навантажувальної проби у жінок для діагностики ІХС призвели до поширеної думки про те, що візуалізуючі стрес-тести мають перевагу перед стандартною навантажувальною пробою. Хоча оптимальна стратегія діагностики ІХС у жінок ще остаточно не розроблена, ми вважаємо, що на сьогодні недостатньо даних, щоб стверджувати про більшу

діагностичну цінність у пацієнток візуалізуючих стрес-тестів порівняно зі стандартною навантажувальною ЕКГ-пробою. У багатьох жінок з низькою передтестовою імовірністю ІХС негативний результат проби буде достатнім і не потребуватиме подальшого проведення візуалізуючих методів дослідження.

Пацієнти похилого віку

Відомі нечисленні дані про використання навантажувальної проби у осіб віком старше 70 років. Результати Національного скринінгово дослідження США (1989) свідчать, що діагноз ІХС виявлено у 1,8% чоловіків та 1,5% жінок віком старше 75 років. «М'яку» ішемію міокарда виявлено у 15% 80-річних пацієнтів.

При проведенні навантажувального тесту у пацієнтів похилого віку дослідники стикаються з додатковими проблемами. Здатність виконання навантаження найчастіше обмежена м'язовою слабкістю і детренованістю. Більшу увагу слід надавати небезпеці механічних ушкоджень, а протокол проведення проби має бути менш агресивним. Пацієнти похилого віку зазвичай міцно тримаються за поручні під час навантаження, що також обмежує час проведення тесту, необхідний для досягнення максимального поглинання кисню. З віком також підвищується імовірність аритмії. Для деяких пацієнтів із порушеннями ходи та координації більш прийнятним методом може виявитися ВЕМ, проте багато людей похилого віку не мали досвіду їзди на велосипеді, що теж обмежує можливість проведення проби.

Інтерпретація результатів навантажувальної проби у пацієнтів похилого віку також має деякі особливості. Більша вираженість ураження коронарних артерій з віком підвищує чутливість методу (84%), проте знижує специфічність (70%). Висока поширеність захворювання призводить до збільшення кількості псевдонегативних результатів тесту. Псевдонегативні результати можуть відображати наявність супутньої ГЛШ внаслідок хвороб клапанів серця і АГ. Також частіше визначають зміни на ЕКГ у спокої, включаючи наслідки перенесеного ІМ, які викликають труднощі в інтерпретації результатів проби.

Навантажувальна проба у осіб похилого віку важка як у проведенні, так і в інтерпретації, у зв'язку з чим необхідність проведення в подальшому коронароангіографії та реваскуляризації з віком збільшується. Проте, незважаючи на вищенаведені особливості, навантажувальна проба не втрачає свого значення у цих пацієнтів.

Рекомендації з виконання навантажувальних ЕКГ-проб для початкової діагностичної оцінки класу стенокардії

Клас I

1. Пацієнти із симптомами стенокардії та середньою передтестовою вірогідністю ІХС з урахуванням віку, статі й симптоматики. Виключенням є нездатність пацієнта до виконання навантаження чи виявлення змін на ЕКГ, що утруднюють інтерпретацію результатів проби.

Клас IIb

1. Пацієнти з депресією сегмента ST >1 мм на ЕКГ спокою чи ті, які приймають дигоксин.

2. Пацієнти з низькою передтестовою імовірністю ІХС (<10%) з урахуванням віку, статі і симптоматики.

Фармакологічні ЕКГ-проби

Для діагностики стабільної стенокардії в амбулаторних умовах можуть бути використані дипіридамолова й ізопротеренолова проби з реєстрацією ЕКГ.

Проба з дипіридамолом

Дилатація артеріол,зумовлена дипіридамолом, веде до зростання кровотоку в зонах, що постачаються неураженими коронарними артеріями, а в зонах кровопостачання стенозованими коронарними артеріями дилатація артеріол без зміни просвіту великих коронарних артерій зумовлює зниження перфузійного тиску дистальніше місця стенозу, перерозподіл коронарного кровотоку (феномен «міжкоронарного обкрадання») і розвиток ішемії міокарда.

Проба з дипіридамолом і реєстрація ЕКГ може бути проведена з діагностичною метою, особливо в тих випадках, коли проведення проби з дозованим фізичним навантаженням за якихось причин неможливе або вона недостатньо інформативна (не доведена до субмаксимальної ЧСС при відсутності ішемічних змін на ЕКГ, негативній пробі з фізичним навантаженням у хворого із клінічною картиною ІХС). Дипіридамол вводять із розрахунку 0,75 мг/кг маси тіла. Розрахункову дозу препарату набирають у 20-мілілітровий шприц і додають розчин хлориду натрію до об'єму 20 мл, приготовлений розчин вводять внутрішньовенно протягом 5 хв. Введення дипіридамолу припиняють на будь-якому етапі дослідження, якщо з'являються ознаки позитивного результату проби на ЕКГ, напад стенокардії, виражені порушення ритму і провідності серця, а також побічні реакції (сильний головний біль, нудота, різка загальна слабкість).

При проведенні проби з дипіридамолом виявляють помірну тахікардію та незначні зміни АТ. Можлива задишка, відчуття тяжкості, припливу крові до кінцівок, грудної клітки, живота, головний біль і рідко — нудота. Ці побічні реакції проходять протягом 3–5 хв після введення еуфіліну, який є антагоністом дипіридамолу. Поряд із загальними реакціями іноді розвиваються перехідні порушення ритму серця (не частіше ніж при ВЕМ), такі як шлуночкові та надшлуночкові екстрасистоли.

Чутливість проби вища у жінок, а специфічність — у чоловіків. Чутливість проби з дипіридамолом залежить від тяжкості й поширеності коронарного атеросклерозу і в середньому становить 50–70%, а специфічність — 70–80%.

Проба з ізопротеренолом

При коронарній недостатності підвищення ЧСС і скоротності, зумовлене ізопротеренолом, може призводити до невідповідності між потребою міокарда в кисні та його доставкою, що зумовлює виникнення минущої ішемії міокарда в ділянках, перфузія яких відбувається стенозованими коронарними артеріями.

При проведенні проби з ізопротеренолом зазвичай визначають підвищення САТ і зниження ДАТ в середньому на 8–10 мм рт. ст., при цьому загальний периферичний судинний опір знижується.

Ізопротеренол в дозі 0,5 мг розводять у 200 мл ізотонічного розчину хлориду натрію. Отриманий розчин вводять внутрішньовенно крапельно з початковою швидкістю 10–20 крапель/хв, при цьому протягом 1 хв оцінюють індивідуальну реакцію на препарат. Потім шляхом підвищення швидкості введення ізопротеренолу доводять ЧСС за 2–3 хв до 130–150 уд./хв і підтримують досягнуту ЧСС протягом 3 хв, після чого введення препарату припиняють. Проведення проби полегшується при використанні інфузійного насоса, що дозволяє з більшою точністю дозувати препарат.

Критерії оцінки проби і передчасного її припинення такі ж, як і при пробі з дипіридамолом.

У 10–20% хворих на фоні введення ізопротеренолу відзначають порушення ритму серця: передсердна чи шлуночкова екстрасистолія, прискорений вузловий ритм, AV-дисоціація.

Проте це не супроводжується погіршенням стану обстежуваного і, як правило, не потребує введення антиаритмічних засобів. Всі зазначені аритмії усуваються протягом 5–10 хв після припинення введення ізопротеренолу. Більшість пацієнтів при проведенні проби відчувають серцебиття, приплив у грудній клітці, голові, іноді — задишку, озноб, нервове тремтіння. Зрідка виявляють значне підвищення АТ, як правило, у хворих на АГ. Чутливість і специфічність проби при оцінці за критеріями ЕКГ становить (залежно від статі, віку, вихідної ЕКГ) 60–70%.

Ізопротеренолову пробу використовують у клінічній практиці рідко.

На сьогодні фармакологічні проби (добутамінова, аденозинова, дипіридамолова) частіше використовують з метою провокації ішемії з подальшою її реєстрацією візуалізуючими методами (ехоКГ, радіонуклідні методи дослідження).

Холтерівське моніторування

У осіб із ІХС холтерівське моніторування ЕКГ найбільш обґрунтоване для діагностики безбольової ішемії міокарда. На сьогодні це єдиний метод, що дозволяє визначити реальну тяжкість безбольової ішемії, оцінити больові й безбольові ішемічні зміни ЕКГ, що виникають у різний час доби в амбулаторних умовах («тотальний тягар ішемії» за визначенням P. Cohn). За допомогою холтерівського моніторування у осіб із ІХС можлива реєстрація добових ритмів ішемічної активності. Використання холтерівського моніторування дозволяє виявити ішемію міокарда у хворих, які не в змозі виконувати тести з фізичним навантаженням (фізичний статус, захворювання периферичних судин, виражена легенева патологія тощо), а також у деяких особливих умовах, наприклад під час психоемоційного стресу. Разом з тим, необхідно відзначити, що зміни ЕКГ, зареєстровані під час холтерівського моніторування, мають реальне значення лише у пацієнтів із верифікованою ІХС і тільки за умови їх відповідності критеріям, прийнятим для холтерівського моніторування. Крім того, холтерівське моніторування не може виступати як самостійний метод для встановлення діагнозу ІХС.

Особливе місце займає холтерівське моніторування ЕКГ у діагностиці вазоспастичної стенокардії (стенокардії Принцметала). Як правило, напади болю, викликані коронароспазмом, короткочасні, мають спонтанний характер, на ЕКГ проявляються елеваціями сегмента *ST* і виникають у стані спокою, частіше вночі. У зв'язку із зазначеними особливостями вазоспастичної стенокардії для візуалізації змін на ЕКГ і документального підтвердження діагнозу найбільш доцільно використати холтерівське моніторування.

Метод холтерівського моніторування має важливу роль для контролю ефективності та корекції терапії ІХС. Динаміка показників при моніторуванні ЕКГ дає можливість оцінити ефективність і безпеку лікарських препаратів, дозволяє фік-

сувати деякі побічні ефекти. Дані холтерівського моніторування можуть бути використані для оцінки результатів хірургічного лікування коронарної недостатності (рис. 3.4).

Показання до проведення холтерівського моніторування

У разі необхідності стратифікації ризику у осіб із ІХС (зі стабільною, нестабільною стенокардією, ІМ) показане проведення холтерівського моніторування для об'єктивізації клінічного стану — визначення «тотального тягаря ішемії». Для діагностики ішемії міокарда у пацієнтів із ІХС використання методу холтерівського моніторування ЕКГ найбільш обґрунтоване і показане в таких випадках:

- Хворим з наявністю безсимптомних транзиторних депресій сегмента *ST* під час навантажувальних проб і на ЕКГ спокою — для об'єктивізації клінічного статусу.
- Хворим, які перенесли безбольову форму ІМ.
- Пацієнтам з верифікованою безбольовою формою ІХС.
- Для уточнення діагнозу «вазоспастична стенокардія» (стенокардія Принцметала).
- Для оцінки результатів лікування та корекції терапії.

Критерії ішемії міокарда за результатами холтерівського моніторування. Чутливість і специфічність методу

З огляду на особливості методу холтерівського моніторування з його допомогою можна діагностувати транзиторні ішемічні зміни, що супроводжуються стенокардією чи її еквівалентами, а також безсимптомні зміни, що виникають у пацієнтів із документованою ІХС. Діагностика епізодів ішемії міокарда за результатами холтерівського моніторування ЕКГ можлива лише за наявності нормального синусового ритму і за відсутності вихідних змін графіки кінцевої частини шлуночкових комплексів.

Як критерії ішемії міокарда прийняті зміни на ЕКГ у вигляді зміщення сегмента *ST* щодо ізолінії.

Характеристики ішемічної депресії сегмента *ST* у осіб із ІХС (формула 1х1х1) такі:

1. Горизонтальна або косонизхідна депресія сегмента *ST* не менше 0,1 мВ в точці, що відстоїть на 80 мс від точки J.
2. Тривалість епізоду депресії сегмента *ST* не менше 1 хв.
3. Інтервал часу між двома подібними епізодами не менше 1 хв.

Діагностична цінність методу визначається його чутливістю та специфічністю. Для холтерівського моніторування ці показники мають значні розбіжності й багато в чому залежать від контингенту пацієнтів, що обстежуються. В одному з перших досліджень, присвячених цьому питанню, чутливість методу, що ґрунтується на оцінці депресії сегмента *ST*, становила 62%, специфічність — 61%. Відомі роботи, у яких зазначені показники були значно вищі — ⩾80% (Y. Kodama). За результатами холтерівського моніторування у 12 тис. пацієнтів чутливість і специфічність депресії сегмента *ST* визначені як 93,3 і 55,6% відповідно для чоловіків, 66,7 і 37,5% — для жінок.

Питання щодо кількісних та якісних характеристик елевації сегмента *ST* як критеріїв ішемії міокарда при холтерівському моніторуванні на сьогодні остаточно не вирішене. З огляду на параметри ЕКГ елевація сегмента *ST* відображає трансмуральну ішемію міокарда, пов'язану, як правило, з оклюзією коронарної артерії за рахунок атеротромбозу чи вазоспазму. Тривалість елевації, її форма, амплітуда і динаміка залежать від причини, що її викликала. Проте елевація сегмента *ST* не є абсолютно специфічною ознакою

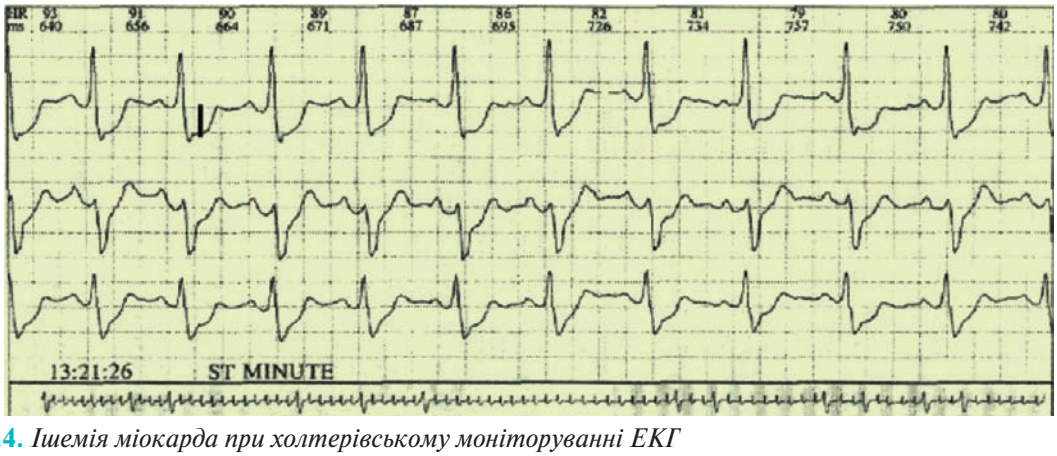


Рис. 3.4. *Ішемія міокарда при холтерівському моніторуванні ЕКГ*

ішемії міокарда і може бути зумовлена цілим рядом інших причин. Слід зазначити, що на сьогодні відсутні загальноприйняті кількісні критерії оцінки ішемічної елевації сегмента *ST*. Пропонувалося вважати значимою елевацію з амплітудою зміщення *ST* над ізолінією 0,1–0,3 мВ. В одному з найбільш масштабних досліджень Y. Kodama оцінював діагностичну значимість елевації сегмента *ST* у поєднанні з такими показниками, як чергування під час холтерівського моніторування епізодів елевації з епізодами депресії *ST* і значення індексу *ST*/ЧСС — 1,4 мкв/уд./хв. Значимою вважалася елевація сегмента *ST* на 0,1 мВ тривалістю 80 мс від точки J. У результаті автори одержали досить високі показники чутливості й специфічності методу — 80 і 64,7% відповідно.

Для інтерпретації змін сегмента *ST* під час холтерівського моніторування ЕКГ деякі дослідники пропонують використовувати критерії, прийняті для проведення навантажувальних проб.

Методика проведення холтерівського моніторування

Для діагностики ішемічних змін холтерівське моніторування ЕКГ проводять за стандартними методиками. Як правило, використовують системи, що реєструють ЕКГ в 2 або 3 відведеннях. Вважається, що за допомогою 2 відведень, розташованих на передній поверхні грудної клітки, вдається зареєструвати >40% змін на ЕКГ. Збільшення кількості відведень сприяє підвищенню інформативності методу з виявлення ішемії міокарда. Перспективним технічним рішенням вважається застосування ортогональних відведень ЕКГ за Франко. Варіанти розташування електродів залежать від типу апарата для моніторування, проте найчастіше використовують пари модифікованих відведень V_5-V_1, V_5-AVF. Тривалість холтерівського моніторування визначається завданнями дослідження. Для оцінки змін сегмента *ST* вважається достатнім 24-годинне моніторування ЕКГ, для оцінки ефективності терапевтичних заходів — 48-годинне. Деякі дослідники для підвищення вірогідності результатів пропонували збільшити тривалість моніторування до 72 год. Адекватна оцінка результатів холтерівського моніторування неможлива без щоденника пацієнта, в якому відображена фізична активність хворого протягом доби, зафіксовані напади стенокардії, інші скарги, позначений час прийому лікарських засобів тощо.

Надзвичайно важливе тісне співробітництво лікаря і пацієнта при проведенні холтерівського моніторування для діагностики безбольових форм ішемії міокарда. Пацієнта слід чітко інструктувати щодо необхідності уважної реєстрації у щоденнику нападів стенокардії, оскільки невідмічені в щоденнику напади можуть бути неправильно розцінені як епізоди безбольової ішемії міокарда.

Для оцінки ішемії міокарда у хворих ІХС визначають такі показники:

- Сумарна кількість ішемічних епізодів на ЕКГ (виділяють епізоди ішемії, які супроводжувалися ангінозним синдромом, і безбольові зміни — депресії та елевації сегмента *ST*).
- Сумарну (за весь період холтерівського моніторування) тривалість ішемії міокарда, в тому числі й для безсимптомних змін.

Останній показник має важливе прогностичне значення. Вважають, що ішемія, тривалість якої перевищує 60 хв/добу, незалежно від наявності стенокардії, підвищує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, зокрема ІМ. Серед додаткових показників, які характеризують тяжкість стану хворого, можна назвати амплітуду зміщення сегмента *ST* і середню тривалість ішемічного епізоду. Необхідно також відзначати появу під час ішемії міокарда порушень ритму серця, що не лише має важливе діагностичне значення, але й дозволяє диференціювати аритмогенні зміни сегмента *ST*.

Повторне проведення холтерівського моніторування дозволяє контролювати ефективність терапії ІХС на підставі динаміки ЕКГ-показників. Як правило, враховують їх статистично достовірні відмінності.

Особливості інтерпретації змін ЕКГ, зареєстрованих при проведенні холтерівського моніторування

При клінічній інтерпретації змін сегмента *ST*, зареєстрованих під час холтерівського моніторування, необхідно враховувати їх неспецифічний характер. Зокрема, зміщення сегмента *ST* нижче ізолінії можливе при гіпервентиляції, гіпертрофії шлуночків серця, пролапсі мітрального клапана, вегетативній дисфункції, блокадах ніжок пучка Гіса, WPW-синдромі, порушеннях електролітного і гормонального балансу. Динаміка кінцевої частини шлуночкового комплексу на ЕКГ може бути зумовлена різними захворюваннями серцево-судинної системи, включаючи АГ, міокардит і перикардит, СН, кардіоміопатії. За результатами холтерівського моніторування діагностично значиму депресію сегмента *ST* визначали у 1–50% осіб без кардіологічної патології. У практично здорових осіб, які обстежувалися, зміни *ST–T* залежать від багатьох факторів, серед яких найбільш значимими є: вплив на позицію серця зміни положення тіла, психоемоційний статус, ваготонія, тютюнопаління.

Змінювати графік кінцевої частини шлуночкового комплексу на ЕКГ можуть деякі лікарські

засоби: серцеві глікозиди, блокатори β-адренорецепторів, антиаритмічні препарати, трициклічні антидепресанти, деякі цитостатики. Косовисхідна депресія сегмента *ST* характерна при тахікардії. Виражена брадикардія може супроводжуватися деяким підйомом сегмента *ST* над ізолінією. Крім того, встановлено, що зміщення сегмента *ST* залежать від циркадних змін тонуса вегетативної нервової системи протягом доби. Так, вранці та вдень за рахунок природного підвищення симпатичного впливу сегмент *ST* може мати вигляд косовисхідної депресії зі зміщенням точки J. У нічний час реєструють сідлоподібний підйом сегмента *ST* як результат вагусного впливу. Циркадні зміни сегмента *ST* можуть поєднуватися зі змінами агрегаційних властивостей крові та варіабельністю судинного тонусу.

Аналіз змін зубця Т при оцінці результатів холтерівського моніторування

Аналіз змін зубця *Т* при холтерівському моніторуванні має менше значення, ніж сегмента *ST*. Його зміни носять неспецифічний характер, значно варіюють і часто пов'язані з позиційними змінами серця, що підтверджують результати функціональних проб. Тому оцінка динаміки зубця *Т* може бути використана лише як додатковий показник у разі безсимптомних змін або як ЕКГ-характеристики ангінозного синдрому.

Зв'язок змін інтервалу ST–T з болем

Як правило, больовий синдром розвивається через деякий час після появи змін на ЕКГ. У деяких випадках стенокардія може виникнути одночасно зі змінами на ЕКГ або навіть передувати їм. Біль зазвичай проходить швидше, ніж зникають зміни сегмента *ST* на ЕКГ, хоча бувають винятки, які варто враховувати при аналізі та інтерпретації результатів холтерівського моніторування.

«Німа» ішемія міокарда

Доведено, що «німа» ішемія міокарда — самостійний прогностично несприятливий фактор, пов'язаний зі збільшенням кількості коронарних ускладнень і підвищенням частоти випадків серцевої смерті. Існує досить високий ступінь кореляції між кількісними показниками холтерівського моніторування і тяжкістю ураження коронарного русла. Результати холтерівського моніторування істотно доповнюють результати навантажувальних тестів при оцінці сумарного ризику. Загальновизнано, що динаміка ЕКГ-показників, що характеризують безбольову ішемію, відображає ефективність терапії ІХС.

ЕКГ-критерії для безбольової ішемії міокарда не відрізняються від загальноприйнятих і відповідають формулі 1×1×1. Певні питання виникають при визначенні за даними ЕКГ початку і закінчення ішемічного епізоду. Багато дослідників визначають тривалість депресії як загальний час від її початку до момента повернення до ізоелектричної лінії. Методично більш виправдано початком епізоду вважати депресію, що досягає 1 мм, а його закінченням — зменшення депресії до рівня <1 мм.

Незважаючи на тривалий період використання холтерівського моніторування ЕКГ для діагностики ІХС у клінічній практиці, питання щодо надійності визначення «німої» ішемії за депресією сегмента *ST* залишається актуальним. Разом з тим, необхідно відзначити, що вірогідність результатів холтерівського моніторування залежить і від методології проведення дослідження. Адекватний підбір хворих, врахування показань до проведення холтерівського моніторування, які відповідають реальним можливостям методу, кваліфікована інтерпретація отриманих даних значною мірою підвищують вірогідність результатів дослідження. Аналіз результатів холтерівського моніторування з урахуванням даних інших клінічних та інструментальних методів дослідження також сприяє підвищенню його інформативності. Перш за все це стосується результатів навантажувальних проб. Численні спостереження свідчать про високий ступінь відповідності результатів холтерівського моніторування і навантажувальних проб.

Елевація сегмента ST

При проведенні холтерівського моніторування як прояв ішемії можна розглядати дугоподібну елевацію сегмента *ST* у хворих з гострим ІМ. Діагностичні складнощі можливі за наявності хронічної аневризми серця, коли зміщення сегмента *ST* носить постійний характер — «застигла крива». Тривала дугоподібна чи сідлоподібна елевація сегмента *ST* можлива при перикардиті. Як правило, вона поєднується з наявністю негативного зубця *Т*. Іноді, за наявності плевроперикардіальних зрощень, елевація сегмента *ST* може бути транзиторного характеру і з'являтися при певному положенні тіла, наприклад у положенні лежачи на правому боці. Для оцінки зміщення точки J використовують описані раніше критерії. Сідлоподібна елевація сегмента *ST* характерна також для синдрому ранньої реполяризації та особливої форми стенокардії — вазоспастичної стенокардії Принцметала. У першому випадку форма сідлоподібної елевації має циркадний характер, більше виражена у нічні години під час сну. Дуже часто цю елевацію сегмента *ST* приймають за прояв спастичної реакції коронарних судин. При проведенні диференційної діагностики слід пам'ятати, що напад стенокардії Принцметала — явище короткочасне, минуче через кілька хвилин,

часто супроводжується шлуночковими порушеннями ритму, у деяких випадках тахікардією. Для синдрому ранньої реполяризації та вагусних змін сегмента *ST* характерна значна тривалість (протягом декількох годин), причому останні з'являються під час сну, супроводжують весь період сну і нормалізуються чи мають тенденцію до зниження сегмента під час пробудження. Крім того, при вагусних реакціях відзначають знижену ЧСС.

Нестабільна стенокардія

Незалежно від наявності чи відсутності больового синдрому кількість епізодів ішемії, які реєструються під час холтерівського моніторування, може виявитися вирішальною для визначення прогнозу при нестабільній стенокардії.

Депресія сегмента ST і аритмії

Депресія сегмента *ST* на ЕКГ може з'являтися у зв'язку з порушеннями ритму: до, після чи під час аритмічних подій. Найчастіше депресію сегмента *ST* реєструють у зв'язку з пароксизмами будь-якої тахікардії. Морфологічні характеристики сегмента *ST* (як правило, косовисхідна депресія), а також тимчасовий зв'язок з аритмією дозволяють досить легко диференціювати ритмозалежні зміни ЕКГ.

Помилки в автоматичному вимірі зміщень сегмента ST

Наведені раніше критерії ішемії міокарда визначені для візуальної оцінки ЕКГ. Проте при автоматичному аналізі ЕКГ під час холтерівського моніторування помилки при вимірі зміщень сегмента *ST* неминучі. Тому для підвищення якості діагностики ішемії міокарда за результатами холтерівського моніторування необхідно проводити обов'язковий візуальний контроль ЕКГ-змін, у тому числі при використанні апаратів з автоматичним аналізом запису. Найбільш часті помилки пов'язані з поганою якістю запису. Ці помилки виникають як при автоматичному комп'ютерному, так і при візуальному аналізі ЕКГ. Їх відзначають, зокрема, у тих випадках, коли кожен наступний комплекс записується на новому рівні і вся ЕКГ має вид хвилеподібної кривої. При цьому немає чіткого зв'язку з диханням. Такі помилки виникають при виконанні фізичного навантаження під час холтерівського моніторування. ЕКГ низької якості, з великою кількістю додаткових осциляцій і артефактів часто реєструють при відриві електрода чи користуванні радіотелефоном.

Візуалізуючі методи діагностики ІХС і оцінки ризику

Ехокардіографія (ехоКГ)

ЕхоКГ має певну цінність при діагностиці ІХС. Її проведення доцільно проводити при підозрі на ураження клапанів або ГКМП, які можуть викликати симптоми, подібні до ІХС, а також для визначення функції ЛШ. ЕхоКГ-дослідження може виявити наслідки ІХС у пацієнтів з хронічною ІХС, такі як порушення регіональної скоротності, мітральна регургітація. У більшості випадків ехоКГ не є необхідним дослідженням для встановлення діагнозу ІХС. Також немає необхідності у проведенні повторних ехоКГ-досліджень у пацієнтів із стенокардією за відсутності ускладнень чи змін клінічного стану.

Рекомендації з проведення ехоКГ *для виявлення причини болю у грудній клітці у пацієнтів з підозрюваною стенокардією напруження*

Клас I

1. Пацієнти з систолічним шумом при підозрі на аортальний стеноз або ГКМП.

2. Оцінка вираженості ішемії (наприклад сегментарні порушення скоротності ЛШ), якщо ехоКГ може бути проведена під час больового нападу або протягом 30 хв після його припинення.

3. Пацієнти з ознаками СН.

4. Пацієнти з раніше перенесеним ІМ.

5. Пацієнти з повною блокадою лівої ніжки пучка Гіса, патологічним зубцем *Q*, іншими значними змінами ЕКГ, включаючи ознаки ГЛШ.

Клас IIb

Пацієнти з характерним клацанням або шумом з метою діагностики пролапса мітрального клапана.

Клас III

Пацієнти з нормальною ЕКГ, без ІМ в анамнезі і без ознак або симптомів СН, хвороб клапанів серця, ГКМП.

Трансторакальна ехоКГ і допплєрівська ехоКГ мають діагностичну цінність за наявності шуму чи інших ознак аортального стенозу або ГКМП, що супроводжують ІХС. Дані допплєрівського ехоКГ-дослідження зазвичай надають точну кількісну інформацію про наявність і ступінь супутніх уражень. Наприклад, якщо йдеться про гіпертрофію міокарда, можна визначити, чи є вона концентричною чи асиметричною, гіпертрофією міжшлуночкової перегородки, верхівки ЛШ або вільної стінки. Можна визначити величину аортального клапанного чи підклапанного градієнта, а також функцію ЛШ в цілому.

ЕхоКГ може допомогти при встановленні або виключенні діагнозу пролапса мітрального клапана, а також визначитись щодо необхідності лікування.

Визначення систолічної та діастолічної функції ЛШ

Хронічна ІХС (супроводжується вона стенокардією чи ні) може призвести до погіршення систолічної функції ЛШ. Оцінка ступеня порушення регіональної чи загальної скоротності є важливим моментом для подальшого вибору медикаментоз-

ного чи хірургічного лікування. Рутинне визначення параметрів функції ЛШ в цілому, наприклад ФВ ЛШ, не є необхідним для діагностики стабільної стенокардії. Наприклад, пацієнтам із підозрюваною стенокардією і нормальною ЕКГ, без ІМ в анамнезі та симптомів СН ехоКГ і радіонуклідне дослідження не показані. У багатьох дослідженнях виявлено взаємозв'язок ІХС з наявністю діастолічної дисфункції ЛШ. У пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження без ознак СН на ехоКГ у стані спокою можна виявити діастолічну дисфункцію. Нові можливості допплєрографічного дослідження значно підвищили ймовірність виявлення діастолічної дисфункції, проте її клінічне значення для прогнозу і лікування поки не визначені.

Сегментарні порушення скоротності ЛШ. ЕхоКГ-даними, що допомогають у діагностиці хронічної ІХС, можуть бути регіональні порушення скоротності, наприклад гіпокінез (знижена скоротність), акінез (відсутність скоротності) та дискінез (парадоксальний рух стінок). Слід з особливою увагою ставитися до виявлених порушень руху міжшлуночкової перегородки, оскільки причиною цього може бути не лише хронічна ІХС, але й такі стани, як блокада лівої ніжки пучка Гіса, наявність внутрішньошлуночкових водіїв ритму, перевантаження правих відділів обсягом і раніше перенесене оперативне втручання на серці.

Ступінь регіональної дисфункції ЛШ може бути описаний для кожного сегмента окремо (гіпокінез, акінез, дискінез) або з використанням спеціальних методів розрахунку, які відображають скоротність в цілому, а також окремих сегментів. Порушення сегментарної скоротності, які часто виявляють у пацієнтів з раніше перенесеним ІМ, добре корелюють з локалізацією ураження коронарних артерій або ІМ. Патологічна сегментарна скоротність можлива у пацієнтів з минущою ішемією міокарда, хронічною гіпоперфузією (гібернований міокард) або рубцевими змінами міокарда, а також при міокардиті чи інших станах, не пов'язаних з оклюзією коронарних артерій. Якщо при використанні стандартного трансторакального дослідження візуалізація ендокарда ЛШ виявляється недостатньою, рекомендується застосування режиму другої гармоніки ехоКГ-дослідження з контрастуванням.

У пацієнтів зі стабільною стенокардією без попереднього ІМ при проведенні ехоКГ-дослідження у стані спокою при відсутності ішемії скоротність стінок ЛШ зазвичай нормальна. Порушення сегментарної скоротності, виявлені при проведенні ехоКГ під час ішемії чи протягом 30 хв після неї у пацієнтів без діагностованої ІХС, підвищують імовірність наявності у них клінічно значимої ІХС.

Згідно з наявною інформацією позитивна прогностична точність таких даних для гострої ішемії чи ІМ становила близько 50%. Відсутність порушень регіональної скоротності характерна для групи пацієнтів із низьким ризиком розвитку гострого ІМ, з негативною прогностичною точністю приблизно 95%.

Ішемічна мітральна регургітація. ІХС може ускладнитися іншими структурними та функціональними змінами. Отже, можлива поява мітральної регургітації, причиною якої можуть стати глобальна систолічна дисфункція ЛШ, локальна дисфункція папілярних м'язів, склероз та вкорочення субмітральних хорд, розрив папілярного м'яза та інші причини. Наявність, вираженість і механізми розвитку мітральної регургітації, а також можливість її хірургічного лікування можуть бути досить точно визначені за допомогою трансторакальної допплєрівської ехоКГ.

Неінвазивні методи визначення анатомії коронарних артерій та виявлення їх кальцинозу

Комп'ютерна томографія (КТ)

Удосконалення техніки протягом останніх років дозволило розширити застосування КТ, яке було обмежене у зв'язку з низькою розрізняльною здатністю і артефактами при реєстрації зображення. Також з'явилося нове програмне забезпечення для аналізу та інтерпретації отриманих зображень, що полегшило та уніфікувало метод. Існують два методи КТ — надшвидкісна (електронно-променева) КТ і мультиспіральна (багатошарова) КТ. Застосування обох методів КТ вірогідно підтвердило можливості оцінки ступеня і протяжності коронарної кальцифікації. Найчастіше використовують шкалу Агатстона для кількісної оцінки кальцифікації коронарних артерій, що ґрунтується на площі та щільності кальцифікованих бляшок і потребує спеціального програмного забезпечення. Чутливість КТ для діагностики ІХС становить 85–100%, а специфічність — лише 41–76%; позитивне прогностичне значення коливається в межах 55–84%, а негативне — 84–100%.

Кальцій депонується в атеросклеротичних бляшках, в тому числі розташованих і в коронарних артеріях. Коронарна кальцифікація збільшується з віком. Для полегшення інтерпретації кількості кальцію в артеріях існують спеціальні номограми з урахуванням віку і статі. Розмір зони коронарної кальцифікації більш корелює із загальною кількістю бляшок, ніж зі ступенем стенозування чи локалізацією стенозів. Проте у декількох дослідженнях виявлені помітні відмінності при повторних вимірах рівня кальцифікації коронарних судин методом КТ. Таким чином, виявлення кальцинозу коронарних артерій може бути корисним для визначення пацієнтів з більш високим ризиком розвитку коронар-

ної хвороби серця, але не може бути рекомендоване як метод рутинної діагностики ІХС. Використання серійних КТ у окремих пацієнтів для визначення та подальшого аналізу регресії чи прогресії кальцифікації залишається проблематичним.

Якість зображення при КТ може бути значно поліпшена при використанні внутрішньовенних контрастних агентів. При цьому КТ виявилася найбільш перспективним неінвазивним методом візуалізації коронарних артерій з відмінними здатностями для виявлення і характеристики атеросклеротичних бляшок. Так, чутливість і специфічність КТ-ангіографії для виявлення ІХС становлять 95 і 98% відповідно при використанні 16-шарового сканера. Результати дослідження з використанням 64-шарових сканерів свідчать, що чутливість становить 90–94%, специфічність — 95–97%, а негативне прогностичне значення — 93–99%.

Рекомендації щодо використання КТ з контрастуванням у пацієнтів зі стабільною стенокардією

Клас IIb

1. Пацієнти з низькою передтестовою імовірністю захворювання, з неінформативними результатами ЕКГ або візуалізуючих стрес-тестів.

На сьогодні, незважаючи на високу діагностичну цінність методу КТ, її прогностичне значення і місце серед інших методів дослідження при ІХС повністю не визначене. Найбільш доцільне її використання у пацієнтів з низькою передтестовою імовірністю захворювання (<10%), із сумнівними результатами функціональних тестів — ЕКГ-проб з фізичним навантаженням або візуалізуючих стресових тестів.

МРТ з контрастуванням коронарних артерій

Як і у разі з КТ, використання МРТ знайшло застосування при додатковому внутрішньовенному введенні контрастних засобів. На сьогодні МРТ — предмет наукового вивчення і не рекомендується для рутинного використання в клініці з метою діагностики ІХС.

Візуалізуючі стресові методи

Рекомендації щодо проведення візуалізуючих стресових досліджень як первинного діагностичного тесту у пацієнтів із хронічною стабільною стенокардією, здатних виконувати фізичне навантаження

Клас I

1. Навантажувальне візуалізуюче дослідження перфузії міокарда чи навантажувальне ехоКГ-дослідження у пацієнтів із середньою передтестовою імовірністю ІХС та однією з нижченаведених змін на ЕКГ:

а) преекзитація (WPW-синдром);

б) депресія сегмента *ST* у спокої >1 мм.

2. Навантажувальне візуалізуюче дослідження перфузії міокарда чи навантажувальне ехоКГ-дослідження у пацієнтів із раніше проведеним реваскуляризуючим втручанням (ПКВ або АКШ).

3. Візуалізуюче дослідження перфузії міокарда з використанням аденозину чи дипіридамолу у пацієнтів із середньою передтестовою імовірністю ІХС та однією з нижченаведених змін на ЕКГ:

а) електростимульований шлуночковий ритм;

б) блокада лівої ніжки пучка Гіса.

Клас IIb

1. Навантажувальне візуалізуюче дослідження перфузії міокарда чи навантажувальне ехоКГ-дослідження у пацієнтів із низькою чи високою імовірністю розвитку ІХС та однією із нижченаведених змін на ЕКГ:

а) преекзитація (WPW-синдром);

б) депресія сегмента *ST* у спокої >1 мм.

2. Візуалізуючі дослідження перфузії міокарда із застосуванням аденозину чи дипіридамолу у пацієнтів із низькою чи високою передтестовою імовірністю розвитку ІХС та однією із нижченаведених змін на ЕКГ:

а) електростимульований шлуночковий ритм;

б) блокада лівої ніжки пучка Гіса.

3. Навантажувальне візуалізуюче дослідження перфузії міокарда чи навантажувальне ехоКГ-дослідження пацієнтів із середньою передтестовою імовірністю розвитку ІХС та одним із нижченаведених станів:

а) застосування дигоксину з депресією сегмента *ST* <1 мм на вихідній ЕКГ;

б) ГЛШ з депресією сегмента *ST* <1 мм на вихідній ЕКГ.

4. Навантажувальне візуалізуюче дослідження перфузії міокарда, навантажувальне ехоКГ-дослідження, візуалізуюче дослідження перфузії міокарда із застосуванням аденозину чи дипіридамолу або ехоКГ з добутаміном як первинне стресове дослідження у пацієнтів, які приймають дигоксин, з нормальною ЕКГ у спокої.

5. ЕхоКГ з навантаженням або введенням добутаміну у пацієнтів із блокадою лівої ніжки пучка Гіса.

Рекомендації щодо проведення візуалізуючих стресових досліджень як первинного діагностичного тесту у пацієнтів із хронічною стабільною стенокардією, не здатних виконувати фізичне навантаження

Клас I

1. Візуалізуюче дослідження перфузії міокарда з використанням аденозину чи дипіридамолу, або ехоКГ із введенням добутаміну у пацієнтів із середньою передтестовою імовірністю ІХС.

2. Візуалізуюче дослідження перфузії міокарда з використанням аденозину чи дипіридамолу, або ехоКГ із введенням добутаміну у пацієнтів

із раніше перенесеним реваскуляризуючим втручанням (ПКВ чи АКШ).

Клас IIb

1. Візуалізуюче дослідження перфузії міокарда із застосуванням аденозину чи дипіридамолу, або ехоКГ із введенням добутаміну у пацієнтів із високою чи низькою передтестовою імовірністю розвитку ІХС та відсутністю електростимульованого шлуночкового ритму або блокади лівої ніжки пучка Гіса.

2. Візуалізуюче дослідження перфузії міокарда із застосуванням аденозину чи дипіридамолу у пацієнтів із високою або низькою передтестовою імовірністю розвитку ІХС та однією з нижченаведених змін на вихідній ЕКГ:

а) електростимульований шлуночковий ритм;

б) блокада лівої ніжки пучка Гіса.

3. ЕхоКГ із введенням добутаміну у пацієнтів із блокадою лівої ніжки пучка Гіса.

Коли необхідне проведення візуалізуючого стресового дослідження

Пацієнтами, яким слід проводити в першу чергу кардіологічні стресові дослідження з візуалізацією, а не ЕКГ з навантаженням, можуть бути:

1) особи з повною блокадою лівої ніжки пучка Гіса, електростимульованим шлуночковим ритмом, синдромом преекзитації (WPW-синдром) та іншими подібними порушеннями провідності на ЕКГ;

2) пацієнти з депресією сегмента *ST* у спокої >1 мм, включаючи осіб із ГЛШ або тих, хто приймає серцеві глікозиди;

3) пацієнти, які не можуть виконати фізичне навантаження, необхідне для одержання значимого результату при рутинній навантажувальній ЕКГ-пробі;

4) пацієнти із стенокардією та раніше проведеною реваскуляризацією, для яких важливе значення має виявлення локалізації та вираженості ішемії, а також визначення життєздатності міокарда.

Для індукування стресу можуть бути використані такі методи:

1) фізичне навантаження (тредміл, ВЕМ у вертикальному чи горизонтальному положенні);

2) фармакологічні проби (з використанням добутаміну чи вазодилататорів).

Якщо пацієнт здатний виконати фізичне навантаження, достатнє для досягнення серцево-судинного стресу (6–12 хв), навантажувальні стресові тести (в основному на тредмілі), мають перевагу перед фармакологічними стресовими тестами. Проте, якщо пацієнт не може виконати необхідне фізичне навантаження або існують інші причини (наприклад необхідність оцінити життєздатність міокарда), більш прийнятним може стати фармакологічна проба. Найчастіше для заміни фізичного навантаження використовують фармакологічні проби з трьома речовинами: дипіридамолом, аденозину фосфатом і добутаміном.

Вазодилататори дипіридамол і аденозину фосфат частіше застосовують при дослідженні перфузії міокарда за допомогою сцинтиграфії, а добутамін як інотропний (і хронотропний) засіб одержав більше поширення при проведенні ехоКГ-дослідження.

Дипіридамол викликає вазодилатацію коронарних судин опосередковано — шляхом інгібування споживання клітинами аденозину, підвищуючи у такий спосіб його рівень у крові й тканинах; останній має коронародилатуючу дію і значно підвищує коронарний кровоток. Посилення кровотоку, викликане дипіридамолом або аденозином, менш виражене у стенозованих артеріях, що визначається при дослідженні перфузії міокарда. Дипіридамол та аденозину фосфат викликають ішемію міокарда внаслідок синдрому «коронарного обкрадання».

Дипіридамол та аденозину фосфат відносно безпечні й добре переносяться, незважаючи на часто виникаючі незначні побічні ефекти. Найбільш характерні побічні ефекти, пов'язані з інфузією дипіридамолу, включають: головний біль (5–23%), запаморочення (5–21%), нудоту (8–12%), гіперемію шкіри (3%) й аритмії (<2%). При введенні аденозину фосфату зареєстровані такі побічні ефекти: біль у грудній клітці (57%), головний біль (35%), гіперемія (25%), диспное (15%), AV-блокада I ступеня (18%). Серйозні побічні ефекти розвиваються рідко, проте при застосуванні як аденозину фосфату, так і дипіридамолу можливий розвиток вираженого бронхоспазму у пацієнтів із БА чи ХОХЛ. Тому застосування зазначених препаратів у цих пацієнтів потребує особливої обережності. Побічні ефекти дипіридамолу й аденозину можуть бути усунуті шляхом застосування їх фармакологічного антагоніста — теофіліну.

Добутамін у високих дозах (20–40 мкг/кг/хв) за рахунок підвищення ЧСС, САТ, посилення скоротності міокарда і збільшення потреби міокарда в кисні може провокувати ішемію. Підвищення кровотоку при цьому в 2–3 рази менше виражене, ніж при застосуванні аденозину фосфату або дипіридамолу, проте також достатнє для визначення гетерогенності перфузії методом радіонуклідної візуалізації. Хоча при інфузії добутаміну часто відзначають побічні ефекти, проба є відносно безпечною, навіть при проведенні у осіб похилого віку. Найбільш частими некардіальними ускладненнями (які відзначали у 20% випадків) у дослідженні за участю 1118 пацієнтів були: нудота (8%), тривожність (6%), головний біль (4%) і тремор (4%). Виявляли також розвиток аритмій серця — шлуночкових (15%) і суправентрикулярних

екстрасистол і нестійкої шлуночкової тахікардії (3–4%). Атиповий біль у грудній клітці зареєстрували приблизно у 20% обстежених.

Фактори, що знижують точність неінвазивних методів дослідження

Як відзначено для навантажувальної ЕКГ-проби, на результати проведення дослідження може вплинути передтестова імовірність ІХС. Позитивне прогностичне значення тесту знижується разом зі зниженням поширеності захворювання в популяції, тоді як негативна прогностична цінність підвищується. Візуалізуючі стресові дослідження не слід використовувати як рутинний метод діагностики у пацієнтів із низькою чи високою імовірністю наявності ІХС. Хоча ці дослідження мають меншу цінність при високій передтестовій імовірності захворювання, вони можуть бути корисні для визначення ступеня ризику і прогнозу у цих пацієнтів.

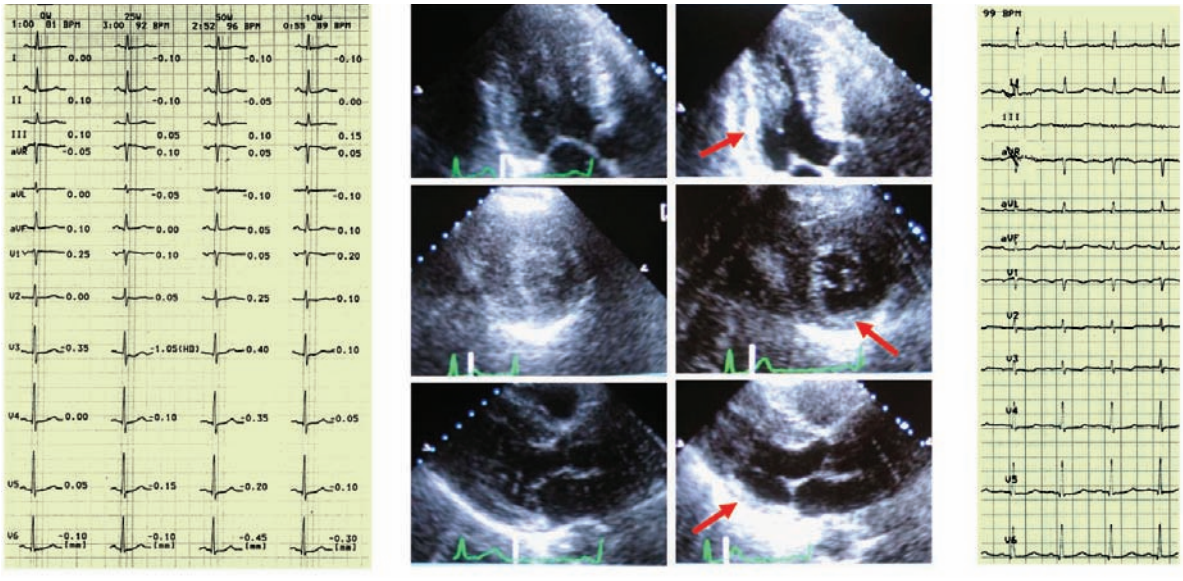
Так само, як і для ЕКГ з навантаженням, на чутливість, специфічність і прогностичну цінність візуалізуючого дослідження перфузії міокарда і стресової ехоКГ можуть впливати різні фактори. Ефект післятестової систематичної помилки виявився подібним для візуалізуючого дослідження перфузії міокарда і стресової ехоКГ. Корекція цієї помилки призводить до зниження чутливості та підвищення специфічності обох методів. Внаслідок змін чутливості та специфічності у пацієнтів із середньою передтестовою імовірністю ІХС корекція верифікаційної помилки зазвичай поліпшує діагностичну цінність позитивних результатів тесту і знижує негативних.

1. Стресова ехоКГ

Метод стресової ехоКГ ґрунтується на оцінці змін сегментарної скоротності ЛШ при впливі стресорного агента порівняно з вихідними даними. Підтвердженням наявності ішемії міокарда під час проведення стрес-ехоКГ є розвиток нових або збільшення наявних порушень скоротності в 1 сегменті, а також відсутність поліпшення скоротності у відповідь на стресорний агент.

Поява цифрових методів обробки зображення та збереження інформації дозволяє оцінювати стан ЛШ на різних стадіях стресового дослідження, що значно підвищує ефективність і точність інтерпретації результатів стресової ехоКГ.

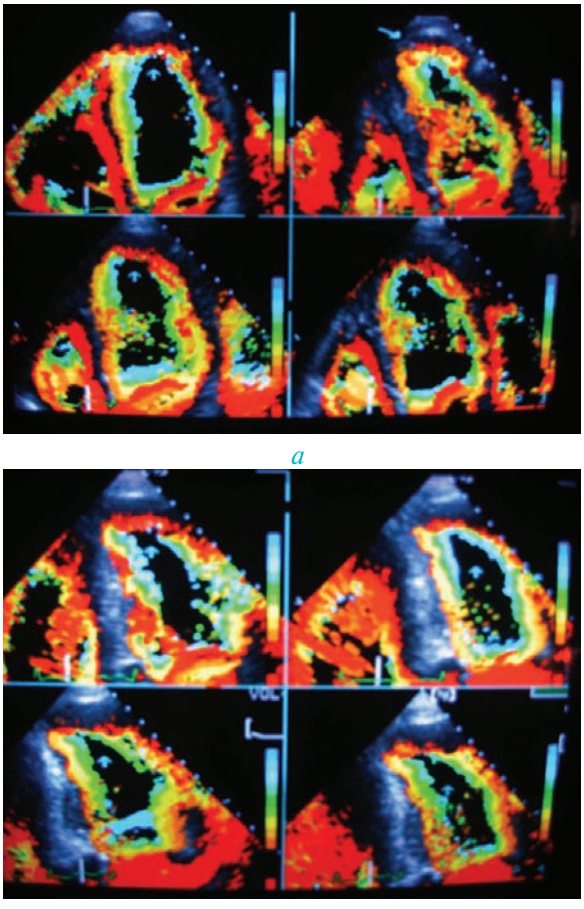
Чутливість і специфічність стресової ехоКГ у діагностиці ІХС перебувають приблизно на одному рівні з цими показниками для інших стресових методів візуалізації міокарда. У численних дослідженнях чутливість відзначали в межах 70–97%, з усередненими показниками чутливості для навантажувальної ехоКГ близько 80–85% і для стресової ехоКГ з добутаміном — 82%. Як і очікувалося, чутливість навантажувальної ехоКГ при багатосудинному ураженні була вищою (73–100%, в середньому — 87%), ніж при односудинному (63–93%, в середньому — 78%). У цих же дослідженнях специфічність становила 84–86% для ехоКГ з фізичним навантаженням і 62–100% для ехоКГ з добутаміном (рис. 3.5).



а *б*

Рис. 3.5. *Приклад псевдонегативної ВЕМ-проби (а) та позитивної стрес-ехоКГ з добутаміном (б) у одного й того ж пацієнта: а) ВЕМ. ЧСС=96 (57% максимальної). Задишка, втомленість. ЕКГ без патологічної динаміки; б) стрес-ехоКГ з добутаміном (20 мкг/кг/хв). ЧСС=99 (58% максимальної). Дискомфорт у грудній клітці. ЕКГ без динаміки. Гіпокінез задньої та нижньої стінки ЛШ (позначено стрілками) — ішемічна відповідь*

Найчастіше для навантажувальної стресової ехоКГ використовують ВЕМ з напівлежачим положенням пацієнта, а зображення реєструють по можливості наприкінці кожного ступеня навантаження і на піку навантаження. Обмеженням методу є низька якість ехоКГ-зображень у зв'язку з гіпервентиляцією. Для поліпшення візуалізації можливе застосування методу колірного картування ендокарда — колорокінезу (рис. 3.6).



а

б

Рис. 3.6. *Стрес-ехоКГ з добутаміном із застосуванням колорокінезу. Приклад двофазної відповіді: а) верхівкова чотирикамерна позиція ЛШ; б) верхівкова двокамерна позиція ЛШ. Використовується цифрова обробка зображення — колорокінез. Стрілками позначено зони (а — верхівковий сегмент бокової стінки ЛШ, б — верхівковий сегмент передньої стінки ЛШ) із двофазною відповіддю на введення добутаміну. Всі зображення отримано в кінці систоли ЛШ*

Оптимальний препарат для проведення фармакологічної стресової ехоКГ — добутамін. Стресова ехоКГ з добутаміном має більшу чутливість для визначення стенозів коронарних артерій, ніж при застосуванні вазодилататорів (дипіридамолу чи аденозину). У нещодавно опублікованому огляді 36 досліджень чутливість і специфічність стресової ехоКГ з добутаміном для діагностики ІХС в середньому становили 82% (86% для багатосудинних уражень).

2. Радіонуклідне дослідження

У 1995 р. ACC/AHA опубліковано детальний огляд щодо використання радіонуклідної візуалізації для діагностики ІХС і локалізації уражень міокарда. Найбільше поширення у пацієнтів з підозрюваною ІХС з метою візуалізації міокардіальної перфузії одержало використання радіоізотопу ^{201}Tl, проте показано, що нові ізотопи — ^{99m}Tc-сестамібі і ^{99m}Tc-тетрофосмін — мають подібну діагностичну точність. Таким чином, у більшості випадків можуть бути з однаковим ступенем діагностичної цінності використані всі три ізотопи — ^{201}Tl, ^{99m}Tc-сестамібі і ^{99m}Tc-тетрофосмін.

Для візуалізації перфузії міокарда може бути використана як площинна перфузійна сцинтиграфія, так і ОФЕКТ з візуальним аналізом або використанням технічних кількісних розрахунків.

Обчислення (наприклад зроблені з використанням горизонтальних або периферичних контурів) можуть поліпшити чутливість тесту, особливо у пацієнтів з односудинним ураженням. Для площинної сцинтиграфії з ^{201}Tl опубліковані середні значення чутливості й специфічності перебували в межах 83 і 88% відповідно при візуальному аналізі, а при кількісному аналізі — 90 і 80% відповідно. ОФЕКТ з ^{201}Tl загалом більш чутлива, ніж площинна візуалізація для діагностики ІХС, локалізації ділянок міокарда з гіпоперфузією, визначення стенозів передньої міжшлуночкової гілки та гілки лівої коронарної артерії, що обгинає, а також з вищою імовірністю виявляє наявність багатосудинних уражень при ІХС. Усереднені показники чутливості й специфічності навантажувальної ОФЕКТ з ^{201}Tl перебували в межах 89 і 76% відповідно при якісному аналізі, а при кількісному — 90 і 70% відповідно.

Деяка недостатність рівнів чутливості й специфічності частково може бути зумовлена тим, що виявлений ангіографічно ступінь стенозу не завжди точно корелює з вираженістю функціональних змін. Менше, ніж очікувалося, специфічність ОФЕКТ, порівняно з площинним дослідженням, пов'язана, імовірно, з післятестовою систематичною помилкою. Крім того, безсумнівно, відіграє роль у зниженні специфічності ОФЕКТ порівняно з площинною візуалізацією відбір пацієнтів, а також такі фактори, як фотонна атенуація та артефакти, що виникають при томографічній реконструкції зображення.

Після впровадження дипіридамол-індукованої вазодилатації для дослідження міокардіальної перфузії з ^{201}Tl ця фармакологічна проба стала одним із важливих методів неінвазивної діагностики ІХС. Площинна сцинтиграфія з дипіридамолом має високу чутливість (90%) і досить високу специфічність (близько 70%) у діагностиці ІХС. Дипіридамолова ОФЕКТ з ^{210}Tl або ^{99m}Tc-сестамібі виявилася настільки ж точною, як і площинна візуалізація. Результати дослідження перфузії міокарда з використанням аденозину подібні до результатів, отриманих при візуалізації на фоні введення дипіридамолу чи при фізичному навантаженні. Застосування добутаміну для візуалізації перфузії міокарда має значні обмеження порівняно з вазодилататорами (дипіридамол або аденозин) у зв'язку з менш вираженим підвищенням коронарного кровотоку, проте інформативне у пацієнтів із наявністю протипоказань до призначення дипіридамолу або аденозину фосфату.

Особливості при проведенні стресових методів візуалізації

Супутнє застосування лікарських препаратів. Чутливість ехоКГ-дослідження з фізичним навантаженням для діагностики ІХС знижується у пацієнтів, які приймають блокатори β-адренорецепторів. По можливості необхідно відмінити блокатори β-адренорецепторів за 48 год до планованого дослідження. Проте навіть у тому разі, якщо навантаження залишається на субмаксимальному рівні внаслідок застосування препаратів, візуалізуючі методи (сцинтиграфія чи ехоКГ) мають більшу специфічність, ніж ЕКГ-проба з фізичним навантаженням.

Блокада ніжки пучка Гіса

У багатьох дослідженнях при навантажувальних методах візуалізації відзначали підвищену поширеність порушення перфузії міокарда у пацієнтів із блокадою лівої ніжки пучка Гіса при відсутності ангіографічних ознак ІХС. Ці порушення найчастіше поширювалися на ділянку міжшлуночкової перегородки, могли бути стійкими або оборотними, але здебільшого були відсутні при проведенні фармакологічної стресової проби. Механізм розвитку цих змін повністю не вивчений. За даними декількох досліджень (що включали понад 200 пацієнтів) визначили, що вивчення перфузії з використанням фармакологічної вазодилатації — більш точний метод для виявлення ІХС у пацієнтів із блокадою лівої ніжки пучка Гіса і лише в одному невеликому дослідженні за участю 24 пацієнтів отримано дані про діагностичну недоцільність стресової ехоКГ при наявності блокади лівої ніжки пучка Гіса. Вважаємо, що дослідження скоротності міокарда методом ехоКГ із застосуванням дипіридамолу і аденозину рекомендовано таким пацієнтам. Блокада правої ніжки пучка Гіса чи блокада верхньої або нижньої гілки лівої ніжки пучка Гіса зазвичай не пов'язані з подібними змінами перфузії.

Проведення стресового дослідження у пацієнтів особливих груп (жінки, особи похилого віку, пацієнти з ожирінням, представники деяких професій). Навантажувальна ЕКГ-проба (на тредмілі) має недостатню діагностичну цінність у жінок, тому що у більшості з них більш низька передтестова імовірність розвитку ІХС, ніж у чоловіків. У цьому разі радіоізотопне дослідження міокардіальної перфузії чи ехоКГ можуть бути логічним доповненням до ЕКГ-проби з фізичним навантаженням на тредмілі. Проте чутливість радіоізотопного сканування з ізотопами талію у жінок може бути нижчою, ніж у чоловіків. На зображенні передньої стінки ЛШ у жінок часто виникають артефакти через молочну залозу, особливо при скануванні з ізотопом ^{201}Tl. Нещодавно проведені дослідження показали, що при використанні ізотопу ^{99m}Tc-сестамібі ці артефакти зменшувалися. В одному з останніх проспективних досліджень, що включало 115 жінок як з підозрюваною ІХС, так і з низькою її імовірністю, ОФЕКТ, проведені з ^{201}Tl і ^{99m}Tc-сестамібі, мали однакову чутливість (84,3 і 80,4% для ступеня коронарного стенозу >70%). Проте при використанні ізотопу ^{99m}Tc-сестамібі специфічність методу була вищою (84,4% порівняно з 67,2%) і підвищувалася до 92,2% з урахуванням результатів ЕКГ-дослідження. Як ЕКГ-проба з дозованим фізичним навантаженням, так і стресова ехоКГ не призводять до появи специфічних артефактів, пов'язаних з молочною залозою у жінок. ЕхоКГ-дослідження у осіб з ожирінням важко провести технічно, а отримане зображення часто буває низької якості. Неякісне зображення також нерідко буває у осіб з деформаціями грудної клітки або захворюваннями легень. Таким чином, на сьогодні недостатньо даних для рекомендацій щодо заміни стандартної ЕКГ-проби з фізичним навантаженням візуалізуючими стрес-методами для первинної діагностики ІХС у жінок.

Хоча деякі пацієнти похилого віку можуть адекватно виконати ЕКГ-пробу з дозованим фізичним навантаженням, найчастіше її проведення неможливе у зв'язку з фізичною неспроможністю цих хворих. Тому при проведенні дослідження у пацієнтів похилого віку більше прийнятні фармакологічні візуалізуючі методи.

Для пацієнтів з надмірною масою тіла також виникають труднощі у використанні ОФЕКТ, оскільки для проведення цього методу існують певні обмеження щодо маси тіла (зазвичай <135 кг). Цим хворим може бути проведена площинна сцинтиграфія. У осіб із надмірною масою тіла важко досягти оптимального зображення, особливо при використанні ізотопу ^{201}Tl, внаслідок значного зв'язування фотонів м'якими тканинами. Кращі результати можна одержати при проведенні сканування з ізотопом ^{99m}Tc-сестамібі, а також при використанні позитронної емісійної томографії.

Деяким групам осіб, чия професія пов'язана з суспільною безпекою (пілоти, водії, пожежники, працівники правоохоронних служб тощо), або спортсменам частіше, ніж іншим, проводять навантажувальне тестування для визначення толерантності до фізичного навантаження та імовірності наявності ІХС. Для пацієнтів цих груп із середньою та високою імовірністю ІХС призначати візуалізуючі дослідження на додаток до стандартної ЕКГ-проби з фізичним навантаженням необхідно ширше, ніж у середньостатистичного пацієнта. Деякі дослідники вважають первинним діагностичним стресовим дослідженням для цих груп пацієнтів стрес-ехоКГ або радіонуклідне дослідження (табл. 3.6 і 3.7).

Таблиця 3.6

Порівняльна оцінка стресової ехоКГ і стресового дослідження перфузії міокарда

Переваги стрес-ехоКГ	1. Вища специфічність 2. Ширші можливості визначення анатомії та функції серцевого м'яза 3. Більша зручність та ефективність проведення 4. Низька вартість
Переваги радіоізотопного стрес-дослідження міокардіальної перфузії	1. Кращі технічні можливості 2. Вища чутливість, особливо для односудинного ураження із залученням огинаючої гілки лівої коронарної артерії 3. Вища точність виявлення ішемії при патологічній скоротності декількох сегментів ЛШ у спокої 4. Більша кількість опублікованих даних, особливо щодо прогнозу

Інвазивна діагностика

1. Коронарна ангіографія

Коронарну ангіографію використовують як одну з методик обстеження, що допомагає встановити точний діагноз і вибрати оптимальне лікування. Неінвазивні дослідження можуть виявити наявність стенозуючого коронарного атеросклерозу з певною долею імовірності й використовуються для визначення необхідності проведення коронарної ангіографії та подальшої стратифікації ризику (табл. 3.8). Але вони можуть бути протипоказані при наявності певних супутніх захворювань або неможливості їх проведення. Неінвазивні методики також не дозволяють оцінити можливість реваскуляризації міокарда.

Таблиця 3.7

Порівняння діагностичної точності різних стресових методів для виявлення ІХС

Метод	Чутливість,%	Специфічність, %
Навантажувальна ЕКГ	68	77
Навантажувальна стрес-ехоКГ	80–85	80–86
Навантажувальне дослідження міокардіальної перфузії	85–90	70–75
Стрес-ехоКГ з добутаміном	40–100	62–100
Стрес-ехоКГ з вазодилататорами	56–92	87–100
Дослідження міокардіальної перфузії з вазодилататорами	83–94	64–90

Коронароангіографія для візуалізації коронарних артерій залишається найбільш точним діагностичним тестом для визначення клінічно значимого обструктивного коронарного атеросклерозу та менш поширених неатеросклеротичних причин хронічної стабільної стенокардії, таких як коронарний спазм, аномалії коронарних артерій, хвороба Кавасакі, первинна артеріальна дисекція, васкулопатія. Результати ранніх досліджень кореляції симптомів з ангіографічними даними свідчать, що у 26–65% пацієнтів із дискомфортом у грудній клітці, що не є класичною стенокардією, виявляли значні коронарні стенози як наслідок атеросклерозу. У багатьох пацієнтів із схожими симптомами, проте не типовими для хронічної стабільної стенокардії (з передтестовою імовірністю близько 50%), цінність неінвазивних діагностичних тестів (у зіставленні з іншими клінічними даними) може бути достатньою для встановлення правильного діагнозу і рішення про подальшу клінічну стратегію. Обов'язок лікаря — визначення імовірності того, що симптоми пацієнта пов'язані з ішемією міокарда. Всі рішення, пов'язані з вибором методів діагностики ІХС, мають враховувати бажання пацієнта і його супутні захворювання. Необхідно ще раз підкреслити значення анамнезу типової стенокардії у людей середнього і похилого віку, приблизно у 90% яких діагностують виражену коронарну хворобу, багатосудинні ураження. У половини жінок при клініці класичної стенокардії виявлене значне стенозування коронарних артерій.

Показання до проведення коронарної ангіографії

Діагностична коронарна ангіографія може бути призначена пацієнтам з больовими відчуттями у грудній клітці, можливо, пов'язаними з ішемією міокарда, коли неінвазивні методи дослідження протипоказані чи їх проведення небажане у зв'язку з будь-якими супутніми захворюваннями, інвалідністю чи іншими причинами. Так, коронарна ангіографія може бути рекомендована з мінімальним ризиком пацієнту з болем у грудній клітці, характерним для стенокардії та супутній ХОХЛ, який не зможе виконати навантаження у зв'язку із задишкою, дослідження з дипіридамолом чи аденозином може викликати бронхоспазм і необхідність введення теофіліну, а при стрес-ехоКГ у цього пацієнта буде отримане неякісне зображення у зв'язку з наявністю емфіземи легень.

Пацієнтам, у яких результати неінвазивних методів дослідження були сумнівними і не дали достатньої інформативності для встановлення правильного діагнозу, може бути призначене проведення коронарної ангіографії. Повторне проведення неінвазивних досліджень може бути рекомендоване особам з низькою імовірністю ІХС, у яких за результатами функціональної ЕКГ-проби з навантаженням на тредмілі ймовірність ІХС підвищилася до середньої. Коронароангіографія може бути найбільш оптимальним тестом для пацієнтів із високим ризиком після проведеної навантажувальної ЕКГ-проби на тредмілі.

Таблиця 3.8

Рекомендації щодо неінвазивного обстеження пацієнтів із стабільною стенокардією

Дослідження	Для діагностики		Для прогнозу	
	Клас	Рівень доказовості	Клас	Рівень доказовості
Лабораторні тести				
Рівень глюкози натще	I	B	I	B
Ліпідний профіль крові натще	I	B	I	B
Загальний аналіз крові, креатинін	I	C	I	B
СРБ, гомоцистеїн, ліпопротеїн (а), аполіпопротеїн А, аполіпопротеїн В	IIb	B	IIb	B
ЕКГ				
ЕКГ у спокої	I	C	I	B
ЕКГ під час епізоду стенокардії	I	B		
ЕКГ при наступних візитах	IIb	C	IIb	C
Рентгенографія органів грудної клітки				
Хронічна серцева недостатність чи дані аускультації серця	I	B	I	B
Підозра на захворювання легень	I	B		
ЕхоКГ				
Підозра на СН, дані аускультації, зміни на ЕКГ (наявність зубця *Q*, блокада ніжок пучка Гіса, значимі зміни сегмента *ST)*	I	B	I	B
Перенесений ІМ			I	B
АГ чи цукровий діабет	I	C	I	B/C
Пацієнти проміжного чи низького ризику без оцінки функції ЛШ			IIa	C
Проба з фізичним навантаженням				
Початкова оцінка, за винятком випадків, коли проба неінформативна	I	B	I	B
Пацієнти із діагностованою ІХС і значимими симптомами погіршення			I	B
Періодичний контроль стенокардії	IIb	C	IIb	C
Амбулаторне моніторування ЕКГ				
Підозра на аритмію	I	B	I	B
Підозра на вазоспастичну стенокардію	IIa	C		
Підозра на стенокардію при нормальній пробі з фізичним навантаженням	IIa	C		
Ідентифікація локалізації ішемії при плановій реваскуляризації	IIa	B		
Оцінка функціонального стану коронарної артерії зі стенозом середнього ступеня	IIa	C		
Фармакологічні стресові тести з візуалізацією				
Пацієнти, не здатні виконувати фізичне навантаження	I	B	I	B
Пацієнти з незакінченою пробою з фізичним навантаженням внаслідок низької толерантності	I	B	I	B
Оцінка життєздатності міокарда	IIa	B		
Інші показання як для проб з візуалізацією (перевагу надають фармакологічній пробі над пробою з навантаженням)	IIa	B	IIa	B
Неінвазивна КТ артеріографія				
Пацієнти з низькою імовірністю захворювання та незакінченим чи позитивним стресовим тестом	IIb	C		

Пацієнтам із симптомами, що вірогідно вказують на стабільну стенокардію, проте не є характерними для неї, коронарна ангіографія може бути призначена, якщо їх професійна чи інша діяльність може становити ризик для них самих або оточуючих (пілоти, пожежники, спортсмени). Деяким пацієнтам із типовими симптомами стабільної стенокардії чи нетиповим болем у грудній клітці, але високою клінічною імовірністю розвитку ІХС економічно виправдане проведення коронарної ангіографії без попереднього неінвазивного обстеження. Діагностика стенокардії у осіб з цукровим діабетом може бути ускладнена в результаті ослаблення вираженості симптомів ішемії міокарда внаслідок наявності сенсорної та автономної нейропатії, отже, частота призначення коронароангіографії у цих пацієнтів має бути вищою. Проведення коронарної ангіографії у пацієнтів з високою передтестовою імовірністю захворювання може мати значення як для визначення ступеня ризику, так і для встановлення діагнозу.

Ризик при проведенні діагностичної коронарної ангіографії незначно вищий у осіб похилого віку порівняно з молодшими пацієнтами; у багатьох кардіологічних центрах більшість пацієнтів, яким проводять це дослідження, старші 65 років.

Спазм коронарних артерій

Деякі дослідники пропонують для виявлення спазму коронарних артерій застосування неінвазивних провокаційних проб, хоча при цьому завжди є ризик розвитку необоротного коронароспазму. Тому проведення проб, що провокують коронароспазм в умовах катетеризації серця, рекомендовано у тих випадках, коли можливе інтракоронарне введення нітрогліцерину чи інших вазодилататорів, а також проведення інших інтенсивних терапевтичних заходів.

Аномалії коронарних артерій

Аномальне відгалуження чи локалізація артерії — нечаста причина стенокардії — найчастіше несподівана «знахідка» під час проведення коронароангіографії. Проте ця патологія може бути запідозрена у пацієнтів молодого віку із симптомами ішемії міокарда і розпізнана за допомогою неінвазивних візуалізуючих методів дослідження (наприклад трансезофагеальної ехоКГ, КТ, МРТ). Постійний шум при аускультації серця можливий при аномальному відхожденні передньої міжшлуночкової чи огинаючої гілки лівої коронарної артерії від ЛА або при наявності коронарного артеріовенозного анастомозу, наявність якого також може бути підтверджена при проведенні коронароангіографії.

Хворі після реанімації з фібриляцією шлуночків або стійкою шлуночковою тахікардією

У більшості пацієнтів, які перенесли раптову зупинку серця чи аритмію з проведенням реанімаційних заходів, виявляють виражену ІХС. Цим пацієнтам проведення коронароангіографії показане як для встановлення діагнозу, так і для визначення необхідності та можливості проведення втручання з метою реваскуляризації.

Частота таких ускладнень, як смерть, ІМ або інсульт при проведенні коронароангіографії становить 0,1–0,2%.

Рекомендації з проведення коронарної ангіографії з метою встановлення діагнозу «стабільна стенокардія»

Клас I

1. Тяжка стенокардія (III ФК і вище за класифікацією Канадського товариства кардіологів) з високою передтестовою імовірністю захворювання, особливо якщо симптоми захворювання неадекватно піддаються медикаментозній корекції.
2. Пацієнти, які вижили після зупинки серця.
3. Пацієнти із серйозною шлуночковою аритмією.
4. Пацієнти після реваскуляризації міокарда (ПКВ, АКШ) з появою поворотної помірної чи тяжкої стенокардії.

Клас IIa

1. Пацієнти із сумнівним діагнозом при проведенні неінвазивного тесту або суперечливих результатів різних неінвазивних тестів при наявності середнього чи високого ризику розвитку ІХС.
2. Пацієнти з високим ризиком рестенозів після ПКВ, якщо ПКВ була проведена на прогностично важливій ділянці.

2. Внутрішньосудинне УЗД

Внутрішньосудинне УЗД дозволяє одержати ультразвукове зображення зсередини коронарної артерії, значно поліпшує якісну і кількісну оцінку анатомії коронарних судин: точний вимір діаметра коронарної артерії, оцінку ексцентричних атеросклеротичних уражень і ремоделювання артерій, стан атеросклеротичної бляшки; відіграє важливу роль у визначенні обсягу інтервенційного втручання, допомагає точніше провести встановлення внутрішньокоронарного стента. В Україні це обстеження проводять у високоспеціалізованих клінічних відділеннях та в наукових цілях. Воно є методикою першого порядку при діагностиці ІХС.

Прогноз хворих на стабільну стенокардію

Перебіг ІХС досить різний: у одних хворих стенокардія має перебіг роками без істотного погіршення клінічної картини, у інших — швидко прогресує, приводячи до ІМ, СН і летального

кінця, у третіх — відразу починається з гострого коронарного синдрому. Значною мірою клінічна симптоматика і подальша доля хворого визначається, з одного боку, співвідношенням морфологічних та функціональних компонентів патогенезу захворювання, з іншого — адекватністю підібраного медикаментозного, інтервенційного чи хірургічного лікування. Вибір тактики лікування конкретного хворого з коронарною недостатністю — найважливіше повсякденне завдання кардіолога-практика. З огляду на те, що різні клінічні синдроми хронічної ІХС по суті є проявом одного патологічного процесу, поділ стенокардії на різні форми виправданий лише з клінічних позицій, а оцінка тяжкості й довготривалий прогноз ІХС становлять досить складну проблему. Як відомо, перебіг і довготривалий прогноз захворювання у пацієнтів із хронічними формами ІХС у значному ступені корелюють із даними коронарографії та показниками, що характеризують функцію міокарда, насамперед з такими, як ФВ ЛШ. Встановлено зворотну залежність між вираженістю коронарного атеросклерозу і виживанням пацієнтів із ІХС. У 80-ті роки XX ст. щорічна смертність осіб із ІХС в середньому становила 3–6%. При ураженні однієї коронарної артерії — 2%, трьох — 7–10%, при стенозі стовбура лівої коронарної артерії прогноз був особливо несприятливим.

Наведені нами дані 5-річного спостереження пацієнтів і ІХС, яким не проводили операції реваскуляризації, опубліковані ще у 1989 р., коли в Україні широко не застосовували препарати, що мають вплив на прогноз захворювання. Тоді ми не застосовували статини, інгібітори АПФ, несистематично призначали ацетилсаліцилову кислоту, а з препаратів, що впливають на прогноз ІХС, застосовували тільки блокатори β-адренорецепторів. Практично йшлося про «природний» перебіг хвороби. Результати спостереження пацієнтів із ІХС та ураженням ⩾2 коронарних артерій, які одержували тільки антиангінальну терапію, свідчили про те, що у 51% з них протягом 5 років розвивався повторний ІМ або коронарна смерть. У пацієнтів з ураженням однієї коронарної артерії смертність за 5 років становила — 7%, двох — 16%, трьох — 29%. Тобто йдеться про тяжку категорію хворих, яким необхідно проводити комплексний вплив, що включає зміну способу життя, медикаментозне, інтервенційне та хірургічне лікування. На сьогодні до пацієнтів з ІХС високого ризику відносять хворих із щорічним ризиком смерті >2%.

Результати перших епідеміологічних досліджень свідчили про високу варіабельність щорічної смертності пацієнтів із ІХС — у межах від 2,5 до 9%. Ці дані чітко вказували на взаємозв'язок деяких змін ЕКГ спокою, АГ, кардіомегалії та застійної СН зі смертністю осіб з ІХС. У численних дослідженнях, що враховують дані коронароангіографії, підкреслюється високий ступінь кореляції між вираженістю атеросклеротичного ураження коронарного русла та смертністю цих хворих.

На основі даних перших досліджень, присвячених вивченню залежності між атеросклеротичним ураженням коронарних артерій і смертністю осіб з ІХС, можна зробити висновок, що при стенозуванні однієї з трьох головних коронарних артерій (передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії, огинаюча гілка лівої коронарної артерії, права коронарна артерія) щорічна смертність становить приблизно 2%. Якщо уражені 2 із 3 головних артерій, смертність становить приблизно 7%, а якщо уражені всі 3 артерії — приблизно 11%. Підкреслюється, що ці дані ґрунтуються на аналізі вираженості атеросклеротичного ураження й істотно погіршуються при розвитку та прогресуванні застійної СН.

Reeves і співавтори першими зробили кілька важливих спостережень. Перше з них полягало в тому, що виживаність пацієнтів зі стенокардією чітко поліпшувалася протягом XX ст. У їх огляді показано, що тривалість життя від виникнення симптомокомплексу стенокардії до смерті зросла у 1956 р. порівняно з 1918-м. У першому дослідженні Herricki Nuzum, проведеному у 1918 р., повідомлялося, що від моменту виникнення стенокардії до смерті в середньому проходило приблизно 3 роки, а в 1956 р. Richards і співавтори встановили, що такі хворі жили вже в середньому 9,7 року. Також у жінок відзначений більш сприятливий прогноз порівняно з чоловіками. Але незалежно від статі спостерігали таку закономірність: смертність у пацієнтів з АГ, кардіомегалією, застійною СН і патологічними змінами на ЕКГ була вищою. У жінок із скаргами на біль у прекардіальній ділянці частіше виявляли нормальну ангіограму. Reeves і співавтори підкреслюють, що у жінок вища частка псевдопозитивних діагнозів «стенокардія». Автори припустили, що, можливо, цим і пояснюється різниця у смертності між пацієнтами різних статей. У цьому огляді також виділені кілька простих факторів, що мають особливий вплив на виживаність пацієнтів зі стенокардією. Автори відзначили, що використання простих, неінвазивних методів дослідження (наприклад ЕКГ) допомагає дифе-

ренціювати пацієнтів із високим і низьким ризиком смерті. Наприклад, 5-річна виживаність пацієнтів із нормальною ЕКГ становила 73,1% стосовно 29,1% у таких із патологічними змінами на ЕКГ.

Friesinger і співавтори одними з перших проаналізували результати коронароангіографії у пацієнтів із прекардіальним болем. Середній період спостереження становив 50 міс. Вираженість ураження кожної з 3 головних коронарних артерій оцінювали в балах:

- 0 — уражень немає;
- 1 — ураження несуттєві;
- 2 — вираженість стенозу варіює між 50 і 90%;
- 3 — множинні ураження — 50–90% в 1 артерії;
- 4 — стеноз >90%, але не оклюзія;
- 5 — оклюзія.

За даним цього дослідження у пацієнтів із кількістю балів >10 смертність протягом 50 міс становила 53%. Водночас у пацієнтів із кількістю балів >3, але <10, смертність становила 5%. Лише 1 пацієнт із 32 з ураженням 1 коронарної артерії вмер за період 50-місячного спостереження (проте в автокатастрофі).

Дані численних дослідників свідчать, що смертність пацієнтів зі стабільною стенокардією прямо залежить від кількості уражених артерій. Встановлено, що ураження проксимальної частини передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії пов'язане з відносно серйозним прогнозом і щорічною смертністю в межах 4–7,4%. У хворих з ураженням огинаючої гілки або правої коронарної артерії прогноз кращий — від 2 до 7 років. У пацієнтів з ураженням 3 судин відзначають високу смертність — 10–15% на рік. У кожному разі кардіомегалія та СН серйозно погіршують прогноз. Як підсумок підкреслюється значення коронаровентрикулографії для визначення прогнозу. Friesinger і співавтори оцінили зв'язок між ЕКГ-ознаками постінфарктного кардіосклерозу, тривалістю анамнезу СН і прогнозом. У пацієнтів з ЕКГ-ознаками постінфарктного кардіосклерозу смертність протягом 22 міс становила 31%, на відміну від 7% смертності хворих, які не мали подібних змін на ЕКГ. Наявність СН в анамнезі була також тісно пов'язана з прогнозом. Смертність протягом 22 міс у 45 пацієнтів з ознаками легеневої гіпертензії становила 40% порівняно з 8% у 201 пацієнта без такої. Смертність у 30 пацієнтів з ураженням 2–3 судин у поєднанні з СН становила 50%. У хворих з аналогічним ураженням коронарних артерій, але без СН смертність становила 16%. У пацієнтів з ознаками кардіомегалії (за даними рентгенографії) смертність при наявності ураження 2 судин становила 41% протягом 22 міс, у хворих без кардіомегалії — 7%.

На сьогодні у пацієнтів з ІХС добре вивчено зв'язок між клінічними даними, показниками неінвазивних методів дослідження серцево-судинної системи і прогнозом захворювання. Особливо це стосується пацієнтів, які перенесли ІМ. Найбільш прості та інформативні предиктори прогнозу наведені нижче.

Клінічні параметри, пов'язані із прогнозом хворих ІХС, які перенесли ІМ

- Вік
- Стенокардія, наявна до ІМ (опосередковано вказує на високу імовірність ураження 3 судин)
- ЕКГ- і ехоКГ-ознаки раніше перенесеного ІМ (підвищують ризик несприятливого результату в 2 рази)
- Стать — віддалений прогноз у жінок, які перенесли ІМ, гірший
- Наявність АГ
- Наявність цукрового діабету (3–4-кратне підвищення ризику)
- Продовження тютюнопаління
- Ознаки передньої локалізації ІМ порівняно з нижньою локалізацією
- Ознаки СН
- Підвищений рівень сечовини, креатиніну
- Рання постінфарктна стенокардія
- Шлуночкові порушення ритму
- Підвищена ЧСС

Параметри навантажувального тесту, асоційовані з поганим прогнозом ІХС

- Тривалість тесту:

- неможливість виконати II ступінь за протоколом Bruce (<6,5 METS);
- низька порогова ЧСС <120 уд./хв.

- Час появи, амплітуда і тривалість депресії сегмента *ST*:

- початок при ЧСС <120 уд./хв або навантаження <6,5 METS;
- амплітуда >2 мм;
- тривалість відновлення >6 хв;
- депресія сегмента *ST* у декількох відведеннях.

- Реакція САТ під час або по закінченні тесту:

- зниження АТ більше ніж на 10 мм рт. ст. або відсутність приросту у відповідь на навантаження (не вище 130 мм рт. ст. при граничному навантаженні).

- Інші потенційно несприятливі показники:

- підйом сегмента *ST* (крім відведення aVR);
- напад стенокардії, різка слабкість.

ВАЗОСПАСТИЧНА СТЕНОКАРДІЯ

ВИЗНАЧЕННЯ

Вазоспастична стенокардія — форма стенокардії, зумовленої спазмом коронарних артерій, що виникає раптово у сегменті великої епікардіальної артерії, внаслідок чого різко знижується коронарний кровотік і виникає, як правило, трансмуральна ішемія міокарда, що проявляється елевацією сегмента *ST* на ЕКГ. C. Conti (1985) дає робоче визначення коронароспазму як транзиторному зменшенню просвіту епікардіальної артерії, що досягає ступеня, достатнього для провокування ішемії міокарда при відсутності підвищення ЧСС і АТ.

У 1959 р. Принцметал вперше описав захворювання, при якому в стані повного спокою раптово, без дії видимих провокуючих факторів, вночі або в ранні ранкові години виникає ангінозний біль, що циклічно повторюється, викликаний спазмом коронарних артерій і який у більшості випадків супроводжується вираженим минущим підйомом сегмента *ST* на ЕКГ.

За патогенетичним принципом A. Maseri (1980) класифікував стенокардію як первинну (вазоспастична стенокардія), пов'язану з минущими порушеннями коронарної перфузії внаслідок зміни тонусу коронарних артерій і реологічних властивостей крові, та вторинну (стенокардія напруження), що виникає внаслідок підвищення споживання кисню міокардом при обмеженні його поставки внаслідок коронарного атеросклерозу.

ТЕРМІНОЛОГІЯ

Термін «вазоспастична стенокардія» використовується нами для визначення категорії пацієнтів із ІХС з перевагою у клінічній картині захворювання симптомів та інструментальних ознак, характерних для ішемії, що розвилася внаслідок спазму коронарних артерій. Термін застосовується як синонім «спонтанної», «варіантної», «ангіоспастичної», «особливої» форми стенокардії чи стенокардії Принцметала і вибраний не випадково, оскільки найчастіше використовується в закордонній літературі і, на наш погляд, якнайкраще відображає механізми, відповідальні за розвиток ішемії.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Вазоспастичну стенокардію виявляють у 2% пацієнтів, госпіталізованих із клінічними проявами нестабільної стенокардії. Частіше це особи віком 50–60 років, чоловіки і жінки у співвідношенні 5:1. Тютюнопаління — доведений фактор ризику розвитку вазоспастичної стенокардії. Вживання алкоголю, кокаїну, флуороурацилу, суматриптану може викликати вазоспастичну стенокардію. У деяких випадках вазоспастична стенокардія може асоціюватися з такими вазомоторними порушеннями, як мігрень і синдром Рейно.

ПАТОГЕНЕЗ

Механізми розвитку вазоспастичної стенокардії до кінця не з'ясовані, хоча припускають, що в їх основі лежать гіперреактивність гладком'язових клітин і дисфункція ендотелію судин, що призводить до вираженого спазму коронарних артерій та їх короткочасного динамічного стенозу. Розглядається вплив декількох факторів, які призводять до виникнення захворювання, таких як підвищення внутрішньоклітинної ро-кіназної активності, порушення АТФ-чутливості калієвих каналів, транспорту Na^+ і H^+, дисбаланс вегетативної нервової системи, підвищення концентрації ендотеліну. Припинення чи різке зменшення коронарного кровообігу призводить до глибокої, частіше трансмуральної ішемії міокарда, зниження локальної скоротності ЛШ і електричної нестабільності міокарда, що проявляється порушенням ритму та провідності.

Морфологічні зміни коронарних судин у хворих з вазоспастичною стенокардією досить варіабельні. В одних випадках виявляють більш або менш виражений фіксований стеноз проксимальної коронарної артерії, іноді з ознаками нестабільної атероми. В інших — атеросклеротичне звуження великих коронарних артерій може бути мінімальним або навіть зовсім відсутнім. В останньому випадку можна припустити спазм коронарних артерій на рівні дрібних інтрамуральних коронарних судин, морфологічні зміни яких зазвичай не виявляють при коронароангіографії. Іноді процес вазоспазму може поширюватися на кілька коронарних сегментів (мультикоронарний спазм).

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Характеристика ангінозного болю

Інтенсивні напади болю виникають у спокої, часто вночі під час сну або в ранні ранкові години (4–6 годин ранку). Больовим нападам, як правило, не передують будь-які провокуючі фактори, що підвищують потребу міокарда в кисні (підвищення ЧСС і АТ, тощо) (рис. 3.7).

Біль локалізується за грудиною та іррадіює в ліву руку, плече і лопатку. Тривалість болю —

від 3–10 хв, рідко — до 20–30 хв. Часто на фоні больового нападу виникає брадикардія. Тахікардія може з'явитися на висоті нападу або наприкінці його, але лише як наслідок рефлекторної симпатичної активації. Біль може супроводжуватися задишкою, слабістю, пітливістю, запамороченням, що пов'язане з дисфункцією ЛШ і вираженими вегетативними порушеннями. Під час нападу варіантної стенокардії можуть розвинутися минущі внутрішньошлуночкові і AV-блокади, часто — шлуночкова екстрасистолія високих градацій, пароксизмальна тахікардія і навіть фібриляція шлуночків, раптове формування AV-блокади II або III ступеня, зупинка синусного вузла, що нерідко супроводжується синкопальним станом.

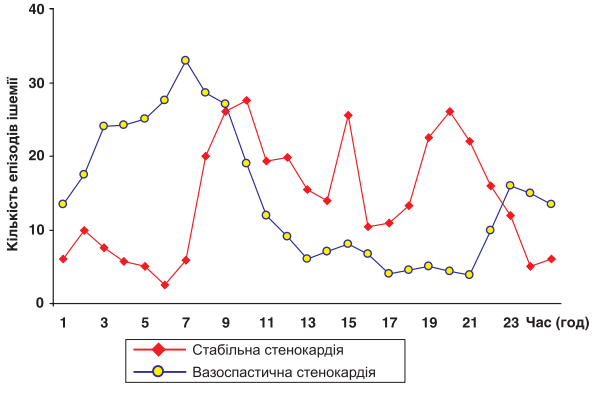


Рис. 3.7. *Добовий профіль розподілу епізодів ішемії у хворих з ІХС зі стабільною стенокардією та у пацієнтів із вазоспастичною стенокардією. При вазоспастичній стенокардії виявляють значну перевагу епізодів ішемії в нічний і ранковий час. Навпаки, при стабільній стенокардії епізоди виникали переважно в денний час (ранковий, обідній, вечірній пік)*

Клінічні варіанти вазоспастичної стенокардії

Очевидним є й той факт, що Принцметал вперше описав лише особливу, найбільш тяжку форму вазоспастичної стенокардії і, очевидно, термін «стенокардія Принцметала» не може охопити весь широкий спектр клінічних проявів вазоспастичної стенокардії.

A. Maseri і S. Chierchia (1985), ґрунтуючись на патогенетичному підході, запропонували виділяти такі форми стенокардії: стенокардію напруження, вазоспастичну і змішану. У патогенезі двох останніх варіантів перебігу ІХС вазоспазм відіграє провідну роль. Слід також пам'ятати, що у пацієнтів зі стабільною стенокардією або нечастими нападами вазоспастичної стенокардії при дестабілізації атероми посилюються механізми динамічної коронарної обструкції, що може призвести до переважання у клінічній картині захворювання симптомів коронарного вазоспазму. У цих випадках вазоспазм є характерним проявом нестабільної стенокардії.

Змішана стенокардія — форма ІХС, для якої характерне поєднання клінічних ознак як стабільної, так і вазоспастичної стенокардії.

У цілого ряду хворих із наявністю діагностованого стенозу коронарних артерій типові напади стабільної стенокардії напруження поєднуються з нічними нападами спонтанної стенокардії. У цьому разі напади стенокардії напруження виникають у денні години і зазвичай провокуються фізичним навантаженням, психоемоційним напруженням, підвищенням АТ. Напади вазоспастичної стенокардії, зумовлені спазмом коронарних артерій, розвиваються спонтанно вночі або під ранок (рис. 3.8). Толерантність до фізичного навантаження у цих хворих може бути істотно знижена внаслідок наявності стенозу коронарних артерій.

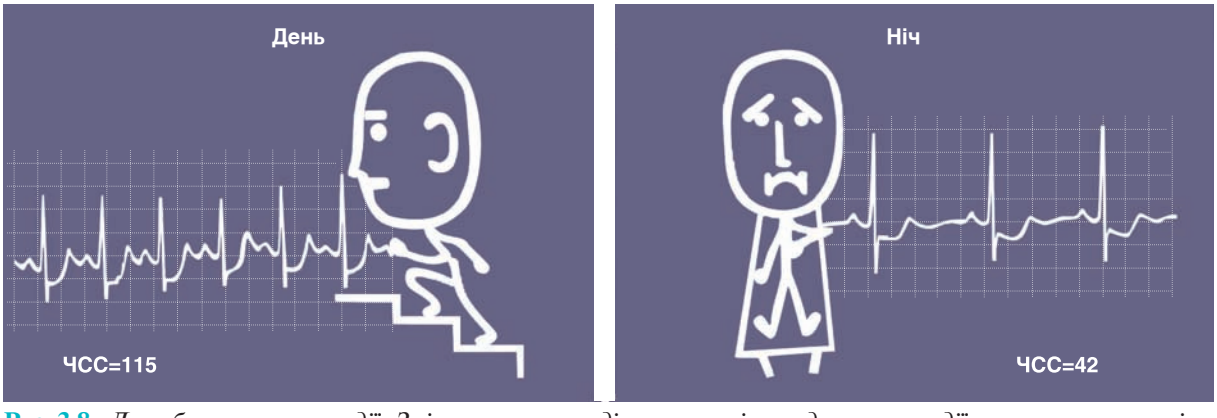


Рис. 3.8. *Два обличчя стенокардії. Змішана стенокардія — типові напади стенокардії напруження, частіше в денний час, поєднуються з нічними спонтанними нападами, що виникають при відсутності підвищення ЧСС і АТ та супутніми елевацією чи депресією сегмента ST ЕКГ*

Особливої уваги потребує ситуація, коли у пацієнта зі стенокардією напруження вперше з'являються напади спонтанної стенокардії, що зазвичай свідчить про загострення ІХС, яке зумовлене дестабілізацією атероми.

Другий варіант — власне **вазоспастична стенокардія**, описана Принцметалом. Виявляють переважно у осіб молодого віку, у яких відсутня гемодинамічно значима оклюзія коронарних артерій. Спонтанна стенокардія може бути єдиним клінічним проявом ІХС, а стенокардія напруження відсутньою. Для цих хворих, як правило, характерна висока толерантність до фізичного навантаження.

ДІАГНОСТИКА

Класична ЕКГ-ознака вазоспастичної стенокардії — елевація сегмента *ST*, що свідчить про наявність трансмуральної ішемії міокарда, зумовлену минущою динамічною оклюзією коронарних артерій. (рис. 3.9) Рідше виявляють ішемічну депресію сегмента *ST*, що свідчить про відсутність повної оклюзії великої коронарної артерії чи наявність спазму більш дрібних артерій і артеріол при хорошому розвитку колатералей.

За допомогою добового моніторування ЕКГ можна діагностувати важливу відмінну ознаку вазоспастичної стенокардії — швидке, стрибкоподібне зміщення сегмента *ST* і швидку його нормалізацію після закінчення спастичної реакції. Для стенокардії напруження, навпаки, характерні плавне поступове зміщення сегмента *ST* на фоні підвищення ЧСС і настільки ж повільне повернення його до вихідного рівня після купірування нападу. Зафіксувати коронароспазм

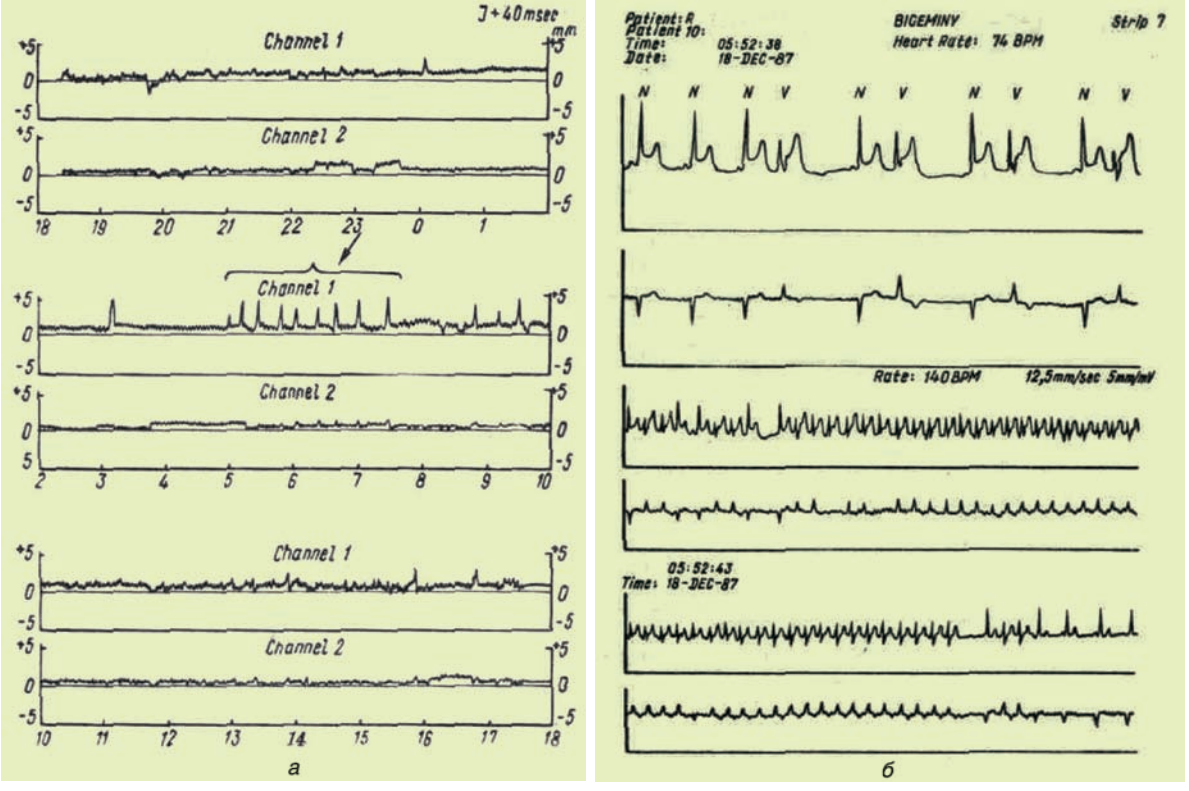


Рис. 3.9. *Добовий розподіл епізодів ішемії (а) та ЕКГ (б) у хворого з вазоспастичною стенокардією: а) тренд сегмента ST, отриманий при добовому моніторуванню ЕКГ у пацієнта з ІХС. По першому каналу здійснювали запис ЕКГ у відведенні V_5, по другому — V_1, по осі ординат реєстрували амплітуду відхилення сегмента ST (мм), по осі абсцис — час доби. У відведенні V_5 за період з 5 до 7 години 30 хв ранку зареєстровано серію епізодів ішемії (елевація сегмента ST до 5 мм). Епізоди мають чітку циклічність, амплітуда відхилення сегмента ST хвилеподібно збільшується і зменшується. Більшість епізодів супроводжувалася шлуночковою екстрасистолією, короткими періодами шлуночкової тахікардії. При повторному моніторуванні зберігалася циклічність і час переважного виникнення епізодів (нічний та ранковий час); б) ЕКГ при вазоспастичній стенокардії – під час спонтанного нападу ангінозного болю, що виник у нічний час, при холтерівському моніторуванні виявлено елевацію сегмента ST, шлуночкова бігемінія, пароксизм шлуночкової тахікардії (з частотою >140 уд./хв)*

при вазоспастичній стенокардії досить складно. У зв'язку з цим для верифікації діагнозу доцільне застосування функціональних проб, що провокують спазм коронарних артерій. Гіпервентиляція та холодова проба відрізняються низькою чутливістю, оскільки ішемічні зміни сегмента *ST* виявляють приблизно у 15–20% хворих вазоспастичною стенокардією.

В ангіографічних центрах з метою провокації спазму коронарних артерій застосовують внутрішньокоронарне введення ацетилхоліну та ергометрину. Ці методи вважаються золотим стандартом у діагностиці вазоспастичної стенокардії. Внутрішньовенна ергометринова проба з реєстрацією ішемії за допомогою ЕКГ або сцинтиграфії, за рівнем чутливості й специфічності вважається найбільш адекватною у клінічних умовах для виявлення вазоспастичних реакцій у пацієнтів з ІХС. Проте проведення провокаційних тестів без попередньої коронароангіографії чи у пацієнтів зі стенозом коронарних артерій високого ступеня не рекомендується.

ПРОГНОЗ

Прогноз при варіантній стенокардії визначають двома основними факторами: рівнем коронарної обструкції та розвитком дестабілізації ІХС, внаслідок чого підвищується ризик розвитку ІМ і раптової коронарної смерті. У пацієнтів із вазоспастичною стенокардією без ангіографічних ознак вираженого ураження коронарних артерій або дестабілізації атероми випадки ІМ або коронарної смерті нечасті — до 0,5% випадків на рік. Якщо у хворого відзначають тяжкі, тривалі або вперше виниклі напади стенокардії Принцметала, що повторюються, які можуть бути віднесені до нестабільної стенокардії, прогноз досить серйозний: у 20–25% хворих протягом 3 міс розвивається ІМ або настає раптова серцева смерть. При стабільному характері варіантної стенокардії больові напади, що виникають рідко і легко купіруються під впливом лікування, припиняються іноді на багато років, і прогноз визначається ступенем коронарної обструкції та кількістю уражених коронарних артерій. 7-річна виживаність цих хворих досягає 97%.

КАРДІАЛЬНИЙ СИНДРОМ Х

Хоча у більшості пацієнтів із типовим ангінозним болем у грудній клітці при навантаженні та позитивному стрес-тесті зазвичай виявляють виражену обструктивну коронарну хворобу серця, приблизно у 10–15% з них — коронароангіограма в нормі. Цих пацієнтів відносять до кардіального синдрому Х, який не має універсального визначення.

Кардіальний синдром Х має три характерні ознаки; наявність кожної з них можлива і при іншій кардіологічній патології:

1) стенокардія чи схожий на неї біль у ділянці грудної клітки;

2) депресія сегмента *ST* на ЕКГ під час навантажувального тесту;

3) інтактні коронарні артерії за даними коронарографії з не порушеною функцією ЛШ.

Кардіальний синдром Х, насамперед, потребує диференційної діагностики зі стенокардією напруження — типовим проявом ІХС, в основі якої лежить обструктивне атеросклеротичне ураження коронарних артерій. Група хворих із діагнозом синдрому Х гетерогенна. У більшості пацієнтів, які пред'являють скарги на біль у ділянці серця при навантаженні з інтактними коронарними артеріями, відзначають неішемічний механізм болю і часте підвищення больової чутливості. Тому діагноз «кардіальний синдром Х» не слід встановлювати при відсутності об'єктивних ознак ішемії міокарда. До цієї категорії хворих не слід відносити пацієнтів із м'язовими містками, АГ, клапанними вадами серця, ГЛШ, цукровим діабетом, оскільки в цих випадках імовірні причини стенокардії відомі. У пацієнтів із документованим спазмом субепікардіальних коронарних артерій і типових клінічних ознак вазоспастичної стенокардії також варто виключити розглянутий синдром.

Зміни тонусу коронарних артерій — насамперед неадекватний розширювальний резерв резистивних артерій у відповідь на стрес чи аномальна їх вазоконстрикція — відіграють важливу роль у формуванні ішемії у цих хворих, проте, на відміну від вазоспастичної стенокардії, лише на мікроваскулярному рівні. Тому кардіальний синдром Х іноді називають «мікроваскулярна стенокардія».

До зазначеної категорії хворих не слід також відносити пацієнтів, які перенесли ІМ (часто *Q–IM*, іноді з розвитком аневризми), як правило, у осіб молодого віку, що був першим проявом ІХС, а при подальшому проведенні коронарографії у них не виявляють гемодинамічно значимо уражених коронарних артерій. У таких випадках ІМ, як правило, розвивається внаслідок спазму великої субендокардіальної артерії та її тромбозу з подальшою спонтанною чи медикаментозною реканалізацією судини.

Необхідно відрізняти кардіальний синдром Х від метаболічного синдрому, що також має назву синдрому Х, але який характеризується інсулінорезистентністю, ожирінням, гіпертензією та дисліпідемією. Слід враховувати, що обидва зазначені синдроми Х можуть поєднуватися у одного пацієнта.

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез кардіального синдрому Х повністю не вивчений. Для пояснення цього феномену пропонуються два принципово різних механізми:

1) міокардіальна ішемія виникає внаслідок мікроваскулярної коронарної дисфункції (патологічно недостатня дилатація судин у відповідь на стрес і/чи підвищена вазоконстрикція);

2) наявність у пацієнта підвищеної чутливості до інтракардіального болю чи синдром «чутливого серця».

Очевидно, що останній механізм не пояснює виникнення у пацієнтів депресії сегмента *ST* на ЕКГ при стрес-тесті. Можливо, що синдром Х може бути результатом різних комбінацій коронарної мікроваскулярної дисфункції та підвищеної чутливості до больових стимулів. Як больовий поріг, так і мікроваскулярна дисфункція мають градації за тяжкістю і модулюються різними факторами, такими як дисфункція ендотелія, запалення, автономні нервові впливи та психологенні механізми. Серед зазначених причин дисфункція ендотелію при кардіальному синдромі Х, очевидно, є найважливішою. Ендотеліальна дисфункція — найбільш рання ланка в розвитку атеросклерозу, вона визначається вже в період, що передує формуванню атеросклеротичної бляшки, до клінічних проявів хвороби. Ураження ендотелію викликає дисбаланс у синтезі вазоконстрикторних і вазорелаксуючих речовин, викликає активацію запального процесу, веде до тромбоутворення і проліферації гладком'язових клітин в артеріальній стінці.

У хворих із множинними факторами ризику часто відзначають початкову коронарну атерому, яка не виявляється на коронарограмі й може погіршувати ендотеліальну функцію.

Серед пацієнтів з кардіальним синдромом Х переважаючу кількість (приблизно 70%) складають жінки у постменопаузальний період. У них часто відзначають атиповий біль у грудній клітці, що триває довше, ніж при типовій стенокардії, і може бути резистентним до нітрогліцерину. Іноді у цих жінок діагностують психічні захворювання. Дефіцит естрогенів — патогномонічний фактор, що впливає на судини через ендотелійзалежні і ендотелійнезалежні механізми. Встановлено поліпшення ендотеліальної функції у жінок в постменопаузальний період при прийомі 17-β-естрадіолу.

ДІАГНОСТИКА

Більшість кардіологів вважають, що додатково до типового болю у грудній клітці та ішемічних змін на ЕКГ або інших доказів ішемії міокарда (виявлення минущого дефекту міокардіальної перфузії при сцинтиграфії з ^{201}Tl) субепікардіальні коронарні артерії мають бути ангіографічно повністю незміненими. Проте навіть ці жорсткі ангіографічні критерії мають обмеження, оскільки відомо, що коронарографія може виявитися недостатньо інформативною. Метод не виявляє ранніх атеросклеротичних змін, коли бляшка розвивається в межах артеріальної стінки, не викликаючи звуження просвіту судини, недостатньо чутливий при діагностиці інтракоронарного тромбозу, не допомагає визначати внутрішню структуру бляшок та ідентифікувати бляшки, схильні до розриву й виразки. При кардіальному синдромі Х минущі дефекти перфузії часто виявляють у ділянках, кровопостачання яких відбувається малоураженими коронарними артеріями. Використання сучасних діагностичних методів дозволяє діагностувати ішемію у цих пацієнтів на рівні вивчення локальних порушень скоротності, перфузії та метаболізму міокарда. У деяких хворих виявляють локальні порушення рухливості стінки серця при стрес-ехоКГ, МРТ, або порушення метаболізму міокарда при позитронно-емісійній томографії. Внутрішньосудинне УЗД коронарних артерій має найбільше значення саме в тих випадках, коли при коронарографії виявляють нормальні чи малозмінені коронарні артерії. Ця методика дозволяє вивчити поверхню і внутрішню структуру атеросклеротичних бляшок, визначити раннє атеросклеротичне ураження, коли воно перебуває в межах стінки артерії, верифікувати бляшки складної конфігурації, дати їм кількісну оцінку, дослідити стан судинної стінки навколо бляшки, виявити тромбоз коронарної артерії. Проте складність, висока вартість, потреба у високій кваліфікації персоналу перешкоджають широкому застосуванню цього цінного методу.

ПРОГНОЗ

При виключенні хворих із блокадою лівої ніжки пучка Гіса і пацієнтів із вторинною мікроваскулярною стенокардією внаслідок серйозних системних захворювань (таких як амілоїдоз або мієломна хвороба) прогноз хворих із кардіальним

синдромом Х сприятливий щодо як виживаності, так і збереження функції ЛШ. Проте у деяких пацієнтів клінічні прояви захворювання зберігаються досить довго, тому якість життя більшості осіб із кардіальним синдромом Х незадовільна.

БЕЗБОЛЬОВА ІШЕМІЯ МІОКАРДА

ВИЗНАЧЕННЯ

Безбольова, чи «німа», ішемія міокарда — це епізоди транзиторної ішемії серцевого м'яза, які виявляються об'єктивно за допомогою деяких інструментальних методів дослідження, але не супроводжуються нападами стенокардії чи її еквівалентів.

Феномен безбольової ішемії міокарда фактично є одним із проявів коронарної хвороби серця. Згідно з класифікацією P. Cohn (1993) розрізняють такі типи безбольової ішемії міокарда:

• I тип — у осіб із доведеним за допомогою коронарографії гемодинамічно значимим стенозом коронарних артерій, що не мають в анамнезі нападів стенокардії, ІМ, порушень серцевого ритму чи застійної СН;

• II тип — у хворих з ІМ в анамнезі без нападів стенокардії;

• III тип — у хворих із типовими нападами стенокардії чи її еквівалентами.

Слід підкреслити, що в МКХ-10 і класифікації Української асоціації кардіологів безбольова ішемія міокарда, якщо вона є єдиним проявом захворювання (I тип за P. Cohn), виділяється в окрему форму безбольової ІХС і кодується під рубрикою I25.6. Доцільність виділення цієї форми визначається необхідністю її своєчасної діагностики у зв'язку з високою імовірністю виникнення коронарних ускладнень. Необхідно підкреслити, що зміни сегмента *ST* за ішемічним типом у осіб без клінічних проявів ІХС можна розглядати як безбольову ішемію міокарда лише у випадках, коли виявлено характерні перфузійні, біохімічні, гемодинамічні та функціональні відхилення, що вказують на дисбаланс між потребою міокарда в кисні та його доставкою, а також у разі виявлення методом коронарографії гемодинамічно значимого стенозу коронарної артерії.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Перші клінічні прояви захворювання, такі як ІМ і раптова коронарна смерть, виникають приблизно у ⅓ хворих на фоні, здавалося б, повного благополуччя, і є першими клінічними проявами захворювання. Проте у таких випадках найчастіше виявляється виражений атеросклероз коронарних артерій (звуження просвіту коронарних артерій на ⩾50–70%), що існував латентно і до певного моменту клінічно не проявлявся. У зв'язку з цим сформувалося поняття «безбольова (безсимптомна, прихована, латентна) ішемія міокарда», або «безбольова ІХС».

Крім того, у деяких пацієнтів із доведеною ІХС захворювання протягом певного часу (і не обов'язково на його початку) може мати безсимптомний перебіг, коли напади стенокардії відсутні й епізоди безбольової ішемії міокарда є практично єдиним проявом патології.

Феномен безбольової ішемії міокарда виявляють не менше ніж у ⅔ хворих ІХС зі стабільною і нестабільною стенокардією і у ⅓ — з постінфарктним кардіосклерозом. У більшості випадків у одного й того ж хворого спостерігається поєднання як безбольової ішемії міокарда, так і ангінозних нападів. Причому лише невелика частина епізодів транзиторної ішемії супроводжується нападами стенокардії (не більш ніж 20–25% загальної кількості), тоді як частка безбольової ішемії міокарда становить близько 40–80%.

Добове моніторування ЕКГ виявляє епізоди депресії сегмента *ST* ішемічного типу в середньому у 2–10% «здорових» чоловіків (I тип безбольової ішемії міокарда).

II тип безбольової ішемії реєструють у середньому у 38% хворих, які перенесли ІМ і не одержують антиангінальної терапії.

У пацієнтів зі стабільною стенокардією епізоди ішемічного зниження сегмента *ST*, за даними добового моніторування ЕКГ, виявляють у середньому в 82% випадків (III тип). При цьому безбольова ішемія може бути у них в 1,5–3 рази частіше, ніж больові епізоди.

У різних дослідженнях істотні відмінності за частотою виявлення безбольової ішемії міокарда значною мірою пояснюються тими методами, якими її реєструють, а також клінічними формами захворювання.

Таким чином, безбольова ішемія міокарда належить до числа не менш поширених, ніж стенокардія, проявів коронарної недостатності. Епізоди безбольової ішемії міокарда виявляють у більшості пацієнтів із ІХС, причому, як правило, їх частота і тривалість перевищують частоту і тривалість больових нападів (стенокардії).

ПАТОГЕНЕЗ

Механізми виникнення недостатності коронарного кровообігу під час доведених епізодів безбольової ішемії міокарда аналогічні таким

у пацієнтів зі стабільною або вазоспастичною стенокардією.

Причини відсутності больового синдрому під час транзиторної ішемії міокарда дотепер не повністю вивчені. У пацієнтів з епізодами безбольової ішемії міокарда, найімовірніше, має значення підвищений вміст опіоїдних субстанцій, зниження чутливості больових рецепторів (ноцицепторів) і підвищення порога больової чутливості.

В основі больового синдрому при минущій ішемії міокарда, викликаній абсолютним або відносним зменшенням коронарного кровотоку і/або збільшенням потреби міокарда в кисні, лежить вивільнення у вогнищі ішемії ряду хімічних субстанцій, що мають властивості медіаторів болю. Головні з них — серотонін, гістамін, брадикінін, джерелом яких є тромбоцити, базофільні лейкоцити і тканьові гладкі клітини.

Якщо медіатори болю виділяються у достатній кількості, відбувається збудження специфічних больових рецепторів — ноцицепторів. Причому їх чутливість багато в чому залежить від концентрації іонів K^+ і H^+ в середовищі навколо рецепторів, а також від вмісту простагландинів, що утворюються внаслідок активації метаболізму арахідонової кислоти. Вважають, що простагландини є своєрідними модуляторами вивільнення і функціонування медіаторів болю в ноцицепторах.

З вогнища ішемії больові імпульси переносяться по аферентних волокнах серцевих нервів до паравертебрального ланцюжка шийних і грудних гангліїв, потім по спіноталамічному тракту спинного мозку до задньобокових і передніх ядер таламуса і до кори головного мозку, де й формується больове відчуття.

У передачі больового порушення на рівні спинного мозку і таламуса важливе місце приділяється так званій субстанції Р, що є фізіологічним медіатором для волокон чутливих нейронів задніх корінців спинного мозку. Ступінь вивільнення субстанції Р із нервових закінчень чутливих волокон регулюється опіоїдними нейропептидами — енкефалінами та ендорфінами. Вони перешкоджають вивільненню субстанції Р і, отже, можуть регулювати надходження больових імпульсів у таламус і кору головного мозку.

Ці фактори впливають на характер та інтенсивність больового нападу і у деяких випадках можуть взагалі перешкоджати його виникненню, незважаючи на наявність у міокарді вогнища ішемії.

Іншим важливим фактором, відповідальним за відсутність больових відчуттів при ішемії, може бути недостатня вираженість власне ішемії та допорогових, відносно сприйняття болю, метаболічних порушень, викликаних нею. Відповідно до концепції «ішемічного каскаду» найбільш раннім проявом ішемії є порушення перфузії, метаболізму та скоротності міокарда, і лише пізніше виникають больові відчуття.

Ми маємо у своєму розпорядженні власні дані, що підтверджують цю гіпотезу. У більшості пацієнтів зі стабільною стенокардією появу безбольової ішемії міокарда можна пояснити меншою вираженістю і тривалістю ішемії. Так, амплітуда депресії сегмента *ST* та її тривалість були вірогідно меншими при відсутності больового синдрому. Особливо демонстративними були відмінності у тривалості епізодів ішемії міокарда з найбільшою глибиною депресії сегмента *ST* (>3 мм). Безбольові епізоди ішемії міокарда були в 2 рази коротші больових, 6,5±0,6 проти 13,7±1,9 хв відповідно ($p<0,001$).

У частини пацієнтів зі стабільною стенокардією, з переважно безбольовими епізодами ішемії міокарда, за результатами холтерівського моніторування за появу болю, вірогідно, відповідають механізми сприйняття болю. У нашому дослідженні було 15% таких пацієнтів. Вони характеризувалися безбольовою депресією сегмента *ST* під час проведення ВЕМ і більш високим базальним рівнем ендогенних опіатів (бета-ендорфін і лей-енкефалін) Під час холтерівського моніторування у них зрідка реєстрували напади стенокардії (0–3 на добу) і часті безбольові епізоди ішемії міокарда (до 6–8 на добу). Причому амплітуда безбольових депресій сегмента *ST* була більшою, ніж больових. Не виключено, що у цих пацієнтів виникнення безбольової ішемії міокарда пов'язане з особливостями сприйняття болю, що зумовлене периферичними та центральними механізмами. Наприклад, отримані дані дозволяють припустити, що у частини хворих зі стабільною стенокардією формування больових відчуттів під час ішемії міокарда залежить від базального стану системи ендогенних опіатів.

ДІАГНОСТИКА

Безбольову ішемію міокарда виявляють за допомогою інструментальних методів дослідження під час тестів, що провокують ішемію. Головною ознакою безбольової ішемії міокарда вважають транзиторне порушення перфузії, метаболізму і регіональної скоротної функції міокарда чи електричної активності серцевого м'яза, яке виявляють об'єктивно, що не супроводжується нападом стенокардії чи його еквівалентів.

Для виявлення безбольової ішемії можуть бути використані: холтерівське моніторування ЕКГ,

проби з фізичним навантаженням (ВЕМ, тредміл), черезстравохідна електрокардіостимуляція, фармакологічні проби (з дипіридамолом, добутаміном), стрес-ехоКГ, радіонуклідні методи дослідження.

У пацієнтів з доведеною ІХС методом вибору для діагностики безбольової ішемії міокарда може бути 24-годинне моніторування ЕКГ, оскільки воно необтяжливе для пацієнта і дає можливість проаналізувати повний добовий цикл серцевої діяльності.

За результатами холтерівського моніторування безбольову ішемію міокарда визначають правилом «трьох 1», що включає депресію сегмента *ST* горизонтального чи спадного типу не менше 1 мм, тривалістю не менше 1 хв з інтервалами між двома подібними епізодами не менше 1 хв. Іноді перед виникненням депресії сегмента *ST* відзначають підвищення ЧСС і АТ як свідчення посилення роботи серця.

При обстеженні практично здорових осіб з метою виявлення безбольової ішемії міокарда вибір має бути зроблений на користь навантажувальних проб (ВЕМ, тредміл-тест), оскільки за допомогою цих методів пацієнту, який проходить випробування, можна дати більше навантаження, ніж він зазвичай виконує в побуті, і тим самим підвищити частоту виявлення безбольової ішемії міокарда. Зміни сегмента *ST* ЕКГ, виявлені у практично здорових осіб без симптомів ІХС (особливо у жінок), нерідко можуть бути псевдопозитивними, для верифікації діагнозу «безбольова ІХС» рекомендується проводити коронароангіографію.

На сьогодні виділяють варіант безбольової ішемії міокарда без змін на ЕКГ. Це «прихована», чи «таємна» (clandestine), ішемія, яку виявляють лише за допомогою сцинтиграфії міокарда, виконаної під час навантажувального тесту, що провокує ішемію. Проте клінічне значення цієї «таємної» ішемії міокарда поки не визначене.

ЛІКУВАННЯ

Оскільки патогенетичні механізми виникнення больової та безбольової ішемії міокарда єдині, основні принципи лікування пацієнтів із безбольовою ішемією міокарда не відрізняються від таких при стабільній стенокардії напруження. Необхідно застосувати весь комплекс немедикаментозного і медикаментозного лікування, що включає корекцію факторів ризику розвитку ІХС, застосування антиагрегантів, ліпідознижувальних і антиангінальних засобів. У реальних клінічних умовах у пацієнтів із безбольовою ішемією міокарда оцінити ефект лікування набагато складніше, оскільки відсутній природний і простий критерій ефективності терапії — зменшення кількості і вираженості нападів стенокардії. Це істотно підвищує роль додаткових методів діагностики (навантажувальних тестів, холтерівського моніторування ЕКГ тощо) у здійсненні контролю за лікуванням.

ПРОГНОЗ

Безбольова ішемія міокарда — прогностично несприятливий фактор, перспектива пацієнтів із цим феноменом мало відрізняється від осіб із клінічними проявами ІХС. Так, за даними трьох 15-річних спостережень 4229 чоловіків віком 35–65 років встановлено, що серед осіб із безбольовою ішемією міокарда, виявленої за допомогою тестів із фізичним навантаженням, імовірність смерті від ІХС, раптової серцевої смерті, фатального ІМ і розвиток нефатального ІМ відповідно в 2; 12; 1,6 і 13,4 раза вища, ніж у групі пацієнтів без змін ЕКГ при максимальному навантаженні. Згідно з даними літератури щонайменше у ⅓ пацієнтів із безбольовою ІХС у подальшому розвивається типова стенокардія, ІМ або настає раптова кардіальна смерть.

Наявність безбольової ішемії міокарда у пацієнтів із клінічно явною ІХС також обтяжує прогноз захворювання порівняно із пацієнтами, у яких її не реєструють. При цьому відзначено, що зі збільшенням тривалості безбольової ішемії міокарда і наростанням глибини зниження сегмента *ST*, що виявляють при холтерівському моніторуванні ЕКГ, у пацієнтів із ІХС чітко прогресує ризик розвитку серйозних ускладнень уже найближчим часом.

Несприятливий прогноз відзначено у пацієнтів із сумарною тривалістю безбольової ішемії міокарда >60 хв/добу. У цих випадках у 3–7 разів частіше виявляють ознаки ураження 3 судин або головного стовбура лівої коронарної артерії.

Відмінності за даними літератури в оцінці прогнозу у пацієнтів із безбольовою ішемією міокарда можна пояснити розходженнями у критеріях і методах її реєстрації, а також контингентом обстежуваних. Оскільки безбольову ішемію міокарда виявляють при всіх хронічних і гострих формах ІХС у більшості пацієнтів, результат захворювання конкретної особи пов'язаний не стільки з наявністю безбольової ішемії міокарда, скільки з тяжкістю патології та загальним ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень. Слід також враховувати, що співвідношення больових і безбольових епізодів ішемії, як втім, і їх загальна тривалість, є динамічними характеристиками

тяжкості перебігу захворювання і, в основному, корелюють з короткотривалим прогнозом.

ІШЕМІЧНА КАРДІОМІОПАТІЯ

Концепцію ішемічної кардіоміопатії запропоновано у 1969 р., коли Raftery і співавтори виявили причинно-наслідковий зв'язок між ІХС і застійною кардіоміопатією. Іншими словами, в описаних випадках відзначали виражену кардіомегалію з проявами застійної СН, як це буває при типовій ДКМП, і лише атеросклеротичне ураження коронарних артерій вказувало на її ішемічний генез.

Термін «ішемічна кардіоміопатія» було запропоновано дещо пізніше, в 1970 р. G. Bursh і співавторами, на той час він був досить революційним і суперечливим. Автори наполягали на тому, що ішемічна кардіоміопатія «по суті, має безліч подібних рис із іншими кардіоміопатіями», і підкреслювали, що «ішемічна кардіоміопатія — справжня кардіоміопатія» з властивими їй ознаками.

На сьогодні деякі кардіологи цей термін використовують більш широко, включаючи до нього будь-які випадки СН і навіть просто дисфункції міокарда, що розвилися внаслідок ІХС. Так, G. Michael і співавтори (2002) запропонували відносити до зазначеної категорії:

- хворих, які перенесли ІМ чи реваскуляризацію (АКШ, ПКВ);
- осіб зі стенозами 75% стовбура лівої коронарної артерії чи проксимальної ділянки передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії;
- пацієнтів зі стенозами 75% двох і більше епікардіальних судин.

Деякі автори поширюють зазначений термін на випадки розвитку СН внаслідок відносної ішемії міокарда, наприклад при таких станах, як анемія, нічне апное, тиреотоксикоз. Ні з першою, ні з другою думкою не можна погодитися. Якщо подібний підхід і може бути виправданий з погляду синдромального медикаментозного лікування термінальної застійної СН, проте він неприйнятний з позицій розуміння механізмів розвитку і прогресування, особливо у пацієнтів із ІХС без кардіомегалії з наявністю, наприклад лише регіональної дисфункції ЛШ (гібернація, хронічна аневризма). У цих випадках тактика лікування буде спрямована, насамперед, на якнайшвидшу хірургічну реваскуляризацію, на врятування життєздатного міокарда, аневризмектомію.

У наш час у зв'язку зі спрощенням поняття патогенез ішемічної кардіоміопатії описаний як ускладнення одного чи кількох ІМ, що супроводжується втратою функції міоцитів, розвитком фіброзу з подальшим порушенням функції міокарда та ремоделюванням ЛШ. Протилежну думку висловлено дослідниками, що стояли біля джерел вивчення цієї патології. Так, Atkinson і Virmani (1989) описали застійну СН, зумовлену тяжкою ІХС без попереднього ІМ. Патогенез цієї кардіоміопатії при відсутності ІМ був невідомий на той час. Дослідники припустили, що цей тип кардіоміопатії може бути власне ішемічною кардіоміопатією, що розвинулася внаслідок ішемії, або становить собою ідіопатичну ДКМП у поєднанні з випадковою ІХС. Іншими словами, підкреслювали загальні схожі ознаки ішемічної та дилатаційної кардіоміопатії, і розрізняли ці обидві патології лише залежно від морфологічного стану коронарних артерій. Нам більше імпонує ця точка зору.

Відповідно до думки членів Асоціації кардіологів України під клінічним терміном «ішемічна кардіоміопатія» слід розуміти ІХС з виявленою за допомогою методів коронаро- та вентрикулографії дифузним ураженням коронарних артерій, вираженою дилатацією ЛШ, тотальним зниженням скоротності міокарда, що супроводжуються клінічними ознаками СН (Національний конгрес кардіологів України, 18–21 вересня, 2000, Київ).

Історично склалося так, що в Україні діагноз «кардіоміопатія дилатаційна чи гіпертрофічна» встановлювали шляхом виключення у процесі диференційної діагностики насамперед таких захворювань, як ІХС і АГ. На сьогодні з метою уникнення плутанини, вищесказане є ще одним аргументом у недоцільності використання терміну «ішемічна кардіоміопатія» як діагноз. Термін може бути використаний у клінічній практиці, але не рекомендується як діагноз.

ЛІКУВАННЯ СТАБІЛЬНОЇ СТЕНОКАРДІЇ

Лікування стабільної стенокардії має дві основні мети: по-перше, поліпшення прогнозу та запобігання ускладненням ІХС, таким як ІМ і раптова смерть; по-друге, зниження частоти та інтенсивності нападів стенокардії і тим самим поліпшення якості життя пацієнтів. Досягнення зазначених цілей можливе за рахунок поєднання немедикаментозних, медикаментозних і хірургічних (реваскуляризація міокарда) методів лікування.

Вибір методу лікування визначається його впливом на прогноз пацієнта. Тому серед терапевтичних заходів з однаковою клінічною ефективністю перевагу слід надавати тим, які мають

доведений і/чи найбільш виражений сприятливий вплив на виживаність і запобігання серцево-судинних ускладнень.

ЗАГАЛЬНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Лікування ІХС з урахуванням хронічного перебігу захворювання передбачає тісну співпрацю лікаря, пацієнта і його найближчого оточення. Вибір методу терапії, медикаментозного чи хірургічного, залежить від клінічного стану хворого і результатів використання лікарських засобів. Рішення щодо терапевтичної тактики слід приймати разом із пацієнтом, тому йому необхідно надати детальну інформацію про захворювання, ступінь ризику основних ускладнень і сучасні можливості лікування. Слід враховувати співвідношення ефективності та вартості планованої терапії.

Особливу увагу слід приділити факторам ризику, які пов'язані зі способом життя хворого, впливають на загальний прогноз, ускладнюють перебіг захворювання та можуть бути усунені. До них відносять, насамперед, нераціональне харчування та надмірну масу тіла, гіподинамію чи неадекватні фізичні навантаження, тютюнопаління.

Рекомендації з раціонального харчування

Дотримання дієти — ефективний метод вторинної профілактики у пацієнтів з ІХС. Основу раціонального харчування цих хворих становить так звана «середземноморська» дієта з достатньою кількістю свіжих овочів, фруктів, зернових продуктів з великим вмістом клітковини, морської риби, разом з обмеженням у раціоні тваринних жирів. У добовому раціоні рекомендована кількість жиру не повинна перевищувати 30%, для насичених жирів — не більше ⅓ загальної кількості. Кількість ХС, що потрапляє в організм разом з їжею, не має перевищувати 300 мг/добу. При низькокалорійній дієті насичені жири рекомендується частково заміняти складними вуглеводами, а також моно- і поліненасиченими жирами, які містяться в рослинній їжі та морепродуктах.

Омега-3-поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК). Риб'ячий жир, що містить велику кількість омега-3 ПНЖК (ейкозапентаєнова, докозагексаєнова кислоти), корисний для корекції порушень ліпідного обміну. Крім того, цей продукт впливає на прогноз хворих, які перенесли ІМ. За даними дослідження GISSI-Prevenzione, в якому взяли участь понад 11 тис. таких пацієнтів, тривале застосування омега-3 ПНЖК у дозі 1 г/добу додатково до базової терапії призводило до зниження загальної смертності на 21%. Найбільш істотні відмінності відзначали для показника частоти раптової смерті (45%). Причому позитивний вплив препарату на цей показник виявлено вже на ранніх етапах дослідження, протягом перших 3 міс. Смертність хворих, які приймали ПНЖК, була нижчою, ніж у контрольній групі, — 1,1% порівняно з 1,6% відповідно (p=0,037).

На сьогодні вважають, що клінічна ефективність омега-3 ПНЖК у хворих, які перенесли ІМ, в основному пов'язана з профілактикою розвитку аритмій. Вбудовуючись у трансмембранні іонні канали, омега-3 ПНЖК сприяють електричній стабілізації кардіоміоцитів і перешкоджають виникненню аритмії.

Структурні та фізико-хімічні особливості омега-3 ПНЖК дозволяють їм вбудовуватися або в ділянки подвійного шару фосфоліпідів, розташованих поруч з іонними каналами, або безпосередньо в гідрофобні структури білків іонних каналів. При такому розташуванні негативний заряд карбоксильної групи омега-3 ПНЖК може взаємодіяти з позитивним зарядом білків іонних каналів (рис. 3.10), регулюючи транспорт K^+, Na^+, Ca^{2+}.

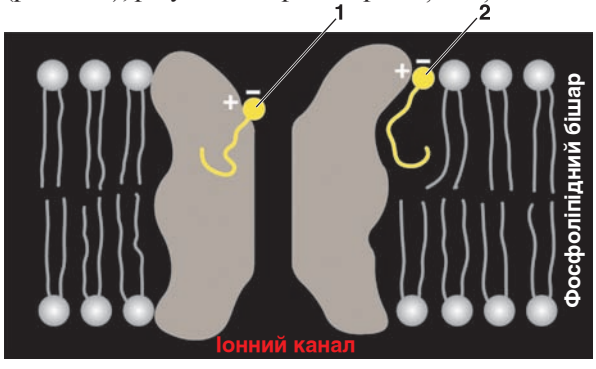


Рис. 3.10. *Робоча гіпотеза, що пояснює антиаритмогену дію омега-3 ПНЖК за допомогою зміни активності калієвих, натрієвих і кальцієвих каналів L-типу. 1 і 2 — молекули ПНЖК*

В експериментальних дослідженнях підвищення концентрації омега-3 ПНЖК у мембранах гранулоцитів супроводжувалося нормалізацією/підвищенням варіабельності серцевого ритму. Відомо, що низька варіабельність серцевого ритму асоційована з ризиком раптової смерті. У тварин з експериментальним ІМ омега-3 ПНЖК підвищували поріг фибриляції шлуночків серця. Було виявлено властивості ПНЖК, які можуть мати значення для запобігання розвитку атеросклерозу, зокрема активація синтезу протизапальних простагландинів, підвищення продукції простацикліну, зниження рівня лейкотрієну В4, блокування міграції нейтрофільних гранулоцитів і моноцитів, антиагрегантна дія. За результатами

GISSI ПНЖК впливали на виживаність хворих незалежно від особливостей їх харчування та наявності інших факторів ризику, таких як тютюнопаління, супутня АГ і цукровий діабет. Проте у осіб, які дотримувалися рекомендованої дієти, відзначали вірогідно ($p<0,0001$) більш високий показник виживаності протягом 3,5 року спостереження. На сьогодні застосування препаратів омега-3 ПНЖК вважають доцільним доповненням до базової терапії з метою вторинної профілактики серцево-судинних ускладнень, зокрема раптової смерті, у пацієнтів після перенесеного ІМ.

Вітаміни

Результати масштабних клінічних досліджень не підтвердили позитивного впливу вітамінів-антиоксидантів (вітаміни А, Е та С) на рівень серцево-судинного ризику у осіб з ІХС, що ставить під сумнів доцільність їх призначення в таких випадках.

Фізична активність

Адекватна фізична активність впливає на загальний стан пацієнтів з ІХС, сприяє підвищенню толерантності до фізичних навантажень і контролю маси тіла, а також нормалізації ліпідного і вуглеводного обміну, рівня АТ. Разом з тим, необхідно враховувати індивідуальну переносимість фізичних навантажень хворими зі стенокардією. Цей показник визначається за допомогою тестів з дозованими навантаженнями і становить основу індивідуальних програм для проведення тренувань пацієнтів з ІХС.

Тютюнопаління

Відмова від тютюнопаління — обов'язкова складова терапевтичних заходів при ІХС. Цей важливий захід сприяє поліпшенню клінічного стану і прогнозу пацієнтів. При необхідності призначають спеціальну нікотинзамісну терапію.

АГ, цукровий діабет та інші супутні захворювання

Такі супутні захворювання, як АГ, цукровий діабет і метаболічний синдром, у пацієнтів з ІХС потребують адекватної корекції, оскільки їх наявність підвищує ризик прогресування коронарної хвороби. Міжнародні рекомендації щодо запобігання серцево-судинним захворюванням у пацієнтів з підтвердженим діагнозом ІХС передбачають більш низький, ніж у популяції в цілому, рівень АТ — 130/85 мм рт. ст. Наявність супутнього цукрового діабету і/або захворювання нирок також потребує дотримання більш низьких цільових показників АТ — <130/80 мм рт. ст. Крім того, пацієнти з цукровим діабетом, який за ступенем ризику серцево-судинних ускладнень розглядають як стан, еквівалентний ІХС, потребують адекватного контролю рівня глікемії та обов'язкової корекції інших наявних факторів серцево-судинного ризику. Терапія при цукровому діабеті з урахуванням зазначених факторів вірогідно знижує частоту як серцево-судинних, так і суто діабетичних ускладнень.

Психологічні фактори

Роль стресу в генезі ІХС залишається невизначеною. Відомо, що психологічні фактори здатні провокувати напади стенокардії. Діагноз хронічного серйозного захворювання, яким є ІХС, може формувати у пацієнта стан стійкого психологічного дискомфорту, а в деяких випадках — невротичні тривожні розлади. Тому навчання пацієнтів методикам стрес-контролю і релаксації — важливий терапевтичний захід. Існують дані про позитивні результати застосування цих методик.

Гормональна замісна терапія

Досі немає доказів позитивного впливу гормональної замісної терапії на ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у жінок з ІХС. Застосування гормональних засобів для первинної профілактики супроводжувалося зростанням серцево-судинних захворювань і раку молочної залози. Тому у звичайній клінічній практиці використання гормональної замісної терапії не показане.

ДОПОМОГА ПРИ ГОСТРОМУ НАПАДІ СТЕНОКАРДІЇ

Пацієнта слід проінформувати про те, що поява нападу стенокардії потребує негайного припинення навантаження, яке його спровокувало. Найчастіше, коли напад розвивається під час ходи, рекомендується негайно зупинитися і залишатися у стані спокою до повного припинення болю.

Для купірування нападів стенокардії показані препарати нітрогліцерину у формі сублінгвальних таблеток та розчину в желатинових капсулах або аерозольних упаковках. Можна застосовувати ізосорбіду динітрат у спеціальних лікарських формах швидкої дії — сублінгвальні/жувальні таблетки, розчин в аерозольних упаковках. Доцільно інформувати хворого про найчастіші побічні реакції на прийом нітратів, такі як головний біль і різке зниження АТ. З огляду на можливість виражених коливань АТ нітропрепарати рекомендується застосовувати у положенні сидячи, особливо на початку лікування. Тривалість нападу стенокардії

понад 10–20 хв після відпочинку і/чи прийому нітратів потребує негайної спеціалізованої медичної допомоги.

У деяких випадках може бути корисним застосування швидкодіючих нітратів з профілактичною метою безпосередньо перед навантаженнями, які звичайно викликають напади стенокардії.

ФАРМАКОТЕРАПІЯ СТАБІЛЬНОЇ СТЕНОКАРДІЇ

Мета фармакотерапії стабільної стенокардії — поліпшення прогнозу та якості життя пацієнтів за рахунок усунення симптомів захворювання. Пріоритет мають лікарські засоби з доведеним позитивним впливом на прогноз. Для більшості хворих на стабільну стенокардію фармакотерапія залишається альтернативою хірургічним втручанням. Причому, за даними дослідження MASS-II, фармакотерапія супроводжується меншою кількістю ускладнень, як мінімум протягом 1-річного спостереження, порівняно з хірургічними методами лікування. Інвазивні втручання залишаються методом вибору для хворих із дуже високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень або у разі, якщо адекватна медикаментозна терапія не дозволяє усунути симптоми захворювання.

Фармакотерапія для поліпшення прогнозу у хворих на стабільну стенокардію

Антитромботичні препарати

Застосування антитромботичної терапії запобігає розвитку тромботичних ускладнень і є обов'язковим для всіх хворих на стабільну стенокардію при відсутності протипоказань.

Ацетилсаліцилова кислота (АСК)

АСК залишається препаратом вибору для більшості пацієнтів з ІХС. Позитивний терапевтичний ефект АСК і відносно низький ризик розвитку побічних ефектів на сьогодні підтверджені цілим рядом досліджень. У рандомізованих випробуваннях встановлена беззастережна перевага АСК перед плацебо у хворих на стабільну стенокардію. Наприклад, результати шведського дослідження SAPAT свідчать про зниження під впливом АСК у дозі 75 мг/добу частоти розвитку ІМ і раптової смерті на 34%; p=0,003. Класичний метааналіз Antithrombotic Trialists'Collaboration (ATC) 11 клінічних досліджень ефективності АСК, у який було включено результати терапії 2920 хворих на стабільну стенокардію, підтвердив 33% зниження частоти серйозних судинних ускладнень (інфаркт, інсульт, кардіальна смерть) порівняно з плацебо і групою хворих, які не одержували лікування (9,9% проти 14,1% відповідно; p<0,001). Аналогічні результати антитромботичної терапії були у пацієнтів, які перенесли ІМ. За даним того ж АТС, за участю майже 19 тис. хворих з ІМ в анамнезі, прийом АСК знижував смертність і частоту повторного нефатального ІМ на 31%. Механізм дії АСК полягає в необоротній блокаді тромбоцитарної ЦОГ-1, що супроводжується зменшенням продукції тромбоксану А2 і зниженням агрегаційної активності тромбоцитів. АСК інактивує ЦОГ на весь період життя тромбоцита — 7–10 днів. Оптимальними антитромботичними дозами АСК вважають 75–150 мг добу. Перевищення чи зниження зазначених доз може впливати на ефективність АСК, як це показано у дослідженні CURE у пацієнтів із ГКС. Найбільш ефективними для зниження ризику серцево-судинних ускладнень виявилися невисокі дози препарату — ⩽100 мг. У дослідженні USPHS в невеликій підгрупі хворих на стенокардію істотне зниження частоти нефатального ІМ відзначали при застосуванні АСК в дозі 325 мг добу. Питання про режим дозування АСК у пацієнтів із стабільною стенокардією залишається відкритим, оскільки контрольованих порівняльних досліджень ефективності різних доз АСК на сьогодні недостатньо.

Серед побічних ефектів, пов'язаних із прийомом АСК, найбільше практичне значення мають шлунково-кишкові розлади (ульцерогенна дія та геморагічні ускладнення). Слід зазначити, що ризик розвитку шлунково-кишкових кровотеч зростає при застосуванні будь-яких антитромботичних засобів, причому точних відомостей про частоту цього побічного ефекту при застосуванні, наприклад клопідогрелу, на сьогодні немає. Можливим механізмом розвитку кровотеч при застосуванні антитромботичних засобів вважають порушення нормального процесу відновлення слизової оболонки ШКТ, що у свою чергу зумовлено блокадою вивільнення тромбоцитарних факторів росту. Не виключено, що АСК викликає дозозалежне ураження слизової оболонки шлунка, якого можна значною мірою уникнути при застосуванні препарату в низьких дозах. Протидіяти шлунково-кишковим ефектам АСК до певного ступеня можуть засоби, що блокують секрецію соляної кислоти, зокрема інгібітори протонного насоса. Позитивні результати відзначали при поєднаному застосуванні АСК і ланзопразолу, езомепразолу. Ерадикація *Helicobacter pylory* також знижує ризик розвитку шлунково-кишкових кровотеч, зокрема і при застосуванні АСК.

Безпека застосування антитромботичних препаратів стосується важливого питання про ризик розвитку внутрішньочерепної геморагії. Слід за-

значити, що абсолютний ризик розвитку подібних ускладнень для АСК в дозі 75 мг/добу низький і становить <1 випадку на 1000 пацієнто-років. Немає доказів і дозозалежного підвищення ризику виникнення внутрішньочерепних крововиливів при застосуванні АСК у звичайних терапевтичних дозах. Разом з тим у пацієнтів з атеросклерозом мозкових судин спостерігали позитивний системний ефект при призначенні АСК з метою профілактики ішемічного інсульту. Наприклад, за результатами метааналізу ATC (про який вже йшлося вище), застосування АСК знижувало частоту нефатального інсульту на 42%, що підтверджує доцільність застосування препарату в цих хворих.

Резистентність до АСК. Феномен резистентності до АСК визначають при розвитку серцево-судинних ускладнень, незважаючи на прийом препарату, а також за допомогою лабораторних методів, що підтверджують зниження чи відсутність фармакологічного ефекту АСК. Проте на сьогодні немає загальноприйнятих стандартних підходів як для виявлення резистентності до АСК, так і для її подолання. Подібна проблема існує і для клопідогрелу.

Взаємодія з селективними інгібіторами ЦОГ-2 та іншими НПЗП. Обговорення зазначеної групи лікарських засобів у контексті лікування стабільної стенокардії зумовлено їх імовірним негативним впливом на ризик розвитку серцево-судинних ускладнень і можливістю взаємодії з АСК. Передумовою негативної дії на серцево-судинну систему є зменшення під впливом селективних інгібіторів ЦОГ-2 синтезу простацикліну, речовини з вазодилататорним і антитромботичним ефектами. Зниження активності простацикліну створює умови для підвищення рівня АТ, прогресування атеросклерозу і тромбоутворення.

Істотне зростання ризику серйозних коронарних ускладнень, таких як фатальний і нефатальний ІМ, було виявлено при проведенні ряду клінічних досліджень із застосуванням рофекоксибу. Підвищення частоти серцево-судинних ускладнень на фоні застосування рофекоксибу мало дозозадежний характер; цей показник становив 2,3 і 3,4% для добових доз рофекоксибу 400 і 800 мг, відповідно.

У плацебо-контрольованому дослідженні із застосуванням парекоксибу/вальдекоксибу для лікування пацієнтів з післяопераційним больовим синдромом після АКШ відзначали збільшення кількості серцево-судинних ускладнень вже після 10 днів терапії.

За результатами клінічних досліджень із застосуванням ряду селективних інгібіторів ЦОГ-2 зроблено висновок, що зазначені лікарські засоби здатні підвищувати ризик розвитку коронарних ускладнень у загальній популяції хворих. Крім того, застосування інгібіторів ЦОГ-2 було пов'язане з ризиком розвитку інсульту, СН і АГ. Тому призначення інгібіторів ЦОГ-2 (без одночасного забезпечення ефективної блокади тромбоцитарної ЦОГ-1) хворим зі стабільною стенокардією протипоказане.

Неселективні інгібітори ЦОГ (НПЗП), наприклад напроксен, здатні оборотно блокувати продукцію тромбоксану і агрегацію тромбоцитів. Проте ефективність НПЗП щодо синтезу тромбоксану значно поступається АСК. Крім того, процес блокування ЦОГ-1/тромбоксану під впливом НПЗП має оборотний характер. Поряд з цим, існують свідчення того, що неселективні НПЗП також можуть підвищувати ризик розвитку серцево-судинних ускладнень. Тому при необхідності пацієнтам з ІХС рекомендується призначення НПЗП у мінімальних ефективних дозах, по можливості максимально короткими курсами. Препаратом вибору для початку терапії залишається парацетамол. Призначення НПЗП хворим на стабільну стенокардію необхідно поєднувати з прийомом АСК у низьких дозах (75 мг) для забезпечення адекватного антитромботичного ефекту.

Ібупрофен і, можливо, напроксен здатні знижувати антиагрегантний ефект АСК за рахунок конкурентної блокади процесу ацетилування ЦОГ-1. Комбінації зазначених НПЗП з АСК не рекомендуються.

Диклофенак — відносно селективний блокатор ЦОГ-2. Він практично не впливає на функцію тромбоцитів і не взаємодіє з АСК, тому за необхідності таке поєднання препаратів може бути використане у пацієнтів з ІХС.

Клопідогрел і тиклопідин

Належать до групи тієнопіридинів, за механізмом дії є неконкурентними антагоністами рецепторів АДФ. Їх фармакодинамічний ефект подібний до ефекту АСК. Незважаючи на досить тривале застосування тиклопідину в клінічній практиці, його роль у лікуванні як хронічних форм ІХС, так і ІМ остаточно не визначена. Порівняно з клопідогрелом, тиклопідин характеризується дещо гіршою переносимістю і більшою кількістю побічних ефектів, зокрема негативним впливом на кровотворну функцію кісткового мозку (нейтропенія, тромбоцитопенія). Терапевтичний ефект препарату розвивається повільно.

Основним клінічним дослідженням з метою вивчення дії клопідогрелу у пацієнтів з хронічною ІХС було дослідження CAPRIE. У ньому взяли участь хворі з перенесеним ІМ, інсультом, атеросклерозом

периферичних артерій. За результатами дослідження в групі пацієнтів високого ризику клопідогрел у дозі 75 мг/добу виявився дещо ефективнішим щодо запобігання серцево-судинним ускладненням, ніж АСК в дозі 325 мг/добу (p=0,043). Проте аналіз результатів CAPRIE у різних підгрупах хворих свідчить, що можливі переваги клопідогрелу перед АСК щодо зниження кількості серцево-судинних ускладнень були виявлені лише у підгрупі пацієнтів з атеросклерозом периферичних артерій. Дуже незначними були переваги клопідогрелу щодо частоти розвитку шлунково-кишкових кровотеч, незважаючи на досить високу дозу АСК. Слід також зазначити трохи завищену, за даними літератури, оцінку переваг клопідогрелу, з огляду на те, що доза АСК, яку призначали в дослідженні (325 мг/добу), була не найбільш оптимальною. У дослідження CAPRIE не включали хворих з непереносимістю АСК; немає порівняльних даних щодо частоти розвитку шлунково-кишкових кровотеч при застосуванні клопідогрелу та плацебо. Якщо до цього додати ще й значну вартість клопідогрелу, то призначення цього препарату доцільно лише при непереносимості АСК, у пацієнтів з високим ризиком виникнення артеріального тромбозу та після стентування коронарних артерій з використанням елютинг-стентів. Питання щодо ризику розвитку шлунково-кишкових кровотеч на фоні антитромбоцитарної терапії слід розглядати окремо для кожного конкретного клінічного випадку. Після коронарного стентування, за наявності гострого коронарного синдрому, при ІМ з елевацією сегмента *ST* клопідогрел рекомендується застосовувати у комбінації з АСК, але протягом обмеженого проміжку часу (до 12 міс). Ефективність зазначеної комбінації при стабільній стенокардії не доведена. Клопідогрел підвищує ризик серйозних кровотеч після АКШ.

Не вирішеним залишається питання щодо потенційної взаємодії клопідогрелу з іншими лікарськими засобами, які впливають або мають спільний шлях метаболізму в системі печінкових трансаміназ CYP 3A4. Наприклад, Lau і співавтори показали, що аторвастатин дозозалежно блокує вплив клопідогрелу на АДФ-індуковану активацію тромбоцитів. Подібна взаємодія не характерна для правастатину, який метаболізується іншим шляхом. У цій же роботі показана можливість взаємодії між клопідогрелом та антибіотиками (еритроміцин, тролеандоміцин), які інгібують або індукують (рифампіцин) систему CYP 3A4. З іншого боку, при застосуванні аторвастатину в невисокій дозі (10 мг/добу) взаємодії між ним і клопідогрелом не виявлено. Певні протиріччя існують в оцінках імовірності взаємодії клопідогрелу (в навантажувальній дозі 300 мг) і ліпофільних статинів (аторвастатин, симвастатин, ловастатин) у пацієнтів після транслюмінальних втручань. Можливо, що взаємодія статинів і клопідогрелу залежать від дози останнього. Так, застосування аторвастатину або симвастатину і клопідогрелу у високій дозі (600 мг/добу) не впливало на його антиагрегантну активність.

Слід зазначити, що спеціальних проспективних рандомізованих досліджень, присвячених питанню впливу на кінцеві результати комбінованої терапії з використанням клопідогрелу і ліпофільних статинів, не проводили. В усякому разі, за наявними даними, тривале застосування таких комбінацій не позначалося на кінцевих результатах клінічних досліджень, включаючи показники смертності й захворюваності. За результатами реєстру GRACE приєднання статинів до терапії клопідогрелом супроводжувалося додатковим позитивним впливом на прогноз. Таким чином, на сьогодні дані щодо можливої взаємодії клопідогрелу та статинів досить суперечливі, об'єктивна значимість такої взаємодії залишається предметом дискусії.

Дипіридамол і антикоагулянти

На даний час дипіридамол не розглядають як антитромботичний засіб для лікування стабільної стенокардії. Вважають, що він характеризується відносно низькою антитромбоцитарною активністю та високим ризиком розвитку синдрому «коронарного обкрадання» з можливим погіршенням клінічної симптоматики стенокардії. Антикоагулянти (варфарин, інгібітори тромбіну) при стабільній стенокардії не показані, крім особливих обставин, наприклад наявність фібриляції передсердь.

Гіполіпідемічні засоби

Гіполіпідемічні засоби — найважливіша складова лікування пацієнтів із ІХС. Гіполіпідемічні препарати призначають на додаток до дієти і заходів щодо модифікації способу життя (відмова від тютюнопаління, адекватна фізична активність тощо). Основною фармакологічною групою лікарських засобів для корекції порушень ліпідного обміну є статини. Крім них, у деяких особливих випадках використовують езетиміб, секвестранти жовчних кислот (колестирамін, колестипол), нікотинову кислоту, фібрати (гемфіброзил, фенофібрат), а також препарати омега-3 ПНЖК (риб'ячого жиру).

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статини)

В Україні зареєстровані такі препарати-статини: ловастатин, симвастатин, аторвастатин, розувастатин, флувастатин. Статини знижують ризик розвитку атеросклеротичних серцево-судинних ускладнень в середньому на 30%. Позитивні прогностичні можливості статинової

терапії продемонстровані в цілому ряді клінічних досліджень щодо первинної (AFCAPS/TexCAPS, ASCOT-LLA) та вторинної (4S, LIPID, CARE, HPS) профілактики атеросклерозу і його ускладнень (рис. 3.11).

Рис. 3.11. *Клінічні дослідження статинів та коронарний ризик. ЦД — цукровий діабет; ФР — фактор ризику. Статини поліпшували виживаність і зменшували кількість серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з ІХС незалежно від статі та віку, початкового рівня ХС, ступеня серцево-судинного ризику, супутніх АГ, цукрового діабету, інших еквівалентів ІХС*

Першим масштабним дослідженням, що радикально змінило ставлення клініцистів до терапії дисліпідемії, було скандинавське дослідження 4S. У ньому взяли участь 4444 пацієнтів з ІХС та гіперхолестеринемією. Учасників рандомізували у дві групи: плацебо та симвастатину. Початкова доза препарату становила 20 мг/добу; у частини хворих під контролем показників ліпідного обміну її підвищували до 40 мг/добу. Спостереження пацієнтів проводили в середньому до 5,4 року. Основним результатом дослідження стало зниження під впливом терапії симвастатином загальної смертності на 30% і серцево-судинної смертності — на 42% (рис. 3.12).

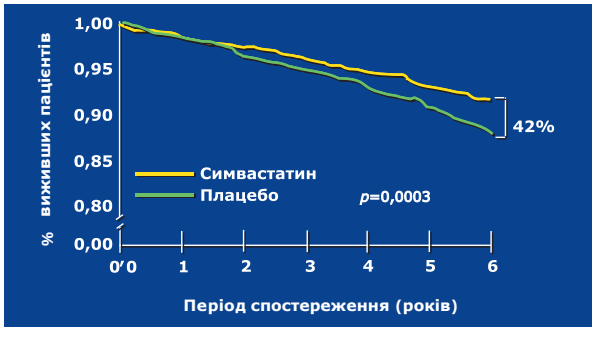


Рис. 3.12. *Результати дослідження 4S. Під впливом терапії симвастатином 20–40 мг/добу відзначали зниження коронарної смертності на 42%*

Через 10 років після завершення скандинавського дослідження його автори надали додаткові результати подальшого спостереження хворих, які взяли в ньому участь. Додатковий період після завершення основного дослідження становив в середньому 2 роки. Виявилося, що 82,2% хворих, які почали прийом симвастатину під час 4S, надалі його продовжили. Понад 70% пацієнтів групи плацебо після завершення основного дослідження почали приймати симвастатин. Разом з тим, показник смертності у хворих, що спочатку приймали симвастатин, залишився вірогідно нижчим порівняно з групою плацебо: 3,6% проти 4,9%, відповідно.

Безсумнівним досягненням у вивченні терапевтичних властивостей статинів стало дослідження HPS (Heart Protection Study). Його результати, крім розширення доказової бази для застосування статинів в цілому і симвастатину зокрема та масштабності самого дослідження (у ньому брали участь 20 536 пацієнтів), дали підстави для перегляду сучасних стандартів лікування пацієнтів високого ризику щодо серцево-судинних ускладнень. Істотною особливістю HPS було те, що це дослідження виконувалося під керівництвом Ради медичних наукових досліджень Великобританії (MCR) і Британського кардіологічного фонду (BHF) і мало незалежні джерела фінансування. У дослідження залучали хворих віком 40–80 років з високим ризиком ускладнень ІХС: після перенесеного ІМ, з іншими проявами ІХС або ознаками атеросклеротичного ураження некоронарних артерій, з цукровим діабетом II типу і АГ. Основним показанням для призначення симвастатину в HPS був високий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, а не гіперхолестеринемія, як у більшості попередніх досліджень. Таким чином, серед учасників HPS виявилося достатньо пацієнтів з відносно низьким рівнем ХС — до 33%. Симвастатин призначали в дозі 40 мг/добу. Пацієнти контрольної групи одержували плацебо. Тривалість терапії становила в середньому 5,5 року. Дослідження продемонструвало достовірну ефективність симвастатину в запобіганні основних ускладнень (ІМ, інсульт, потреба у проведенні операцій по реваскуляризації). Інтегральний показник частоти серцево-судинних ускладнень під впливом терапії знизився на 24%. Причому позитивні результати відзначали в різних підгрупах хворих, незалежно від статі, віку, а також, що надзвичайно важливо, — від початкових показників ХС і ХС ЛПНЩ (рис. 3.13).

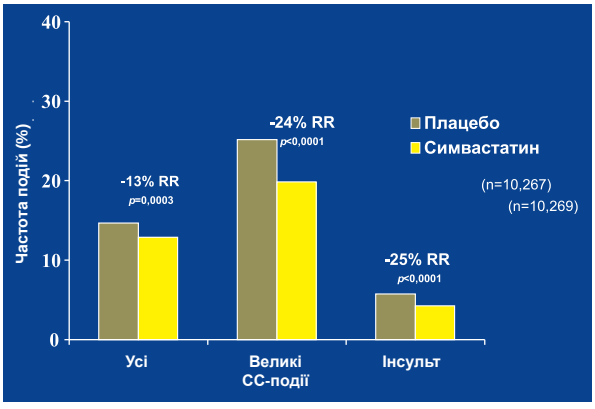


Рис. 3.13. *Вплив терапії симвастатином в дозі 40 мг/добу на смертність і частоту серцево-судинних ускладнень у хворих із низьким вихідним рівнем ХС. Результати дослідження HPS.*
RR — відносний ризик — симвастатин vs плацебо

Знайшла підтвердження гіпотеза щодо позитивного прогностичного впливу симвастатину у пацієнтів з еквівалентами ІХС, включаючи цукровий діабет і захворювання некоронарних судин. Показовими є результати лікування хворих на цукровий діабет, у яких на початку дослідження не було симптомів ІХС. У цій підгрупі ризик розвитку серцево-судинних ускладнень під впливом терапії знижувався на ⅓. На фоні прийому симвастатину на 27% знижувався ризик розвитку ішемічного інсульту. Під впливом лікування виявляли статистично достовірну динаміку показників ліпідного обміну. Рівень ХС знижувався в середньому на 1,2 ммоль/л, ХС ЛПНЩ — на 1,0 ммоль/л. Разом з тим, зменшення кількості серцево-судинних ускладнень не залежало як від початкових рівнів ХС і ЛПНЩ, так і від чутливості цих показників до терапії статином. Відмінності в частоті ускладнень стали статистично значимими вже протягом 2-го року дослідження і продовжували збільшуватися протягом усього періоду дослідження.

Дослідження CARE і LIPID були присвячені вивченню ефективності статинів (препарат правастатин) у хворих, які перенесли ІМ або мали в анамнезі нестабільну стенокардію. У першому з них (CARE) взяли участь 4159 хворих віком до 75 років з постінфарктним кардіосклерозом. У всіх пацієнтів відзначали помірно виражене підвищення рівня загального ХС у крові — до 6,2 ммоль/л. У групі активного лікування хворим призначали правастатин 40 мг/добу, в контрольній групі — плацебо, період спостереження становив 5 років. Основна кінцева точка дослідження — смерть від ІХС або нефатальний ІМ — відзначена у 13,2% хворих у групі плацебо і у 10,2% — у групі пацієнтів, які одержувала правастатин. Тобто ризик основних серцево-судинних ускладнень у групі активного лікування знизився на 24% (p<0,003), в основному за рахунок кількості повторних інфарктів (25%; p<0,006). У пацієнтів основної групи рідше виникала потреба в оперативному лікуванні, зокрема в АКШ (різниця становила 26%; p<0,005) і балонній ангіопластиці коронарних артерій (різниця — 23%; p<0,03).

Метою LIPID було вивчення прогностичного впливу правастатину в дозі 40 мг/добу у хворих з помірно підвищеним рівнем ХС у крові (в середньому — 5,6 ммоль/л), які перенесли нестабільну стенокардію або ІМ. У дослідження були включені 9014 пацієнтів, запланована тривалість спостереження — 5 років. Проте дослідження було достроково припинене з етичних міркувань, оскільки в групі пацієнтів, які приймали статини, вже протягом перших 2 років відзначали зниження ризику загальної та коронарної смертності на 23 і 24% відповідно. Кількість інфарктів, фатальних і нефатальних, вірогідно зменшилася на 29%.

Важливим фактором, що визначає ефект статинової терапії, є вплив на прогресування атеросклерозу. За даними досліджень різних статинів запобігання прогресуванню атеросклерозу потребувало істотного зниження ХС ЛПНЩ, не менше ніж на 45% від початкового рівня. Наприклад, «агресивна» гіполіпідемічна терапія із застосуванням аторвастатину в максимальній дозі (80 мг/добу) виявилася більш ефективною для запобігання атеросклеротичним змінам коронарних судин порівняно з «м'яким» зниженням рівня ліпідів за допомогою правастатину в дозі 40 мг/добу. Збільшення об'єму атеросклеротичних бляшок було зупинено у хворих, які приймали аторвастатин (–0,4%), на відміну від групи правастатину, у якій відзначали їх приріст (+2,7%; p=0,02).

Позитивний вплив на перебіг захворювання та переваги застосування аторвастатину у високих дозах порівняно з правастатином у стандартних дозах виявлено і у пацієнтів з гострим коронарним синдромом у дослідженні PROVE IT.

Прогностичний вплив аторвастатину у хворих на стабільну стенокардію та гіперхолестеринемію вивчали в дослідженні AVERT. У дослідження був включений 341 пацієнт. За даним коронарографії у всіх хворих були атеросклеротичні ураження як мінімум однієї коронарної артерії (стеноз >50%). При цьому клінічні прояви захворю-

вання (кількість та інтенсивність нападів стенокардії) були помірними чи відсутніми. Половині хворих призначали аторвастатин в дозі 80 мг/добу протягом 18 міс. У паралельній групі пацієнтам проводили ангіопластику з подальшим призначенням звичайного лікування. Результати AVERT виявили переваги активної гіполіпідемічної терапії у цих хворих і чітку тенденцію до зменшення кількості серцево-судинних ускладнень в групі пацієнтів, які приймали аторвастатин. Сумарну кількість таких ускладнень, як кардіальна смерть, нефатальний ІМ, цереброваскулярні ускладнення, потреба у проведенні повторної реваскуляризації, було зареєстровано у 13% пацієнтів, які приймали аторвастатин, і у 21% хворих, які одержували звичайну терапію.

Розувастатин у максимальній дозі 40 мг/добу викликав достовірну регресію коронарного атеросклерозу в дослідженні ASTEROID. За допомогою внутрішньосудинного ультразвукового датчика у 349 пацієнтів визначали динаміку об'єму атероми до і після 24-місячного лікування розувастатином. Зменшення об'єму атеросклеротичної бляшки під впливом терапії становило 3,15%; $p<0,001$, а різниця об'ємів у максимально стенозованих сегментах артерій — 9,1%. Інтегральний показник зменшення об'єму атеросклеротичної бляшки під впливом розувастатину становив 6,8%. Слід зазначити, що розувастатин, один із найбільш потужних гіполіпідемічних препаратів, особливо за впливом на рівень ХС ЛПНЩ. Крім того, препарат викликає підвищення рівня ХС ЛПВЩ в середньому на 14,7%. Порівняно з іншими статинами розувастатин виявив найбільш значний вплив на цей показник. Позитивні результати щодо застосування розувастатину були отримані в масштабному багатоцентровому рандомізованому дослідженні JUPITER. В зазначеному дослідженні взяли участь понад 17 000 осіб. Це були відносно здорові чоловіки віком старше 55 та жінки віком старше 65 років без серцево-судинних ускладнень в анамнезі, з низьким рівнем ХС ЛПНЩ (<3,36 ммоль/л), але з підвищеними показниками СРБ. Терапія — розувастатин 20 мг/добу чи плацебо — проводилась в середньому 1,9 року. Дослідження було припинено достроково після обрахування попередніх даних і встановлення беззаперечних доказів щодо зменшення серцево-судинних ускладнень та смертності під впливом активного лікування порівняно з плацебо. Застосування розувастатину сприяло 44-відсотковому зниженню відносного ризику щодо основних кінцевих точок, включаючи нефатальні ІМ та інсульт, потребу в госпіталізації у зв'язку з ОКС чи реваскуляризацією, а також смертність від серцево-судинних причин. Суттєво нижчим був абсолютний ризик щодо таких жорстких кінцевих точок, як кардіоваскулярна смерть, ІМ, інсульт. Показник становив 1,8% в групі плацебо та 0,9% — в групі розувастатину. Проте розувастатин відносно новий препарат, і на сьогодні у рамках програми GALAXY, що включає 22 багатоцентрових рандомізованих контрольованих дослідження, триває вивчення його ефективності та безпеки, а також впливу на прогноз розвитку ІХС.

Зниження ризику розвитку основних серцево-судинних ускладнень відзначали у плацебо-контрольованому англо-скандинавському дослідженні (ASCOT-LLA), в якому вивчали результати первинної профілактики ІХС у пацієнтів з АГ і помірно вираженим підвищенням рівня ХС у крові (до 6,5 ммоль/л). У дослідження було включено >10 тис. хворих. Крім АГ, вони мали не менше 3 додаткових факторів серцево-судинного ризику. Такими факторами вважали ГЛШ серця, зміни ЕКГ, цукровий діабет II типу, інсульт або транзиторну ішемічну атаку (ТІА) в анамнезі, мікроальбумінурію, протеїнурію, тютюнопаління. Пацієнти одержували адекватну антигіпертензивну терапію і додатково — аторвастатин в дозі 10 мг/добу чи плацебо. За результатами дослідження відносний ризик розвитку всіх коронарних ускладнень на фоні застосування аторвастатину знизився на 36%.

Загальний показник серцево-судинних ускладнень і потреба у проведенні хірургічних втручань щодо реваскуляризації міокарда становили 7,5% у групі аторвастатину і 9,5% — у групі плацебо. За етичними міркуваннями комітет з нагляду ASCOT-LLA ухвалив рішення щодо дострокового припинення дослідження вже через 1 рік після його початку, вважаючи неприпустимим відмову від активного лікування хворих з огляду на його очевидні переваги.

Основний механізм дії статинів пов'язаний з оборотною блокадою ферменту ГМГ-КоА-редуктази, що забезпечує синтез ХС. Зниження внутрішньоклітинної концентрації ХС стимулює функцію клітинних рецепторів і підвищує плазмовий кліренс ХС ЛПНЩ. Терапія статинами супроводжується істотним зниженням рівня ХС ЛПНЩ (в середньому на 25–40%), помірно вираженим підвищенням рівня ХС ЛПВЩ (на 5–15%) і зниженням рівня ТГ на 15–50%. Основні фармакологічні властивості препаратів групи статинів наведені в табл. 3.9.

Існують розрахунки, за якими ризик розвитку ускладнень (смерть і кількість випадків нефатального ІМ) зменшується на 7% при зниженні рів-

Таблиця 3.9

Фармакологічні властивості препаратів групи статинів

Показник	Препарат					
	Аторвастатин	Ловастатин	Правастатин	Розувастатин	Симвастатин	Флувастатин
T_{max}, год	2–3	2–4	0,9–1,6	3–5	1,3–2,4	4
C_{max}, нг/мл	27–66	10–20	45–55	37	10–34	55
Біодоступність, %	12	5	18	20	5	6
Зв'язування з білками плазми крові, %	80–90	>95	43–55	88–90	94–98	>99
Метаболіти	Активні	Активні	Неактивні	Активні (мінімально)	Активні	Неактивні
Метаболізм при участі P450 (CYP)	Так	Так	Ні	Так	Так	Так
Ліпофільність	+	+	—	—	+	+
$T_{½}$, год	15–30	2,9	1,3–2,8	20,8	2–3	4,7
Екскреція з сечею, %	2	10	20	10	13	6
Екскреція з калом, %	70	83	71	90	58	90

T_{max} — період досягнення максимальної концентрації у плазмі крові; C_{max} — максимальна концентрація у плазмі крові; $T_{½}$ — період напіввиведення.

ня загального ХС на кожні 0,6 ммоль/л протягом перших 2 років терапії статинами і ще на 22% — протягом наступних 3–5 років. Разом з тим результати масштабних клінічних досліджень (4S, WOSCOPS, CARE, HPS) свідчать про відмінності між гіполіпідемічною складовою дії статинів і характером їх впливу на прогноз. Наприклад, у дослідженні 4S зниження частоти серцево-судинних ускладнень відзначали раніше, ніж цього можна було очікувати з урахуванням лише гіполіпідемічної дії симвастатину.

У дослідженні MAAS (381 пацієнт, який одержував симвастатин в дозі 20 мг/добу) відзначали не лише достовірне зниження рівнів ХС і ХС ЛПНЩ в крові, але й істотний вплив препарату на процес прогресування атеросклерозу за даними ангіографії. Так, у пацієнтів групи плацебо до кінця 4-річного періоду спостереження виявляли прогресування оклюзії коронарних артерій, а терапія симвастатином супроводжувалася стабілізацією атеросклеротичного процесу.

У дослідженні HPS зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень під впливом тривалого лікування симвастатином відзначали у всіх пацієнтів незалежно від початкового рівня ХС крові, включаючи хворих з практично нормальними показниками ліпідограми.

За даними більшості клінічних досліджень застосування статинів дозволяє попередити розвиток ішемічних інсультів; ця дія, очевидно, не зв'язана безпосередньо з впливом на рівень ХС сироватки крові. Певним доказом існування неліпідних механізмів дії статинів є їх ефективність у хворих із гострим коронарним синдромом, коли позитивну дію статинів, зокрема аторвастатину, виявляли вже протягом перших тижнів після початку лікування, тобто протягом часу, якого явно недостатньо для оптимальної реалізації гіполіпідемічного ефекту (PROVE IT). Навіть короткий курс застосування аторвастатину (7 днів по 40 мг/добу) перед проведенням транслюмінальної ангіопластики забезпечував хворим на стабільну стенокардію в ході хірургічного втручання менші ураження міокарда. Ступінь ураження оцінювали за біохімічними показниками. Вважають, що в основі такої кардіопротекторної дії статинів лежать неліпідні механізми. Ці додаткові неліпідні механізми дії статинів одержали назву плеотропних. Вони пов'язані з нормалізацією функції ендотелію, гальмуванням проліферації гладком'язових клітин судин, впливом на апоптоз, протизапальною, антитромботичною й антиоксидантною активністю препаратів, стабілізацією атероматозних бляшок. Існування плеотропних ефектів пояснюють складним механізмом блокади ГМГ-КоА-редуктази. Біохімічним субстратом для них є відмінні від ХС продукти метаболізму мевалоната. Ці речовини одержали назву ізопреноїдів. Вважають, що вони беруть участь у регуляції процесів проліферації, диференціації, міграції, функціонування (експресія ендотеліальної NO-синтази) і апоптозу клітин крові й судинної стінки. Існують дані щодо протидії статинів ефектам ангіотензину II. Під впливом статинів спостерігали зниження концентрації фібриногену та інгібітора активатора плазміногену I, а також в'язкості крові. Частково антиагрегантні властивості статинів пов'язані зі зниженням вмісту ХС у фосфоліпідах мембран тромбоцитів. У експериментах відзначали медіаторну активність статинів у процесах ангіогенезу, перш за все коронарного. Серед додаткових ефектів статинів слід зазначити підвищення чутливості тканин до інсуліну, що має

важливе значення для пацієнтів із супутнім цукровим діабетом.

Клінічні дослідження останніх років підтвердили, що поряд із динамікою ліпідних показників терапія статинами супроводжується зниженням концентрації СРБ і протизапальних цитокінів, що вірогідно корелює з прогнозом захворювання. Ці факти дають підстави вважати, що зниження рівня загального ХС, ХС ЛПНЩ і СРБ — взаємодоповнюючі маркери ефективності лікування, які підтверджують гіпотезу про клінічне значення неліпідних механізмів дії статинів. Таким чином, визначення тільки показників ліпідограми не повністю відображає спектр дії статинів. Тому їх призначення має базуватися на загальній оцінці серцево-судинного ризику, навіть за умови нормального рівня ХС. Враховуючи наведені дані, необхідність у призначенні статинів визначається більшою мірою величиною серцево-судинного ризику, ніж рівнем ХС у крові (якщо йдеться про нормальні чи помірно підвищені показники).

Лікування статинами має бути тривалим, оскільки поліпшення прогнозу можливе тільки за умови тривалої терапії. Відмова від прийому гіполіпідемічних засобів супроводжується поверненням показників ліпідограми до початкового рівня вже протягом 1 міс. Сучасна концепція гіполіпідемічної терапії передбачає своєрідний «каскад» ефектів статинів за умови їх тривалого застосування. Протягом перших тижнів/місяців терапії спостерігається стабілізація атероматозних бляшок за рахунок відновлення функції ендотелію, зменшення системного запалення. Результати зазначеного етапу супроводжуються стабілізацією клінічного стану пацієнтів, зменшенням проявів ішемії. Важливою характеристикою початку дії статинів є позитивний прогностичний вплив, що реалізується після 1-го року лікування, зокрема щодо показника виживаності.

Наступний етап статинового каскаду стосується впливу на прогресування атеросклерозу після 2–4-річної постійної терапії. Прикладом антиатеросклеротичної дії статинів можуть служити результати досліджень, у яких активне лікування супроводжувалось не лише відсутністю прогресування атеросклерозу в уражених сегментах коронарних артерій (MARS, 1993; CCAIT, 1994; MAAS, 1994; A-PLUS, 2004), але й регресом існуючих атеросклеротичних бляшок (REVERSAL, 2004; ASTEROID, 2006).

Третій етап дії статинів потребує тривалого лікування (⩾4 років). Це етап досягнення основної стратегічної мети терапії: зниження частоти кардіальної та загальної смертності, запобігання розвитку серцево-судинних ускладнень.

Нарешті, є відомості про позитивний вплив статинів на некардіальну патологію. Так, у процесі лікування пацієнтів із цукровим діабетом II типу відзначено сприятливу дію симвастатину не лише на розвиток серцево-судинних ускладнень, але й на перебіг основного захворювання. У хворих, які приймали статини, відзначене зниження частоти розвитку цукрового діабету. Перспективно виглядає інформація про застосування статинів для лікування та профілактики хвороби Альцгеймера і судинної деменції. У пацієнтів похилого віку застосування статинів призводило до зменшення вираженості остеопорозу і частоти переломів кісток. Є дані про використання імуномодулюючої дії статинів у трансплантології. Описані позитивні результати застосування симвастатину при біліарному цирозі печінки, а також для розчинення конкрементів ХС у жовчному міхурі.

На сьогодні визначені цільові рівні показників загального ХС і ХС ЛПНЩ, досягнення яких у процесі лікування вірогідно супроводжується зниженням частоти серцево-судинних ускладнень і поліпшенням прогнозу. Для пацієнтів з ІХС ці рівні становлять <4,5 ммоль/л (175 мг/дл) для загального ХС і <2,5 ммоль/л (96 мг/дл) для ХС ЛПНЩ. Відповідно до Європейських рекомендацій з профілактики серцево-судинних захворювань аналогічні рівні загального ХС і ХС ЛПНЩ доцільно підтримувати у пацієнтів, які мають еквіваленти ІХС і високий багатофакторний ризик розвитку серцево-судинних ускладнень — >5% протягом 10 років.

За даними метааналізу Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators (CTT) зниження ХС ЛПНЩ на 1 ммоль/л під впливом терапії статинами дозволяє знизити смертність від ІХС на 19%, частоту нефатального ІМ на 26%, потребу в хірургічних втручаннях >20% (рис. 3.14).

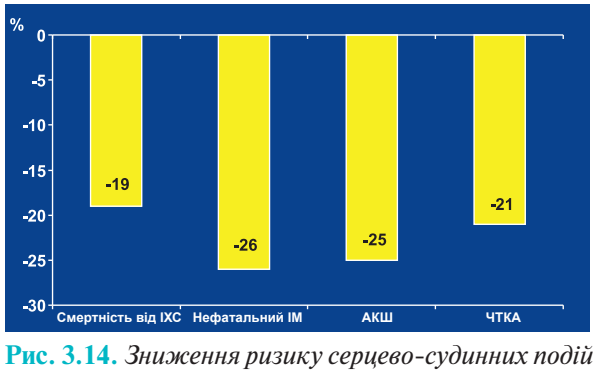


Рис. 3.14. *Зниження ризику серцево-судинних подій при зниженні ХС ЛПНЩ на 1 ммоль/л при лікуванні статинами. Результати метааналізу Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators (CTT)*

Дози статинів, рекомендовані для лікування хворих на стабільну стенокардію, встановлені на підставі результатів клінічних досліджень, у яких доведена ефективність препаратів щодо зниження смертності та нефатальних ускладнень. Для хворих на стенокардію добові дози становлять:

симвастатин — 20–40 мг;

правастатин — 40 мг;

аторвастатин — 10–20–80 мг.

У ряді клінічних досліджень виявлені переваги аторвастатину у високих дозах (80 мг/добу) порівняно з низькими (10 мг/добу) відносно ризику серцево-судинних ускладнень. Так, у дослідженні TNT частота основних ускладнень (коронарна смерть, фатальний і нефатальний ІМ, фатальний і нефатальний інсульт) становила 8,7% у хворих, які приймали аторвастатин в дозі 80 мг, і 10,9% — у пацієнтів, що приймали препарат в дозі 10 мг. Таким чином, призначення аторвастатину у високих дозах порівняно з низькими приводило до зниження відносного ризику розвитку основних серцево-судинних ускладнень на 22% ($p<0,001$). Підвищення дози аторвастатину до максимальної (80 мг/добу) не супроводжувалося підвищенням частоти таких побічних реакцій, як міопатія, міалгія. Разом з тим застосування аторвастатину у високих дозах підвищувало частоту печінкових реакцій з підвищенням активності сироваткових трансаміназ (з 0,2 до 1,2%; $p<0,001$). Тому застосування аторвастатину у високих дозах вважається доцільним у пацієнтів із високим ризиком, а також за умови значного підвищення рівня ХС, головним чином при тяжких спадкових формах дисліпідемії.

Терапія статинами характеризується досить високою безпекою і хорошою переносимістю. Найбільш частими побічними ефектами при прийомі статинів були диспептичні розлади (метеоризм, дискомфорт і біль у ділянці шлунка, нудота, запор, діарея). Як правило, зазначені явища посилювалися при підвищенні дози лікарського препарату. Досить рідкою (0,01–0,03%), але найбільш серйозною побічною реакцією, пов'язаною з дією статинів, є міопатія. Її клінічні прояви — міалгія, м'язова слабкість, судоми, підвищення рівня креатинкінази крові, рідше — лихоманка, дуже рідко — рабдоміоліз, міоглобінемія та ниркова недостатність. Тяжкі травми й оперативні втручання, виражена артеріальна гіпотензія, тяжкі інфекційні захворювання і метаболічні розлади, неконтрольовані судоми та існуюча ниркова недостатність належать до факторів, що підвищують ризик розвитку міопатії при застосуванні статинів. Ризик розвитку міопатії зростає також при одночасному застосуванні статинів з деякими іншими лікарськими засобами. Серед них найбільше значення мають фібрати, (наприклад гемфіброзил), препарати нікотинової кислоти, антибіотики групи макролідів (еритроміцин), антивірусні засоби — інгібітори протеаз (нефазодон), імунодепресанти, циклоспорин.

Статини метаболізуються за участю системи печінкових цитохромів Р450. Ряд лікарських засобів (аміодарон, верапаміл, лідокаїн, тарфенадин, лоратадин, діазепам, барбітурати, циметидин, рифампіцин та ін.) і деякі харчові продукти (грейпфрутовий сік) впливають на активність печінкових цитохромів, зокрема ізоферментів CYP 3A4 і CYP 2C9. Вони можуть значною мірою змінювати фармакологічні властивості статинів, їх біодоступність і тривалість дії, що слід враховувати при призначенні комбінованої, часто багатокомпонентної терапії.

Гепатотоксичну дію з підвищенням активності печінкових трансаміназ реєстрували у різних клінічних дослідженнях із застосуванням статинів з частотою 1–2%. Ці порушення частіше були безсимптомні й розвивалися протягом перших місяців лікування, при підвищенні дози препарату, у разі наявної хронічної патології печінки. Для запобігання можливій гепатотоксичній дії статини протипоказані пацієнтам з активними захворюваннями печінки, особам, які зловживають алкоголем, а також при стійкому безсимптомному підвищенні активності печінкових трансаміназ. До початку і в період лікування рекомендується контролювати лабораторні показники — рівень печінкових ферментів і креатинкінази. Підвищення активності печінкових ферментів більше ніж у 3 рази, а креатинкінази більше ніж в 10 разів порівняно з верхньою межею норми потребує відміни статинів, проведення відповідних лікувальних заходів і контролю лабораторних показників до їх повної нормалізації.

Серед інших побічних ефектів при застосуванні статинів відзначають порушення сну, запаморочення, головний біль, алергічні реакції.

Таким чином, на сьогодні існують докази позитивного впливу статинів і омега-ПНЖК на прогноз ІХС. Інші гіполіпідемічні засоби за результатами клінічних досліджень не мають вірогідного впливу на прогностичні показники.

Похідні фіброєвої кислоти чи фібрати характеризуються позитивним впливом на ліпідний обмін, особливо при гіпертригліцеридемії, зниженні показників ХС ЛПВЩ, у пацієнтів з метаболічним синдромом і цукровим діабетом II типу. Вони мають складний механізм дії

з впливом на синтез і катаболізм ліпідів, збагачених ТГ. Він полягає у стимуляції ядерних рецепторів, які активуються проліфератором пероксисом (РАПП). Фібрати — прямі ліганди підтипу α РАПП. Активовані РАПП регулюють генну експресію синтезу апо AI і апо AII, основних білків ЛПВЩ. За рахунок активації синтезу ензиму ліпопротеїнліпази РАПП підвищують катаболізм ліпідних комплексів, збагачених ТГ. Вплив фібратів на обмін ХС ЛПНЩ багатогранний і залежить від функціональної активності ЛПНЩ-рецепторів і концентрації ТГ. Зокрема, при дисліпідемії IIB типу за класифікацією Фредриксона у пацієнтів з гіпертригліцеридемією нерідко відзначають помірно підвищений або навіть нормальний рівень ЛПНЩ, проте зростає субпопуляція частинок малого розміру, підвищеної щільності, збагачених апо В, тобто тих, які мають підвищену атерогенність. В експериментальних і клінічних дослідженнях фібрати сприяли зниженню концентрації таких атерогенних частинок, а також підвищували афінність клітинних рецепторів до ЛПНЩ. Фібрати нормалізують метаболізм жирних кислот шляхом експресії комплексу генів, що забезпечують їх природне мітохондріальне окиснення. Внаслідок цього в крові знижується концентрація вільних жирних кислот, які є субстратом для синтезу ТГ.

Разом з тим, для фібратів виявлені суперечливі дані щодо впливу на кардіальну смертність і можливе підвищення некардіальної смертності, які потребують подальшого вивчення та уточнення. У зв'язку з цим застосування фібратів, як і інших гіполіпідемічних препаратів та їх комбінацій зі статинами, рекомендовано для лікування виражених порушень ліпідного обміну, а також для досягнення цільового рівня ХС у хворих з дуже високим ризиком, визначеним як щорічна смертність >2%. Як показання для фібратів і препаратів нікотинової кислоти розглядаються особливі варіанти дисліпідемій зі зниженням ХС ЛПВЩ і підвищенням ТГ. Фібрати мають певні переваги перед нікотиновою кислотою при лікуванні дисліпідемії такого типу у пацієнтів з цукровим діабетом, що зумовлено відсутністю впливу на рівень глюкози крові.

Фібрати значно знижують рівень ТГ (на 40–50%) і здатні підвищити ХС ЛПВЩ на 10–20%, за деяким даними — до 30%. У класичному дослідженні VA-HIT з використанням гемфіброзилу продемонстроване достовірне зменшення кількості кардіальних ускладнень у чоловіків з практично нормальним рівнем ХС ЛПНЩ і низьким — ХС ЛПВЩ. Вважається, що позитивні результати терапії гемфіброзилом пов'язані з підвищенням рівня ХС ЛПВЩ.

Для монотерапії фібратами розвиток міопатії не характерний, але як вище зазначалось, комбіноване застосування фібратів і статинів може підвищувати ризик розвитку цього серйозного ускладнення, ймовірно, в результаті взаємодії препаратів на спільному етапі метаболізму (глюкуронізація). Для фенофібрату, одного з найпоширеніших препаратів-фібратів, подібна взаємодія не характерна, і при одночасному застосуванні статинів в середніх терапевтичних дозах з фенофібратом виникнення міопатії є малоймовірним.

Протипоказання до призначення фібратів — порушення функції печінки та нирок, а також жовчнокам'яна хвороба.

Найбільш частим побічним ефектом фібратів є диспепсії, частота яких у різних дослідженнях досягала 5%. До більш тяжких небажаних реакцій при прийомі фібратів належить холестаз, підвищення активності печінкових трансаміназ у сироватці крові, порушення функції печінки, описані окремі випадки панкреатиту.

Якщо адекватний контроль показників ліпідного спектра крові неможливий внаслідок непереносимості статинів у високих дозах, перспективним вважають застосування статинів з езетимібом, новим препаратом, що блокує всмоктування ХС у кишечнику. Дотепер одержані обнадійливі результати застосування цієї комбінації. При призначенні статину і езитимібу в середніх дозах додаткове зниження рівня ХС і ХС ЛПНЩ становить 10–15%. Вплив подібних комбінацій лікарських препаратів на смертність і перебіг захворювання вивчаються.

Інгібітори АПФ

Донедавна основними показаннями для призначення інгібіторів АПФ були СН, АГ і цукровий діабет, перш за все при наявності супутньої АГ або мікроальбумінурії. Призначення інгібіторів АПФ хворим стабільною стенокардією з метою вторинної профілактики вивчали у трьох великих дослідженнях.

У дослідженні HOPE взяли участь пацієнти з ІХС, цукровим діабетом і високим ризиком серцево-судинних ускладнень, але без СН. Досліджуваний препарат — раміприл в дозі 10 мг/добу, тривалість дослідження — 5 років.

У дослідження EUROPA були включені різні за ступенем ризику хворі на стабільну стенокардію без клінічних ознак СН. Досліджуваний препарат — периндоприл в дозі 8 мг/добу, тривалість дослідження — 4,2 року.

У дослідження PEACE включали пацієнтів зі стабільною стенокардією без СН. Досліджуваний препарат — трандолаприл в дозі 2–4 мг добу, тривалість спостереження — 4,8 року.

Дослідження HOPE і EUROPA продемонстрували зниження серцево-судинного ризику (кардіальна смерть, нефатальний ІМ) під впливом терапії інгібіторами АПФ на 26 і 20% відповідно (рис. 3.15).

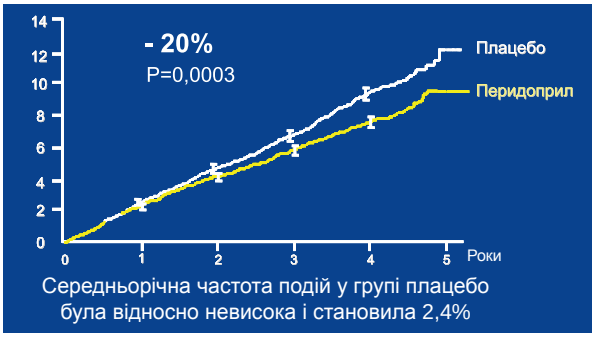


Рис. 3.15. *Результати дослідження EUROPA. Терапія периндоприлом впливала на прогноз пацієнтів з хронічною ІХС. Комбінований показник, що включав коронарну смерть + некардіальну смерть + нефатальний ІМ, на фоні прийому препарата знизився на 20%*

За результатами PEACE зниження ризику було недостовірним і незначним (на 5%). Істотні відмінності, виявлені в зазначених дослідженнях, імовірно, відображають не стільки прогностичні впливи різних інгібіторів АПФ, скільки відмінності між їх учасниками. Так, у дослідженні PEACE показник річної смертності був низьким і становив 0,8%, а в дослідженні HOPE — 1,6%. Попередні реваскуляризаційні втручання проведені у 72% пацієнтів у PEACE і у 44% — у дослідженні HOPE. Середній рівень АТ був також нижчим у пацієнтів у дослідженні PEACE, ніж у двох інших. У всіх трьох дослідженнях значно відрізнялася базова терапія. Наприклад, гіполіпідемічні засоби одержували 70% пацієнтів у PEACE і лише 29% — у HOPE. Антитромботичні препарати — 96 і 76% відповідно. Таким чином, імовірно, що більш низький вихідний ризик серцево-судинних ускладнень і висока якість базової терапії учасників PEACE зумовили результати дослідження. Проте не виключено, що вплив на показники серцево-судинного ризику залежить і від фармакологічних особливостей кожного препарату.

Важливим підсумком усіх трьох наведених досліджень стало значне зниження частоти розвитку застійної СН на фоні терапії інгібіторами АПФ. Крім того, застосування раміприлу супроводжувалося істотним (до 32%) зменшенням кількості інсультів. Подібну тенденцію відзначали у дослідженні PEACE, різниця між групою трандолаприлу і плацебо становила 24%. Важливим компонентом терапевтичної дії інгібіторів АПФ у пацієнтів зі стабільною стенокардією дослідники вважають вплив на рівень АТ.

Призначення інгібіторів АПФ показано всім хворим на стабільну стенокардію з АГ, цукровим діабетом, СН, безсимптомною дисфункцією ЛШ.

При відсутності зазначеної супутньої патології призначення інгібіторів АПФ пацієнтам зі стабільною стенокардією рекомендовано з урахуванням оцінки співвідношення потенційної користі, з одного боку, і ризику побічних реакцій, вартості лікування — з іншої. Препаратами вибору для лікування хворих на стабільну стенокардію є інгібітори АПФ з доведеною ефективністю щодо даного показання і у відповідних дозах (раміприл 10 мг/добу; периндоприл 10 мг/добу).

Блокатори β-адренорецепторів

У пацієнтів, які перенесли ІМ, застосування блокаторів β-адренорецепторів знижує ризик кардіальної смерті й повторного інфаркту на 30%. Призначення блокаторів β-адренорецепторів в гострий період ІМ має незначний вплив на показник смертності, тоді як тривале застосування цих препаратів знижує смертність хворих у середньому на 24%. Причому блокатори β-адренорецепторів, які мають внутрішню симпатоміметичну активність (ацебутолол) виявилися в цьому плані низькоефективними. Відсутні достатні докази впливу на смертність і для препарату атенолол, одного з найпоширеніших препаратів блокаторів β-адренорецепторів. Слід зазначити, що спеціально спланованих контрольованих досліджень щодо вивчення прогностичного впливу блокаторів β-адренорецепторів у хворих зі стабільною стенокардією не проводили.

Але з огляду на результати, одержані у пацієнтів, які перенесли ІМ, блокатори β-адренорецепторів були внесені у схему лікування стабільної стенокардії. Це відбулося тому, що дослідження блокаторів β-адренорецепторів у хворих з постінфарктним кардіосклерозом передували їх застосуванню при стабільній стенокардії. Надалі в найбільш масштабних дослідженнях блокаторів β-адренорецепторів за участю хворих на стабільну стенокардію — APSIS і TIBET — плацебо не використовували, виходячи з інтересів пацієнтів і неетичності відмови від активної терапії протягом тривалого часу. У дослідження APSIS було включено 809 учасників з клінічно підтвердженою стабільною стенокардією, період спостереження становив 3,4 року.

За результатами дослідження верапаміл у лікарській формі з модифікованим вивільненням активної речовини (SR) 240–480 мг/добу і метопролол SR 100–200 мг/добу мали однакову ефективність щодо запобігання серцево-судинним ускладненням. Причому подальше, до 9 років, спостереження хворих APSIS підтвердило позитивний вплив лікування на прогноз, особливо у жінок без супутнього цукрового діабету. У дослідженні TIBET взяли участь 682 пацієнти зі стенокардією напруження, період спостереження — 2 роки. Результати лікування ніфедипіном у лікарській формі з уповільненим вивільненням (SR), 20–40 мг 2 рази на добу, і атенололом 50 мг 2 рази на добу, не відрізнялися. Переваги мала комбінована терапія із застосуванням обох препаратів, відзначали тенденцію до зниження частоти раптової смерті, нефатального інфаркту і нестабільної стенокардії. Подібні результати отримані в дослідженні IMAGE, в якому порівнювали ефективність метопрололу 200 мг/добу і ніфедипіну 40 мг/добу у 280 хворих на стабільну стенокардію. У всіх пацієнтів були позитивні проби з дозованим фізичним навантаженням. Обидва препарати підвищували толерантність до фізичного навантаження і тривалість його виконання, хоча метопролол — більшою мірою. Комбінована терапія виявилась більш ефективною, ніж лікування кожним препаратом окремо. У невеликому випробуванні ASIST брали участь пацієнти з ІХС, які на етапі до лікування мали незначну кількість або й зовсім не мали нападів стенокардії. Застосування у цих пацієнтів атенололу (100 мг/добу), на відміну від плацебо, продемонструвало позитивний вплив на комбіновані кінцеві точки, включаючи зменшення кількості нападів чи появу стенокардії. За даними добового моніторування ЕКГ атенолол зменшував кількість як больових, так і безбольових ішемічних епізодів. У дослідженні TIBBS порівнювали ефективність бізопрололу і ніфедипіну (лікарська форма з уповільненим вивільненням активної речовини) у 330 хворих на стабільну стенокардію. У всіх учасників дослідження були ЕКГ-позитивні результати проб з дозованим фізичним навантаженням і більше 2 епізодів ішемії міокарда протягом 48-годинного холтерівського моніторування. Бізопролол призначали в дозі 10 мг/добу протягом перших 4 тиж і по 20 мг — в наступні 4 тиж. Ніфедипін призначали по 20 і 40 мг 2 рази на добу. Тривалість загального спостереження становила 1 рік. Бізопролол виявився більш ефективним щодо запобігання серцево-судинним ускладненням, таким як кардіальна смерть, гострий ІМ та госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії. Частота ускладнень становила 22,1% у групі бізопрололу і 33,1% — у групі ніфедипіну (p=0,033). Всі ці дані підтверджують антиангінальну ефективність блокаторів β-адренорецепторів, хоча й не надають достатніх доказів щодо покращання прогнозу у хворих на стабільну стенокардію.

Три препарати групи блокаторів β-адренорецепторів — метопролола сукцинат, бізопролол і карведилол — продемонстрували позитивний вплив на показники виживаності й перебігу захворювання у пацієнтів із ХСН. Застосування небівололу сприяло поліпшенню прогнозу при ХСН у хворих похилого віку (старше 70 років).

Блокатори кальцієвих каналів

Препарати фармакологічної групи блокаторів кальцієвих каналів, які знижують ЧСС, здатні поліпшувати прогноз пацієнтів після перенесеного ІМ, що виявлено в дослідженні DAVIT II з верапамілом, а також у підгрупі хворих без ознак СН у дослідженні MDPIT з дилтіаземом. У дослідженні INTERCEPT відзначали тенденцію до зниження серцевої смертності, нефатального повторного інфаркту та рефрактерної ішемії міокарда, а також істотне зниження потреби у проведенні реваскуляризаційних втручань у хворих після ІМ при застосуванні дилтіазему порівняно з плацебо. Блокатори кальцієвих каналів — ефективні антигіпертензивні засоби, проте вони можуть підвищувати ризик розвитку СН. У хворих на стабільну стенокардію не підтверджена прогностична ефективність дигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів. Застосування дигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів короткої дії не лише не запобігало ускладненню ІХС, але, навпаки, при використанні у високих дозах (ніфедипін >40 мг/добу) спричиняло їх появу. Це викликало в середині 90-х років XX ст. активну дискусію, що закінчилася визнанням, що систематичне застосування вазодилататорів з короткою тривалістю дії, включаючи дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів, може негативно впливати на прогноз пацієнтів з ІХС і протипоказано при цій патології. Разом з тим, для симптоматичного лікування стабільної стенокардії за необхідності можна призначати дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів у вигляді препаратів і лікарських форм тривалої дії, включаючи лікарські форми ніфедипіну. Причому їх застосування за даними деяких досліджень не тільки поліпшувало клінічні по-

казники, але й супроводжувалося позитивними тенденціями щодо зниження ризику розвитку серйозних серцево-судинних ускладнень, як, наприклад застосування амлодипіну в 2-річному дослідженні CAMELOT, що включало 1991 хворого на стабільну стенокардію. Проте результати, отримані в CAMELOT, не були статистично достовірними.

Таким чином, переконливих доказів на користь застосування блокаторів кальцієвих каналів для поліпшення прогнозу хворих на стабільну стенокардію на сьогодні немає. Блокатори кальцієвих каналів, які знижують ЧСС, можна розглядати як альтернативу блокаторам β-адренорецепторів при непереносимості чи наявності протипоказань до застосування останніх у хворих з постінфарктним кардіосклерозом, але без СН. У деяких пацієнтів блокатори кальцієвих каналів можуть погіршувати перебіг захворювання.

Рекомендації щодо фармакотерапії з метою поліпшення прогнозу у хворих на стабільну стенокардію

Для поліпшення прогнозу хворих на стабільну стенокардію (зниження смертності й частоти нефатальних серцево-судинних ускладнень) рекомендується призначення таких лікарських засобів (клас I, рівень доказовості A):

1. АСК 75–100 мг 1 раз на добу — всім пацієнтам без протипоказань до її призначення.

2. Статини — всім пацієнтам із підтвердженою ІХС, при відсутності протипоказань.

3. Інгібітори АПФ (за відсутності протипоказань) — пацієнтам з такими супутніми захворюваннями: АГ, застійна СН, безсимптомна дисфункція ЛШ, перенесений ІМ з дисфункцією ЛШ, цукровий діабет.

4. Блокатори β-адренорецепторів — всім пацієнтам, особливо з постінфарктним кардіосклерозом або СН, при відсутності протипоказань.

У хворих на стабільну стенокардію без супутньої патології інгібітори АПФ мають більш низький рівень доказовості щодо впливу на прогноз (клас IIa, рівень B). Застосування клопідогрелу можна розглядати як альтернативну антитромботичну терапію у пацієнтів з непереносимістю ацетилсаліцилової кислоти. Статини у високих дозах можуть бути рекомендовані пацієнтам з підтвердженим діагнозом ІХС і дуже високим ризиком серцево-судинних ускладнень (ризик серцево-судинної смертності >2% на рік).

Загальна концепція ведення хворих зі стабільною стенокардією представлена у вигляді мнемонічної схеми на рис. 3.16.

Рис. 3.16. *Препарати, які поліпшують прогноз у пацієнтів з атеросклерозом (А) та ІХС, — мнемонічна схема АІБС:*
А — аспірин
І — інгібітори АПФ
Б — блокатори β-адренорецепторів
С — статини
ЦД — цукровий діабет
ДФН — дозоване фізичне навантаження
У % зазначено зниження ризику серцево-судинних ускладнень

За особливими показаннями (клас II в — рівні доказовості B і C) можна призначати фібрати — хворим із низьким рівнем ХС ЛПВЩ і гіпертригліцеридемією за наявності цукрового діабету чи метаболічного синдрому, а також фібрати чи нікотинову кислоту в комбінації зі статинами хворим дуже високого ризику з низьким рівнем ХС ЛПВЩ і гіпертригліцеридемією.

АНТИАНГІНАЛЬНА ТЕРАПІЯ

Симптоми стенокардії та ознаки ішемії міокарда, в тому числі її безбольової форми, можуть бути усунуті за допомогою лікарських засобів, що зменшують потребу міокарда в кисні і/або збільшують кровотік в ішемізованій ділянці. До антиангінальних препаратів належать блокатори β-адренорецепторів, блокатори кальцієвих каналів та органічні нітрати.

Органічні нітрати

Нітрати використовують у клінічній практиці понад 100 років. Призначення нітрогліцерину для купірування нападів стенокардії практикується з 1879 р. Основними представниками групи органічних нітратів є гліцеролу тринітрат (нітрогліцерин), ізосорбіду динітрат й ізосорбіду мононітрат. Останній є природним активним метаболітом ізосорбіду динітрату. У всіх препаратів групи органічних нітратів однаковий механізм дії, вони належать до ендотелійнезалежних вазодилататорів. Анти-

ангінальний ефект нітратів реалізується за рахунок зниження потреби міокарда у кисні та поліпшення перфузії міокарда. Органічні нітрати діють шляхом вивільнення оксиду азоту (NO) — речовини, що є аналогом ендотелійзалежного релаксуючого фактора. NO активує гуанілатциклазу, в результаті чого утворюється цГМФ, що має властивість розслабляти гладком'язові клітини судин.

Вазодилатація, основний гемодинамічний ефект нітратів, має дозозалежний характер. При призначенні у низьких дозах нітропрепарати викликають розширення переважно венозних судин. Це призводить до депонування крові у венозному руслі та зниження переднавантаження на серце (перевантаження об'ємом). Зменшення притоку крові до серця за рахунок зазначеного механізму веде до зниження тиску в камерах серця, зокрема кінцево-діастолічного тиску в порожнині ЛШ і зниження систолічного напруження його стінок. Внаслідок цього потреба міокарда в кисні зменшується, а його перфузія покращується, особливо в субендокардіальних ділянках, що має важливе значення у пацієнтів з ІХС. При застосуванні високих доз препарати цієї групи впливають переважно на великі артерії, включаючи коронарні судини серця. Нітрати здатні запобігати і купірувати ангіоспазм коронарних артерій. Вони перерозподіляють коронарний кровоток до ішемізованих ділянок міокарда. Селективна дилатація саме великих коронарних судин — важливий чинник оптимізації міокардіального кровотоку в зонах ішемії. Слід зазначити, що малі/резистивні судини в цих ділянках і так максимально розширені завдяки аденозинопосредкованим компенсаторним механізмам ауторегуляції. Зазначений вплив нітратів на коронарне русло відрізняється від дії деяких інших вазодилататорів, наприклад дипіридамолу. Останній розслабляє артерії як великого, так і малого калібру, викликаючи перерозподіл коронарного кровотоку в ділянки міокарда, що не зазнали ішемії, і протидіє ауторегуляторним механізмам усунення ішемії, за рахунок чого можливий розвиток феномена «коронарного обкрадання». Органічні нітрати знижують рівень АТ.

Незважаючи на універсальність фармакологічного механізму дії органічних нітратів, між представниками цієї групи є істотні відмінності. Фармакологічні особливості характерні не лише для окремих нітратів, але й для різних лікарських форм цих препаратів. Найважливіші фармакологічні характеристики нітратів — біодоступність (% активної речовини, що надходить у системний кровообіг) і період напіввиведення. Нітрогліцерин — ліпофільна речовина, має дуже короткий період напіввиведення (1,0–4,4 хв) і характеризується широким діапазоном індивідуальної біодоступності при абсорбції в ШКТ, оскільки піддається активному метаболізму при первинному проходженні через печінку. Тому найчастіше використовують сублінгвальні/букальні лікарські форми нітрогліцерину, у яких активна речовина швидко і практично повністю абсорбується зі слизової оболонки порожнини рота і надходить у системний кровотік, минаючи печінку. Відсутність пресистемного печінкового метаболізму забезпечує швидке досягнення ефективної концентрації препарату в плазмі крові. Нітрогліцерин призначають у формі сублінгвальних таблеток, желатинових капсул або аерозолів. Препарат руйнується при контакті з повітрям, тому відкриту упаковку з таблетками не можна зберігати понад 30 днів. Термін зберігання нітрогліцерину у формі аерозолю більш тривалий. Існують лікарські форми нітрогліцерину для трансдермального застосування (пластири, диски). Використання подібних лікарських форм дозволяє пацієнтові самому регулювати час дії препарату. Ізосорбіду динітрат після абсорбції в ШКТ піддається активному метаболізму в печінці. Його основними метаболітами є ізосорбід-2-мононітрат та ізосорбід-5-мононітрат, останній має більш високу фармакологічну активність. Період напіввиведення ізосорбіду динітрату становить 1,1–1,3 г, біодоступність — 20–25% при прийомі всередину і до 59% — при сублінгвальному прийомі. Як правило, ізосорбіду динітрат призначають 2–4 рази на добу. Гідрофільний ізосорбід-5-мононітрат має найбільш тривалий серед нітратів час дії (період напіввиведення — 4,1–4,9 г) і високу біодоступність (до 90–100%) при пероральному прийомі. Препарат випускають у кількох лікарських формах, деякі з них розраховані на прийом 1 раз на добу.

Залежно від зазначених фармакологічних характеристик короткодіючі нітрати показані для купірування нападів стенокардії, тоді як препарати тривалої дії використовують для профілактики їх виникнення. Кількісні показники потреби у прийомі нітрогліцерину можуть служити простим і надійним критерієм ефективності антиангінальної терапії із застосуванням інших лікарських засобів.

Органічні нітрати застосовують для лікування практично всіх форм ІХС, в тому числі стабільної та вазоспастичної стенокардії. Наявність клінічного синдрому стенокардії залишається основним показанням для включення нітратів у схему лікування цих пацієнтів. Висока антиангінальна

ефективність дозволяє використовувати нітрати для профілактики та усунення ангінальних нападів у хворих на стабільну стенокардію напруження. Після прийому нітропрепаратів значно зменшується кількість нападів стенокардії та підвищується толерантність до фізичного навантаження, включаючи тривалість виконання навантаження до появи болю і/або ішемічних змін на ЕКГ. Лише 10% хворих на стабільну стенокардію не відповідають на прийом нітратів і ще у 10% розвиваються побічні ефекти, що потребують їх відміни. Загалом антиангінальна ефективність органічних нітратів відповідає ефективності блокаторів β-адренорецепторів і блокаторів кальцієвих каналів. Позиція щодо застосування нітратів як симптоматичної терапії нападів стенокардії відображена у вітчизняних і міжнародних рекомендаціях щодо лікування ІХС. Прогностичне значення нітратів, їх вплив на смертність і перебіг ІХС досі не доведені. Це пов'язано не тільки з суперечливими результатами наявних клінічних досліджень, але і з тим, що на сьогодні не проведені рандомізовані проспективні дослідження з об'єктивізації такого впливу, зокрема для хворих на стабільну стенокардію. Разом з тим, NO, основний ефекторний субстрат нітратів, забезпечує такі важливі фізіологічні функції, як регуляція судинного тонусу і антикоагулянтних властивостей крові, вплив на адгезію лейкоцитів, проліферацію гладком'язових клітин судин та апоптоз. Існують експериментальні докази антиатеросклеротичної дії NO. В експериментах нітрати нормалізували ендотеліальную функцію, зменшували ураження інтими судин і перешкоджали оксидації ЛПНЩ.

Протипоказання до призначення нітратів — підвищена чутливість до них, шок, гострий ІМ з низьким тиском наповнення ЛШ, артеріальна гіпотензія (САТ <90 мм рт. ст.), токсичний набряк легень, крововилив у мозок або недавно перенесена черепно-мозкова травма (у зв'язку з можливістю підвищення тиску спинномозкової рідини), закритокутова форма глаукоми, тяжка анемія.

Відносні протипоказання до призначення нітратів — обструктивна форма ГКМП і виражений аортальний стеноз. Разом з тим з появою у цих хворих синдрому стенокардії нітрогліцерин може бути корисним для його усунення.

Відсутність доказів позитивного впливу на прогноз і перебіг ІХС робить недоцільним застосування нітратів у хворих без стенокардії. За цією ж причиною немає підстав призначати нітрати пацієнтам з підозрою чи факторами ризику ІХС.

Взаємодія нітратів з іншими лікарськими засобами. Принципове значення має взаємодія органічних нітратів з інгібіторами ФДЕ, зокрема із сильденафілом, оскільки використання подібної комбінації може викликати потенційно небезпечну артеріальну гіпотензію. Застосування сильденафілу можливе лише за умови, як мінімум, 24-годинної перерви після прийому нітратів, включаючи нітрогліцерин. Посилення гіпотензивної дії відзначають при поєднані нітратів з барбітуратами, опіоїдними анальгетиками, трициклічними антидепресантами, алкоголем, а також іншими засобами, що знижують АТ.

Ослаблення вазодилататорного ефекту можливо при одночасному застосуванні органічних нітратів з карбахоліном, норепінефрином, фенілефрином, гістаміном, ангіотензином, ГКС, стимуляторами ЦНС, М-холіноблокаторами (атропіном). Фенобарбітал активує печінковий метаболізм нітратів, що може значно зменшити їх біодоступність в лікарських формах для перорального застосування.

Однією з основних проблем, пов'язаних з тривалим застосуванням нітратів, є розвиток толерантності. Толерантністю до нітратів вважають зниження клінічної ефективності лікарського засобу при регулярному його застосуванні. Дані про те, що ефективність нітратів може знижуватися, з'явилися ще наприкінці XIX ст., коли нітрати лише почали використовувати у клінічній практиці. Тривалий час висловлювали сумніви щодо клінічного значення цього феномену. Разом з тим регулярна терапія нітратами у ряді випадків супроводжується послабленням або повним зникненням їх клінічної дії та гемодинамічних ефектів. Механізм цього явища повністю не з'ясований. Існуючі гіпотези пояснюють розвиток толерантності зниженням концентрації сульфгідрильних (SH-) радикалів, активацією РААС, підвищенням внутрішньосудинного об'єму у зв'язку з порушенням трансваскулярного градієнта Старлінга, утворенням вільних радикалів, підвищенням деградації оксиду азоту.

Розвиток толерантності до нітратів значною мірою варіює у різних пацієнтів. Наприклад, постійний прийом звичайних таблеток ізосорбіду динітрату по 10–20 мг 4 рази на добу протягом 1 міс супроводжується повною втратою антиангінального ефекту у 10–15% хворих на стабільну стенокардію; у 60–70% пацієнтів ефективність лікарського засобу істотно знижується і у інших

10–15% хворих ефективність препарату залишається стабільною.

Для запобігання розвитку толерантності рекомендується режим призначення нітратів з обов'язковим «вільним від нітратів» проміжком часу протягом доби. Вважається, що для запобігання розвитку толерантності цілком достатньо «безнітратного» періоду тривалістю 8–12 год на добу.

Для нітратів характерні дозозалежні побічні ефекти, пов'язані з вазодилатацією. Найчастіше це головний біль, гіперемія шкіри обличчя, запаморочення. У деяких хворих головний біль носить виражений характер і є основною причиною відмови від прийому препаратів. В окремих випадках головний біль має минущий характер і зникає, незважаючи на продовження терапії. Антиангінальний ефект при цьому зберігається. Можливі ортостатична гіпотензія та рефлекторна активація симпатичного відділу вегетативної нервової системи з розвитком тахікардії та появою парадоксальної стенокардії. Дуже рідко прийом нітратів супроводжувався розвитком синкопальних станів.

Блокатори β-адренорецепторів

Блокатори β-адренорецепторів мають високу антиангінальну ефективність. Механізм дії блокаторів β-адренорецепторів полягає в конкурентній взаємодії з відповідним рецепторним апаратом (β_1- і β_2-адренорецепторами). Блокада β_1-адренорецепторів призводить до зниження ЧСС і зменшення скоротності міокарда. Обидва ці ефекти зменшують потребу міокарда в кисні та сприяють попередженню ішемії. Препарати цієї групи знижують ЧСС як у стані спокою, так і при фізичному навантаженні. Виняток становлять блокатори β-адренорецепторів з частковою агоністичною активністю, для яких характерне зниження ЧСС переважно під час фізичних навантажень. Позитивний вплив блокаторів β-адренорецепторів на перфузію ішемізованого міокарда пов'язаний з подовженням діастоли тобто періоду перфузії) за рахунок зниження ЧСС, а також з перерозподілом коронарного кровотоку внаслідок підвищення судинного опору в неішемізованих ділянках. Блокатори β-адренорецепторів — препарати першого ряду для лікування пацієнтів з АГ. Вони зменшують збудливість міокарда, підвищують поріг фібриляції шлуночків серця під час ішемії, перешкоджають розвитку аритмії. Відомо, що блокатори β-адренорецепторів мають універсальну антиішемічну дію і запобігають виникненню як больових, так і безсимптомних епізодів ішемії. Доведена ефективність блокаторів β-адренорецепторів у запобіганні нападів стенокардії/ішемії, викликаної фізичними навантаженнями.

Блокатори β-адренорецепторів розрізняють за селективністю взаємодії з β_1-адренорецепторами, за тривалістю дії, за наявністю внутрішньої симпатоміметичної активності та додаткових властивостей (наприклад здатності викликати вазодилатацію). Незважаючи на практично однакову антиангінальну ефективність різних блокаторів β-адренорецепторів, у сучасній клінічній практиці перевагу віддають кардіоселективним препаратам. Це зумовлено тим, що саме блокада β_1-адренорецепторів перешкоджає системному впливу симпатичного нейротрансмітера норадреналіну, що забезпечує основний антиагінальний ефект. Кардіоселективність сприяє зниженню частоти побічних ефектів, забезпечує кращу переносимість і безпеку тривалого лікування, особливо при супутній патології. Найчастіше використовують метопролол, атенолол, бізопролол. За необхідності можливе застосування інших блокаторів β-адренорецепторів — бетаксололу, карведилолу, небівололу. Для ефективної терапії має значення тривалість дії препарату. Бізопролол і бетаксолол завдяки особливостям фармакокінетики мають тривалий період напіввиведення, їх можна призначати 1 раз на добу, як і деякі лікарські форми метопрололу з уповільненим вивільненням активної речовини. Атенолол, з урахуванням його періоду напіввиведення (6–9 год) доцільно застосовувати 2 рази на добу. При підвищенні дози може зростати тривалість дії препарату, що необхідно враховувати при виборі режиму дозування. Стандартними антиангінальними дозами блокаторів β-адренорецепторів вважають:

- для атенололу — 100 мг 1 раз на добу або 50 мг 2 рази на добу;
- для бетаксололу — 20 мг 1 раз на добу;
- для бізопрололу — 10 мг 1 раз на добу;
- для метопрололу (лікарські форми тривалої дії) — 100–200 мг 1 раз на добу.

Основні фармакологічні особливості блокаторів β-адренорецепторів наведені в табл. 3.10.

Доза блокаторів β-адренорецепторів визначається негативним хронотропним ефектом препарату. При лікуванні стабільної стенокардії найпростішим клінічним критерієм оптимальної фармакологічної дії лікарського засобу є зниження ЧСС в стані спокою до 55–60 уд./хв. Блокатори β-адренорецепторів обмежують підвищення ЧСС і під час фізичних навантажень. У зв'язку з цим оптимальна доза препарату має сприяти підтримці ЧСС при фізичній активності на рівні до 75% порогової, тобто тієї, яка пов'язана з появою стено-

Таблиця 3.10

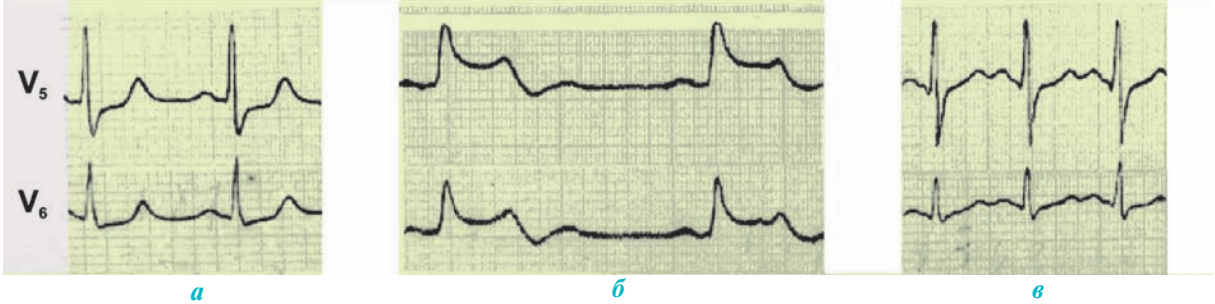
Фармакологічні властивості блокаторів β-адренорецепторів

Препарат	Селективність	Біодоступність, %	Період напіввиведення, год	Печінковий метаболізм	Елімінація
Атенолол	Так	45–50	6–7	Мінімальний	До 90% нирками в незмінному вигляді
Ацебутолол	Так	20–60	3–4	Так	Через кишечник до 50%
Бетаксолол	Так	90	14–22	Так	Переважно нирками до 80%
Бізопролол	Так	90	10–12	Так	Нирками/через кишечник приблизно по 50%
Карведилол	Так	25	6–12	Так	Переважно через кишечник до 60%
Метопролол	Так	50	3–4	Так	Переважно нирками у вигляді метаболітів
Надолол	Ні	30–40	12	Ні	Переважно нирками
Пропранолол	Ні	30	2–5	Так	Переважно нирками у вигляді метаболітів
Небіволол	Так	12–100	10–50	Так	Через кишечник до 50%

кардії. Вираженість блокади β-адренорецепторів можна оцінювати за результатами тестів з дозованим фізичним навантаженням. Ефективність антиангінальної терапії з використанням блокаторів β-адренорецепторів вважається достатньою при умові підвищення толерантності до фізичного навантаження і зменшення кількості нападів стенокардії та потреби в прийомі нітратів короткої дії (нітрогліцерин) для їх купірування.

Погіршення клінічної симптоматики під впливом блокаторів β-адренорецепторів можливе у осіб із вазоспастичною стенокардією (рис. 3.17а–*в*).

Побічні ефекти, характерні для блокаторів β-адренорецепторів — похолодіння кінцівок і симптоматична брадикардія, що може супроводжуватися запамороченням, рідше — артеріальна гіпотензія. Можлива поява чи посилення респіраторних симптомів (задишка), особливо у пацієнтів із БА/ХОХЛ. Кардіоселективні засоби в цих випадках мають певні переваги. Проте кардіоселективність — відносна характеристика — залежить від дози препарату, тобто зменшується або зникає при її підвищенні. Блокатори β-адренорецепторів можуть викликати слабкість і підвищену стомлюваність, проте, за результатами клінічних досліджень лише 0,4% хворих були змушені припинити лікування з цієї причини. Серед інших побічних реакцій реєстрували порушення AV-провідності, появу/посилення симптомів СН, головний біль, рідко — відчуття тривоги, дистимію, порушення сну, сплутаність свідомості (особливо у пацієнтів похилого віку). В літературі обговорюється питання про ризик виникнення депресій при призначенні блокаторів β-адренорецепторів. Проте переконливих доказів такого ризику на сьогодні немає. Описані випадки впливу блокаторів β-адренорецепторів на показники ліпідного обміну, зокрема підвищення рівня ТГ, але говорити про клінічне значення подібних змін немає підстав. Блокатори β-адренорецепторів можуть провокувати появу чи загострення псоріазу, алергічних реакцій. Порушення сексуальної функції при застосуванні блокаторів β-адренорецепторів реєстрували з частотою 5/1000 пацієнто-років.



а *б* *в*

Рис. 3.17. *Вазоспастична реакція при проведенні проби з дозованим фізичним навантаженням на фоні застосування блокатора β-адренорецепторів у пацієнта зі стенокардією Принцметала: а) ВЕМ-проба без препарата (100 Вт): ST-депресія 1,0–1,5 мм, стенокардія; б) «гострий» тест з 40 мг пропранололу (50 Вт): елевація сегмента ST, стенокардія; в) «гострий» тест з 20 мг ніфедипіну (150 Вт): ЕКГ без патологічних змін, стенокардія відсутня*

Загалом з урахуванням профілю побічних реакцій блокатори β-адренорецепторів відрізняються хорошою переносимістю, а за впливом на якість життя не відрізняються від інших антиангінальних засобів. Наприклад, у дослідженні APSIS оцінки якості життя, з огляду на побічні реакції, при прийомі метопрололу і верапамілу були аналогічними.

Протипоказаннями до призначення блокаторів β-адренорецепторів є: підвищена чутливість до цих препаратів, передсердно-шлуночкова блокада II–III ступеня, синдром слабкості синусного вузла, брадикардія (ЧСС у спокої до початку лікування <50 уд./хв), артеріальна гіпотензія (САТ <90 мм рт. ст.), БА, розлади периферичного кровообігу пізніх стадій, одночасне застосування інгібіторів МАО.

При наявності хронічних захворювань легень і бронхів застосування блокаторів β-адренорецепторів потребує обережності, необхідно використовувати кардіоселективні засоби. Цукровий діабет не є протипоказанням для призначення блокаторів β-адренорецепторів, але слід враховувати, що препарати здатні модифікувати дію гіпоглікемізуючих засобів (особливо інсуліну) і маскувати ознаки гіпоглікемії (тремор, тахікардію).

При раптовому припиненні терапії блокаторами β-адренорецепторів можливий розвиток синдрому відміни, що проявляється тахікардією, появою чи посиленням симптомів стенокардії/ішемії, негативною динамікою ЕКГ, підвищенням рівня АТ. В крайніх випадках можливі такі серйозні серцево-судинні ускладнення, як ІМ і навіть раптова смерть. Розвиток синдрому відміни тим імовірніший, чим тривалішим був період лікування і вищою доза препарату. Як правило, синдром відміни виникає протягом 1-го тижня після припинення лікування, але можливий його розвиток у більш пізні строки, до 21-го дня. Імовірним механізмом, відповідальним за розвиток синдрому відміни, вважають підвищення щільності β-адренорецепторів і активацію вивільнення катехоламінів на фоні прийому блокаторів β-адренорецепторів. Ще один механізм може бути пов'язаний з тим, що блокатори β-адренорецепторів пригнічують секрецію реніну шляхом впливу на β-адренорецептори нирок. Тому раптова відміна блокаторів β-адренорецепторів може викликати гіперренінемію з подальшим підвищенням АТ. При синдромі відміни відзначають підвищення агрегації тромбоцитів і посилення вивільнення тромбоксану A_2, що може провокувати ішемічні реакції. Тому відміну блокаторів β-адренорецепторів слід проводити поступово, під лікарським контролем, з урахуванням індивідуальних реакцій пацієнта. Для безпечної відміни в середньому вважається достатнім 2-тижневий період, протягом якого поступово знижують дозу препарату, але цей період може значно варіювати залежно від індивідуальних особливостей хворого.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Не рекомендуються та потребують особливої обережності комбінації блокаторів β-адренорецепторів з недигідропіридиновими блокаторами кальцієвих каналів (верапамілом, дилтіаземом, бепрідилом) у зв'язку з посиленням негативного впливу на скоротність міокарда, AV-провідність і рівень АТ. Препарати, що містять клонідин, резерпін, альфаметилдопу, не слід призначати одночасно з блокаторами β-адренорецепторів, з огляду на можливість значного зниження ЧСС. Потребує ретельного медичного контролю одночасне застосування блокаторів β-адренорецепторів і антиаритмічних препаратів, серцевих глікозидів. Застосування рентгенконтрастних йодовмісних засобів на фоні прийому блокаторів β-адренорецепторів підвищує ризик розвитку рефрактерних анафілактичних реакцій. Циметидин може знизити кліренс блокаторів β-адренорецепторів, які метаболізуються в печінці, і, відповідно, підвищити їх концентрацію у крові. Терапевтичні ефекти блокаторів β-адренорецепторів можуть знижуватися при одночасному застосуванні з ксантинами (амінофіліном і теофіліном).

Блокатори кальцієвих каналів

Блокатори кальцієвих каналів — неоднорідна група препаратів, що виявляють антигіпертензивну й антиангінальну дію. Основа фармакологічної активності блокаторів кальцієвих каналів — здатність блокувати транспорт іонів кальцію в клітину через потенціалзалежні (повільні) L-канали мембрани. Іони кальцію забезпечують взаємодію електричних і механічних процесів у кардіоміоцитах, гладком'язових клітинах і скелетних м'язах. У цих процесах бере участь внутрішньоклітинний кальцій і кальцій, що надходить ззовні. Для м'язового скорочення витрачається 85–90% внутрішньоклітинного і 10–15% кальцію, що надійшов у клітину через L-канали. М'язові клітини різних тканин мають різну потребу в позаклітинному кальції. Найбільш залежні від нього кардіоміоцити і гладком'язові клітини судинної стінки. Цим пояснюється відсутність істотного впливу препаратів групи блокаторів кальцієвих каналів на скелетні м'язи та незначний вплив на гладкі м'язи бронхів і ШКТ. Всі блокатори кальцієвих каналів виявляють досить

виражений вазодилатуючий ефект, включаючи безпосередній вплив на коронарні артерії серця. Блокатори кальцієвих каналів, які знижують ЧСС (верапаміл і дилтіазем), спричиняють негативний інотропний ефект і уповільнюють AV-провідність. Основні фармакодинамічні властивості дигідропіридинових похідних (ніфедипін, амлодипін, фелодипін) пов'язані з системним вазодилатуючим ефектом. В терапевтичних дозах їх вплив на скоротність і провідну систему міокарда незначний. Крім того, вплив цих препаратів на скоротність міокарда врівноважується рефлекторною активацією симпатичного відділу вегетативної нервової системи, що проявляється підвищенням ЧСС. Вираженість цього ефекту визначається фармакологічними властивостями дигідропіридинового блокатора кальцієвих каналів. Згодом, незважаючи на прийом дигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів, ЧСС може повертатися до початкових значень. Проте ознаки симпатоадреналової активації в деяких випадках зберігаються у процесі лікування і створюють передумови для виникнення небажаних побічних реакцій.

Антагоністи кальцію тривалої дії (амлодипін) або лікарські форми з уповільненим вивільненням активної речовини (такі форми існують для ніфедипіну, фелодипіну, верапамілу, дилтіазему) мають певні переваги, оскільки створюють стабільну концентрацію діючої речовини у плазмі крові і забезпечують постійний терапевтичний ефект. Основні фармакологічні особливості різних антагоністів кальцію наведено в табл. 3.11.

Механізм антиангінальної дії блокаторів кальцієвих каналів пов'язаний із розвантаженням серця за рахунок системної вазодилатації, а також з безпосереднім впливом на коронарні артерії серця і запобіганням коронароспазму. Серед додаткових позитивних ефектів блокаторів кальцієвих каналів слід назвати поліпшення діастолічної функції ЛШ. В експериментах були продемонстровані антитромботичні та антиатерогенні властивості антагоністів кальцію. Особливим показанням для призначення антагоністів кальцію є вазоспастична чи варіантна стенокардія (стенокардія Принцметала). Для ніфедипіну вазоспастична стенокардія була першим зареєстрованим показанням до застосування. Верапаміл і дилтіазем мають антиаритмічну дію при суправентрикулярних аритміях. При синдромі слабкості синусного вузла, порушеннях AV-провідності їх призначати не слід. Препаратами вибору у цьому разі можуть бути дигідропіридини. Антиангінальну ефективність блокаторів кальцієвих каналів було продемонстровано у клінічних дослідженнях. Наприклад, амлодипін в дозі 10 мг/добу призначали учасникам дослідження CAMELOT. Порівняно з плацебо амлодипін істотно зменшу-

Таблиця 3.11

Антагоністи кальцію: основні параметри фармакокінетики та режим дозування

Препарат	Дозування	Біодоступність, %	Період напівведення, год	Печінкова біотрансформація	Елімінація
Верапаміл: - лікарські форми з уповільненим вивільненням - звичайні лікарські форми	 120–480 мг 1 раз на добу 80–160 мг 3 рази на добу	20–35	4,5–12	Так	Переважно ниркова (>70%)
Дилтіазем: - лікарські форми з уповільненим вивільненням - звичайні лікарські форми	 120–320 мг 1 раз на добу 60–80 мг 3 рази на добу	40	5–7	Так	Ниркова та із жовчю
Ніфедипін: - лікарські форми з уповільненим вивільненням	 30–60 мг 1–2 рази на добу	45–50	2	Так	Переважно ниркова (>80%)
Амлодипін	5–10 мг 1 раз на добу	60–80	35–50	Так	Переважно ниркова
Фелодипін	5–10 мг 1 раз на добу	20	11–16	Так	Переважно ниркова (>70%)
Лерканідипін	10 мг 1 раз на добу	10	До 10 год при регулярному прийомі	Так	Ниркова/ШКТ по 50%

вав потребу в госпіталізації з приводу стенокардії та потребу в проведенні реваскуляризації впродовж 2-річного періоду спостереження.

У дослідженні CAPE амлодипін (10 мг/добу) ефективно зменшував кількість епізодів ішемії під час холтерівського моніторування ЕКГ після 7 тиж лікування. Відзначали зменшення кількості нападів стенокардії та потреби в нітрогліцерині.

Порівняно з ізосорбіду мононітратом (25–50 мг/добу) амлодипін (5–10 мг/добу) виявився більш ефективним у хворих похилого віку зі стабільною стенокардією у подвійному сліпому паралельному 28-тижневому дослідженні.

Дослідження CASIS було невеликим за обсягом — у ньому брали участь 315 хворих зі стабільною стенокрадією. Порівнювали антиішемічну ефективність амлодипіну в дозі 10 мг/добу і атенололу 100 мг/добу. Амлодипін впливав на толерантність до фізичного навантаження (тест на тредмілі). Атенолол мав переваги за зменшенням кількості епізодів ішемії міокарда під час холтерівського моніторування. Антиангінальна ефективність комбінації дигідропіридину з атенололом значно перевищувала ефективність кожного препарату окремо.

Подібні результати, коли комбінована терапія була більш ефективною, отримані в дослідженнях з ніфедипіном. Зокрема, в дослідженні IMAGE метопролол виявився ефективнішим від ніфедипіну за показниками толерантності до фізичного навантаження. Але результати комбінованого застосування досліджуваних препаратів перевищували ефективність монотерапії кожним із них. У випробуванні TIBET динаміка клінічних показників (толерантність до фізичного навантаження) і частота ускладнень ІХС (нестабільна стенокардія, ІМ і раптова смерть) вірогідно не відрізнялися в групах хворих, які одержували ніфедипін та атенолол. При цьому кількість ускладнень дещо зменшувалася під впливом комбінованої терапії.

Рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження ACTION, мета якого — оцінити вплив терапії ніфедипіном на перебіг захворювання у пацієнтів зі стабільною стенокардією, продемонструвало неоднозначні результати. У дослідженні взяли участь 7665 хворих на стабільну стенокардію без ознак СН (ФВ >40%). Ніфедипін призначали в дозі 30–60 мг 1 раз на добу. Період спостереження становив в середньому 4,9 року. Незважаючи на антиангінальний ефект ніфедипіну, комбіновані показники, що включають смертність від усіх причин, гострий ІМ, рефрактерну стенокардію, появу СН та інсульт, у групах активного лікування та плацебо вірогідно не відрізнялися. Єдиний показник, за яким виявлені позитивні зміни, — потреба у проведенні АКШ.

Побічні реакції при застосуванні блокаторів кальцієвих каналів дозозалежні й в основному зумовлені вазодилатацією. Найчастіше відзначають головний біль, гіперемію шкіри, тахікардію, запаморочення, набряки гомілок. Останні не пов'язані з затримкою рідини в організмі, мають доброякісний характер і, як правило, вираженість їх зменшується чи вони зникають після корекції дози препарату. Ці реакції найбільш виражені при використанні блокаторів кальцієвих каналів, похідних дигідропіридину. Верапаміл може викликати констипацію. Рідко при застосуванні блокаторів кальцієвих каналів виникали аритмія, посилення стенокардії, АГ, порушення з боку ШКТ. Застосування дигідропіридинів може супроводжуватися незначним збільшенням добового діурезу. При схильності до артеріальної гіпотензії, ризику розвитку СН, гемодинамічно значимому аортальному чи мітральному стенозі, обструктивній формі ГКМП застосування блокаторів кальцієвих каналів не рекомендується. У разі необхідності їх призначення необхідні особлива обережність і постійний клінічний контроль.

Оскільки всі блокатори кальцієвих каналів метаболізуються в печінці, при порушенні її функції збільшується період напіввиведення і підвищується біодоступність лікарських засобів, що потребує корекції режиму дозування та постійного клінічного спостереження. У такому разі слід уникати призначення блокаторів кальцієвих каналів в максимальних дозах. Верапаміл накопичується в організмі при регулярному прийомі, що може привести до посилення як терапевтичного ефекту, так і побічних реакцій. Для дилтіазему також характерна кумуляція, хоча і незначна. Дилтіазем і амлодипін можна застосовувати у хворих з порушеннями функції нирок. Амлодипін за показаннями при необхідності можна застосовувати у осіб з СН.

Слід враховувати можливість взаємодії блокаторів кальцієвих каналів з іншими лікарськими засобами. Так, верапаміл істотно (до 40%) підвищує концентрацію дигоксину в плазмі крові. Дилтіазем і ніфедипін також взаємодіють із дигоксином, але меншою мірою. Недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів не рекомендується комбінувати з блокаторами β-адренорецепторів з огляду на можливість потенціонування кардіодепресивної дії. Застосування блокаторів β-адренорецепторів з дигідропіридиновими блокаторами кальцієвих каналів є раціональною комбінацією щодо оптимізації терапевтичного ефекту та за-

побігання побічним реакціям, зокрема рефлекторній активації симпатичної нервової системи. Проте ця комбінація підвищує ризик розвитку СН, особливо у пацієнтів з наявними порушеннями скоротності міокарда.

Всі три групи антиангінальних препаратів (блокатори β-адренорецепторів, органічні нітрати, блокатори кальцієвих каналів), рекомендовані для симптоматичної терапії стабільної стенокардії, мають досить високу ефективність, що відображено у результатах проведених клінічних досліджень. Більш високу терапевтичну ефективність відзначено в порівняльних клінічних дослідженнях для блокаторів β-адренорецепторів і деяких блокаторів кальцієвих каналів. Так, у вищенаведеному дослідженні IMAGE 280 хворих на стабільну стенокардію приймали метопролол CR 200 мг/добу або ніфедипін SR 20 мг 2 рази на добу протягом 6 тиж. Обидва препарати підвищували толерантність до фізичних навантажень, проте метопролол — більшою мірою ($p<0,05$). У дослідженні APSIS верапаміл SR в дозі 240–480 мг/добу дещо ефективніше, ніж метопролол CR в дозі 100–200 мг/добу підвищував толерантність до фізичного навантаження. Але показники впливу на ризик серцево-судинних ускладнень для обох препаратів не відрізнялись. У дослідженні TIBBS (514) порівнювали антиангінальні й антиішемічні ефекти бізопрололу і ніфедипіну. Бізопролол виявився більш ефективним. Атенолол, ніфедипін та їх комбінацію вивчали в дослідженні TIBET за показниками толерантності до фізичного навантаження і результатами холтерівського моніторування ЕКГ. Обидва препарати (як при монотерапії, так і в комбінації) покращували показники переносимости навантаження та зменшували вираженість ішемічних проявів за даними добового моніторування ЕКГ порівняно з плацебо. Причому жоден варіант активного лікування не мав статистично достовірних переваг перед іншим. Водночас монотерапія ніфедипіном супроводжувалася більшою кількістю побічних реакцій, зокрема і таких, що потребували відміни препарату.

Аналіз порівняльних досліджень блокаторів β-адренорецепторів і блокаторів кальцієвих каналів у хворих на стабільну стенокардію свідчить, що перші більш ефективні у запобіганні ангінальним нападам, тоді як вплив обох груп препаратів на переносимость дозованих фізичних навантажень не відрізнявся.

Проведено кілька порівняльних досліджень антиангінальних та антиішемічних ефектів нітратів пролонгованої дії з блокаторами β- адренорецепторів і блокаторами кальцієвих каналів. У жодному з них не виявлено впливу нітратів на смертність хворих на стабільну стенокардію. Блокатори β-адренорецепторів і блокатори кальцієвих каналів порівняно з нітратами пролонгованої дії мали незначні переваги щодо антиішемічної дії.

Незважаючи на позитивну динаміку клінічних параметрів у всіх зазначених дослідженнях, їх результати були отримані в умовах короткотривалого спостереження і тому не можуть розглядатися у зв'язку з впливом на довготривалий прогноз. Тобто необхідно розрізняти симптоматичне лікування стенокардії й терапію, що забезпечує позитивні зміни основних прогностичних показників. Прогноз пацієнта з ІХС залежить від численних факторів, включаючи швидкість прогресування атеросклерозу, стабільність або дестабілізацію атеросклеротичних бляшок, розвиток тромботичних ускладнень. Можливості традиційної антиангінальної терапії щодо зазначених факторів залишаються невизначеними і в цілому обмеженими. З урахуванням відомої прогностичної ефективності блокаторів β-адренорецепторів після перенесеного ІМ ці препарати вважаються антиангінальними засобами першого ряду і у хворих на стабільну стенокардію. За наявності протипоказань для їх застосування чи інших індивідуальних особливостей рекомендується призначення блокаторів кальцієвих каналів або нітратів. При недостатній ефективності монотерапії можливе використання комбінацій, наприклад блокаторів β-адренорецепторів з дигідропіридиновими блокаторами кальцієвих каналів або нітратами пролонгованої дії.

Активатори калієвих каналів

Основний представник цієї групи — нікорандил. Має подвійний механізм дії: 1) активує АТФ-залежні калієві канали, 2) проявляє нітратоподібний ефект. Завдяки системній і коронарній вазодилатації забезпечує зменшення перед- і постнавантаження. В експериментальних дослідженнях в умовах ішемії і реперфузії активація K^+-АТФ-залежних каналів супроводжувалася кардіопротекторним ефектом. Добова доза нікорандилу для запобігання нападам стенокардії становить 20 мг 2 рази на добу. При тривалому прийомі може розвинутися толерантність до препарату подібно тому, як це відбувається при застосуванні нітратів. Перехресна толерантність з нітратами не спостерігалась. У невеликих рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях за участю хворих на стабільну стенокардію нікорандил поліпшував результати проб з дозованим фізичним навантаженням. У дослідженн-

ні IONA нікорандил включали до традиційної терапії пацієнтів, госпіталізованих у зв'язку з ангінозним болем. Порівняно з плацебо препарат проявив виражений клінічний ефект. Проте продовження терапії протягом 1,6 року не виявило достовірного впливу на кардіальну смертність і частоту нефатального ІМ.

Найчастішим побічним ефектом при застосуванні нікорандилу був головний біль. Дуже рідко повідомляли про розвиток виразок слизової оболонки порожнини рота. Європейським кардіологічним товариством препарат рекомендований як додатковий засіб для симптоматичного лікування стабільної стенокардії. В Україні нікорандил не зареєстрований.

Івабрадин

Препарат блокує *If-канали* синусного вузла, знижуючи його пейсмекерну активність і забезпечуючи негативний хронотропний ефект (рис. 3.18).

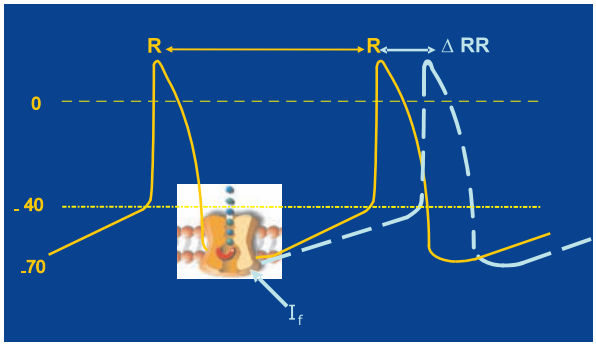


Рис. 3.18. *Вплив івабрадину на синусний вузол. If-струм визначає параметри діастолічної деполяризації, частоту виникнення потенціалу дії та ЧСС. Селективне і специфічне інгібування If-каналів синусного вузла івабрадином призводить до уповільнення діастолічної деполяризації та ізольованої негативної хронотропної дії*

Зниження ЧСС під впливом івабрадину спостерігається як у стані спокою, так і при фізичних навантаженнях. Антиангінальна ефективність препарату встановлена в діапазоні доз 10–15 мг/добу. На відміну від інших антиангінальних засобів, івабрадин не впливає на тонус судин, включаючи коронарні артерії серця. Незважаючи на те що ЧСС визнано однією з найважливіших детермінант потреби міокарда в кисні й сучасна тактика лікування стенокардії передбачає її зниження до 55–60 уд./хв, у реальній клінічній практиці виникають труднощі з реалізацією цих рекомендацій. За даними Європейського реєстру за 2006 р. 33% хворих на стабільну стенокардію не одержували блокаторів β-адренорецепторів, у 20% випадків були прямі протипоказання до прийому зазначених препаратів. В Україні у 2006 р. проведене епідеміологічне дослідження REALITY за участю майже 1500 пацієнтів. Основне завдання дослідження — вивчення питання про нагляд за хворими на стабільну стенокардію в амбулаторних умовах і моніторування у них ЧСС. 84% пацієнтів приймали блокатори β-адренорецепторів, але лише у 5% з них було досягнуто цільової ЧСС <60 уд./хв. У 40% хворих, які брали участь у дослідженні, зазначений показник перевищував 80 уд./хв. Препарат івабрадин показаний для лікування стенокардії з метою зниження ЧСС у пацієнтів, які не можуть приймати блокатори β-адренорецепторів у зв'язку з протипоказаннями або непереносимістю (при гіперчутливості, БА тощо). Знижуючи ЧСС, одну з основних детермінант, потреби міокарда в кисні, івабрадин імовірно може впливати на прогноз при стабільній стенокардії. Так, у осіб зі стабільною ІХС та систолічною дисфункцією ЛШ, за даними дослідження BEAUTIFUL, прийом івабрадину супроводжується зниженням ризику серцево-судинних ускладнень (кількість випадків фатального і нефатального ІМ — на 36% (p=0,001), потреба в реваскуляризації — на 30% (p=0,016)). Ці результати стосувались підгрупи пацієнтів з достатньо високою початковою ЧСС >70 уд./хв. Позитивні результати спостерігали як за умови монотерапії івабрадином, так і при застосуванні в комбінації з блокатором β-адренорецепторів. У вітчизняному багатоцентровому відкритому дослідженні CROSS підтверджено високу антиангінальну ефективність івабрадину. У хворих зі стабільною стенокардією під впливом 3-місячного лікування івабрадином ЧСС знизилася з 77,71+0,74 до 60,92+0,75 за 1 хв (p=0,001), а кількість ангінозних нападів скоротилася з 7,98+0,91 до 0,92+0,20 за 1 тиж (p=0,001).

Триметазидин і ранолазин

Належать до метаболічних антиангінальних препаратів. Механізм їх дії безпосередньо пов'язаний з енергозабезпеченням міокарда. Триметазидин — перший представник нового фармакологічного класу — інгібіторів ферменту 3-КАТ. Блокада ферменту 3-КАТ в умовах ішемії оптимізує енергетичне забезпечення міокарда, перемикаючи клітинний метаболізм з окиснення жирних кислот на окиснення глюкози. Це дозволяє зберегти в кардіоміоцитах необхідний рівень АТФ, запобігти розвитку внутрішньоклітинного ацидозу та накопиченню іонів кальцію. Ранолазин додатково блокує натрієві канали, які активуються в умовах ішемії, запобігає перевантаженню міокарда іонами кальцію. Триметазидин і ранолазин не мають суттєвого впливу на ЧСС і АТ. З огляду на меха-

нізм дії та фармакодинамічні властивості їх можна комбінувати з традиційними антиангінальними «гемодинамічними» засобами (блокаторами β-адренорецепторів, блокаторами кальцієвих каналів, органічними нітратами). Подібні поєднання здатні підвищити ефективність терапії при збереженні її переносимості. Слід зазначити, що ранолазин менш вивчено, ніж триметазидин. В Україні ранолазин не зареєстрований. Вплив метаболічних препаратів на прогноз хворих зі стабільною стенокардією не визначений.

Молсидомін

Вазодилататор з гемодинамічним профілем, подібним до нітратів. У відповідному режимі дозування (2–8 мг/добу) препарат застосовують як антиангінальний засіб. Вплив препарату на прогноз стабільної стенокардії не вивчали.

Загальні рекомендації з фармакотерапії стабільної стенокардії

Призначення антиангінальної терапії має враховувати індивідуальні особливості й потреби кожного пацієнта. Необхідний регулярний контроль результатів терапії. Застосування нітратів короткої дії (нітрогліцерин) рекомендовано всім хворим для невідкладного купірування нападів стенокардії.

Сучасні антиангінальні препарати у клінічних дослідженнях виявили високу ефективність. Але це не означає, що вони будуть так само ефективні у кожного конкретного хворого. Перед прийняттям рішення про призначення двох антиангінальних препаратів необхідно використати їх оптимальні дози у монотерапії. Доцільно спробувати різні комбінації двох антиангінальних препаратів перед призначенням третього. За даними ряду досліджень застосування трьох антиангінальних препаратів не мало переваг перед двокомпонентною терапією. Разом з тим призначення інтенсивного лікування, що складається з кількох препаратів у високих дозах, може створити хворому додаткові проблеми, викликавши побічні реакції. Важливою складовою успішної терапії є дисциплінованість пацієнта і готовність до співпраці з лікарем. Тому пацієнт повинен мати достатню інформацію про своє захворювання і плановане лікування. Алгоритм ведення пацієнта зі стабільною стенокардією включає обов'язкове визначення та можливу модифікацію факторів ризику, призначення лікарських засобів, які впливають на прогноз і максимально усувають клінічні симптоми захворювання. Неефективність медикаментозної терапії та бажання хворого передбачають можливість хірургічного лікування.

Рекомендації з фармакотерапії з метою усунення симптомів і запобігання ішемії у пацієнтів із стабільною стенокардією

• З огляду на доказову базу для купірування нападів стенокардії та їх ситуативної профілактики всім хворим показано призначення нітратів короткої дії (нітрогліцерину) з відповідними інструкціями щодо їх застосування (клас I, рівень доказовості B).

• Призначення блокаторів β-адренорецепторів рекомендовано всім хворим на стабільну стенокардію за відсутності протипоказань з урахуванням їх ефективності у кожного конкретного пацієнта. Дозу вибраного препарату необхідно титрувати до оптимальної з урахуванням ЧСС і переносимості терапії. Для успішного лікування важливе забезпечення постійної, протягом доби, дії препарату, що дозволяє максимально попередити появу ішемії (клас I, рівень доказовості A).

• Якщо призначення блокаторів β-адренорецепторів протипоказане чи їх застосування неефективне, рекомендована монотерапія блокаторами кальцієвих каналів (клас I, рівень доказовості A) або нітратами тривалої дії (клас I, рівень доказовості C).

• У разі недостатньої ефективності монотерапії блокаторами β-адренорецепторів доцільне приєднання до них дигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів (клас I, рівень доказовості B). Загальну схему антиангінальної терапії наведено на рис. 3.19.

У випадках непереносимості блокаторів β-адренорецепторів альтернативою можуть стати блокатори *If-каналів* синусного вузла — препарат івабрадин (клас IIa, рівень доказовості B).

При неефективності монотерапії блокаторами кальцієвих каналів або комбінованої терапії — блокатори кальцієвих каналів + блокатори β-адренорецепторів — можлива заміна блокатора кальцієвого каналу на препарат групи нітратів пролонгованої дії. Регулярне застосування нітратів пролонгованої дії потребує контролю режиму їх прийому для запобігання толерантності (клас IIa, рівень доказовості C).

Препарати метаболічної дії застосовують як допоміжні чи альтернативні засоби за наявності протипоказань або непереносимості традиційних антиангінальних препаратів (клас IIв, рівень доказовості B).

Неефективність двокомпонентної терапії із застосуванням препаратів в оптимальних дозах порушує питання про призначення третього антиангінального засобу чи хірургічного втручання з метою проведення реваскуляризації міокарда.

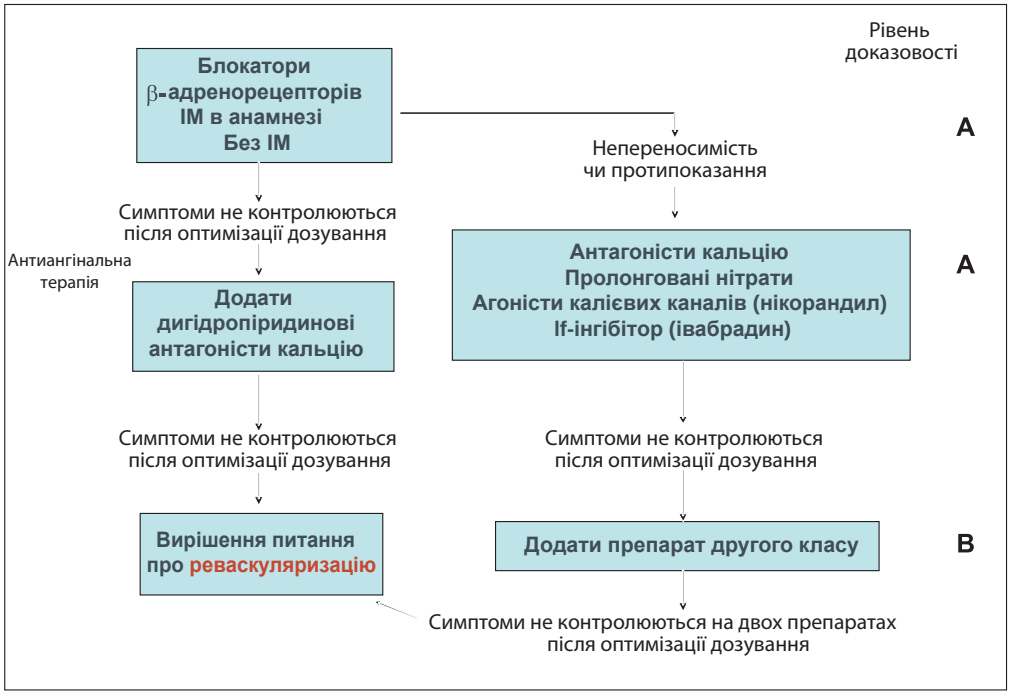


Рис. 3.19. *Симптоматичне лікування стабільної стенокардії*

Застосування багатокомпонентної терапії потребує регулярного лікарського контролю у зв'язку з ризиком розвитку побічних реакцій. Підставою для хірургічного лікування може бути і бажання пацієнта. Проведення втручання з реваскуляризації міокарда не виключає продовження прийому препаратів, що позитивно впливають на прогноз ІХС, антитромботичних препаратів і статинів.

ТЕРАПІЯ СИНДРОМУ Х

Основна мета терапії синдрому Х — усунення клінічних проявів захворювання. Нітрати ефективно усувають больовий синдром приблизно у половини таких хворих, тому лікування рекомендується починати з призначення препаратів цієї групи. У разі, якщо симптоматика зберігається, незважаючи на прийом нітратів, можливе застосування блокаторів кальцієвих каналів або блокаторів β-адренорецепторів. Є повідомлення про ефективність при синдромі Х інших антиангінальних засобів, таких як нікорандил і триметазидин. Корисними для пацієнтів з синдромом Х можуть бути інгібітори АПФ та статини, оскільки є дані, що їх застосування супроводжується зменшенням вираженості ішемії, індукованої фізичним навантаженням, а також з урахуванням здатності зазначених препаратів протидіяти ендотеліальній дисфункції. Разом з тим застосування інгібіторів АПФ і статинів розглядають при синдромі Х скоріше як частину лікування, що модифікує фактори ризику. Статини показані хворим з дисліпідемією. Інгібітори АПФ рекомендуються при АГ. Для досягнення стійких позитивних результатів у деяких пацієнтів з синдромом Х необхідна комплексна терапія, що включає анальгетичні засоби, іміпрамін або амінофілін, проведення психотерапії, електростимуляції, фізичних тренувань. У деяких випадках хворі в постменопаузальний період потребують замісної гормональної терапії. Але з огляду на можливі негативні наслідки такої терапії щодо серцево-судинних і онкологічних ускладнень, необхідна зважена оцінка співвідношення користі та ризику в кожному конкретному випадку.

ЛІКУВАННЯ ВАЗОСПАСТИЧНОЇ СТЕНОКАРДІЇ

Основні препарати для лікування вазоспастичної стенокардії — нітрати і блокатори кальцієвих каналів. Причому нітрати більш ефективні для усунення нападів вазоспастичної стенокардії, ніж для їх профілактики. Блокатори кальцієвих каналів більш ефективні для запобігання короноспазму, причому лікування потребує призначення препаратів у високих дозах. Наприклад, рекомендована добова доза верапамілу становить до 480 мг, дилтіазему — до 240 мг, ніфедипіну — до 120 мг. У деяких дослідженнях ефективність ніфедипіну і амлодипіну становила 70%, включаю-

чи вплив на ЕКГ-ознаки ішемії міокарда, частоту та інтенсивність ангінозних нападів. Разом з тим, узагальнений аналіз результатів монотерапії блокаторами кальцієвих каналів при вазоспастичній стенокардії свідчить, що повне усунення симптомів захворювання відзначають в середньому 38% пацієнтів. Застосування блокаторів кальцієвих каналів у комбінації з нітратами пролонгованої дії поліпшує стан більшості пацієнтів. У разі резистентної до лікування вазоспастичної стенокардії можливе використання двох блокаторів кальцієвих каналів різних груп, наприклад дигідропіридину і верапамілу. Імовірно, що пацієнти жіночої статі та особи з елевацією сегмента *ST*, що виникає в умовах провокаційних тестів, краще піддаються медикаментозному лікуванню. Доцільність призначення блокаторів α-адренорецепторів хворим із вазоспастичною стенокардією залишається сумнівною, хоча є повідомлення про позитивні результати такої терапії. Описано випадки успішного лікування вазоспастичної стенокардії нікорандилом. У деяких пацієнтів з резистентною до медикаментозної терапії вазоспастичною стенокардією відзначали позитивні результати стентування ураженої коронарної артерії. АКШ в цих випадках не показане, оскільки зберігається загроза спазму ділянок артерії, що знаходяться дистальніше анастомозу. Під впливом тривалої, не менше 1 року, медикаментозної терапії приблизно у половини хворих з вазоспастичною стенокардією можна досягти стійкої ремісії. Через 6–12 міс після зникнення стенокардії вважається можливим поступове скорочення обсягу лікування і навіть повна відміна медикаментів. Поява вазоспазму у хворих з гемодинамічно значущими стенозами коронарних артерій потребує проведення всіх звичайних для лікування ІХС заходів, включаючи терапію, спрямовану на поліпшення прогнозу та усунення симптомів захворювання. Обов'язковим для оптимізації лікування вазоспастичної стенокардії є усунення таких провокуючих факторів, як тютюнопаління.

ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ПІСЛЯ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ ПО РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ МІОКАРДА

Всі пацієнти після оперативного лікування ІХС мають потребу в постійному застосуванні препаратів для запобігання прогресування атеросклерозу і розвитку тромботичних ускладнень (статини і антитромботичні засоби). Обов'язкові умови — корекція способу життя, дотримання гіполіпідемічної дієти, нормалізація маси тіла, відмова від тютюнопаління та фізичні тренування з урахуванням індивідуальних можливостей пацієнта. Оскільки морфологічною основою стенокардії є атеросклероз коронарних артерій, навіть успішна реваскуляризація не гарантує повного усунення симптомів коронарної недостатності, особливо в умовах фізичного і психологічного перевантаження. Поява стенокардії у хворих після оперативних втручань з реваскуляризації міокарда потребує проведення додаткового обстеження для диференційної діагностики больового синдрому і уточнення характеру ураження коронарного русла. Основні принципи симптоматичного лікування стенокардії — загальні для всієї популяції пацієнтів з ІХС, в тому числі після оперативних втручань.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аронов Д.М. (2004) Каскад терапевтических эффектов статинов. Кардиология, 10: 85–94.
2. Марцевич С.Ю. (2003) Современные взгляды на терапию нитратами больных ишемической болезнью сердца. Сердце, 2: 88–90.
3. Метелица В.И. (2002) Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. Бином, М., с. 551–619.
4. Преображенский Д.В. (1993) Клиническое применение антагонистов кальция. М., с. 61.
5. Чазов Е.И., Беленков Ю.Н. (2004) Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Руководство для практикующих врачей. Литтерра, М., т. 4.
6. Antitrombotic Trialists' Collaboration (2002) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patient. BMJ, 324: 71–86.
7. Bellosta S., Ferri N., Paoletti R., Corsini A. (2000) Non-lipid-related effects of sta-tins. Ann. Med., 32: 164–176.
8. Benowitz N.L., Gourlay S.G. (1997) Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for nicotine replacement therapy. J. Am. Call. Cardiol., 29: 1422–1431.
9. Blankenhorn D.H. and MARS Research Droup: Coronary angiographicchanges with lovastatin therapy: The Monitored Atherosclerosis Study (MARS) (1993) Ann. Intern. Med., 119: 969–976.
10. Boden W.E., van Gilst W.H., Starkey I.R. et al. (2000) Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: a randomised placebo-controlled trial. Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis post-Thrombolysis (INTERCEPT). Lancet, 355: 1751–1756.
11. CAPRIE Steering Committee (1996) A randomised, blinded, trial og clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet, 348: 1329–1339.
12. Dargie H.J., Ford I., Fox K.M. (1996) Total Ischemic Burden Europian Trial (TIBET). Effects of ischemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. The TIBET Study Group. Eur. Heart J., 17: 104–112.
13. Deanfield J.E., Detry J.M., Lichtlen P.R. et al. (1994) Amlodipine reduses transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE Trial). JAC, 24: 1460–1467.
14. DeBacker G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen et al. (2003) European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur. Heart J., 24: 1601–1610.
15. Deedwania P., Barter P., Carmena R. et al. (2006) Treating to New Targets Investigators. Reduction of low-dencity lipoproptein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets Study. Lancet, 368: 919–928.
16. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS) (1994) Lancet, 344: 633–338.
17. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II – DAVIT II) (1990) Am. J. Cardiol., 66: 779–785.
18. ESC Guidelines for the Management of Stable Angina Pectoris (2006) Eur. Heart J., 27: 1341–1381.
19. Fox K.M. (2003) Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-

blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPE study). Lancet; 362: 782–788.
20. Freemantle N., Urdahl H., Eastaugh J. et al. (2002) What is the place of beta-blockade in patients who have experienced a miocardial infarction with preserved left ventricular function. Evidence and mis(interpretation). Prog. Cardiovasc. Dis., 44: 243–250.
21. Fung H.L., Bauer J.A. (1994) Mechanisms of nitric tolerance. Cardiovasc. Drug. Ther., 8: 489–499.
22. Gotto A.M. (2003) Dyslipidemia and Coronary Heart Disease, 242 p.
23. Graboys T.B., Blatt Ch.M. (1997) Angina Pectoris: Management Strategies and Guide to Interventions. USA, Professional Communications, Inc, p. 240.
24. Guasti L., Marina F., Cosentino M. et al. (2008) Prolonged statin-associated reduction in neutrophil reactive oxygen species and angiotensin II type 1 receptor expression: 1-year follow-up. Eur. Heart J., 9, 1118–1126. Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina (1999) J. Amer. Coll. Cardiology, 33: 2092–2197.
25. Han S.H., Bae J.H., Holmes D.R. et al. (2008) Sex differences in atheroma burden and endothelial function in patients with early coronary atherosclerosis. Eur. Heart J., 29: 1359–1369.
26. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial (2002) Lancet, 360: 7–22.
27. Holdaas H. (2008) Statin therapy for prevention of coronary artery disease. The earlier the better or the longer the better? Eur. Heart J., 29(4): 425–426.
28. Holubarsch C., Kojda G. (2003) Nitrates in combination therapy: From angina to myocardial infarction and heart failure. Schwarz Pharma. Germany, 104 p.
29. Hueb W., Soares P.R., Gersh B.J. et al. (2004) The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomised controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: 1 year results. J. Am. Call. Cardiol., 43: 1743–1751.
30. Kastelein J., de Groot E. (2008) Ultrasonic imaging techniques for the evaluation of cardiovascular therapies. Eur. Heart J., 29(7): 849–858.
31. Kris-Etherton P.M., Lichtenstein A.H., Howard B.V. et al. (2004) Antioxidant vitamin supplements and cardiovascular disease. Circulation, 110: 637–641.
32. Marcassa C., Bax J.J., Bengel F. et al. (2008) Clinical value, cost-effectiveness and safety of myocardial perfusion scintigraphy: a position statement. Eur. Heart J., 29(4): 557–563.
33. Marchioli R., Barzi E., Bomba E. et al. (2002) Early protection against sudden death by 3-polyunsaturated fatty acids after miocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravviveza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. Circulation, 105: 1897–1903.
34. Markham A., Plosker G.L., Goa K.L. (2000) Nicorandil. An update review of its use in ischemic heart disease with emphasis on its cardioprotective effects. Drugs, 60: 955–974.
35. McCormic L.S., Black D., Waters D. et al. (1999) Aggressive lipid lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary disease (AVERT). N. Engl. J. Med., 341: 70–76.
36. Michelson A.D., Cataneo M., Eikelbloom J.W. et al. (2005) Aspirin resistance: position paper of Working Group on Aspirin Resistance. J. Thromb. Haemost., 3: 1309–1311.
37. Nayler W. (1993) Amlodipine. Springer-Verlag. Berlin Heidelberg.
38. Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I. et al. (2006) Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis (ASTEROID). JAMA, 295: 1556–1565.
39. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. et al. (2004) Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomised controlled trial. JAMA, 292: 2217–2225.
40. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P. et al. (2004) Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis (REVERSAL) trial. JAMA, 211: 1071–1080.
41. Parker J.D., Parker J.O. (1998) Nitrate therapy for stable angina pectoris. N. Engl. J. Med., 338: 520–531.
42. Pepine C.J., Cohn P.N., Deedwania P.C. et al. (1994) Effects of treatment on outcome in midly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). Circulation, 90: 762–768.
43. Rehnqvist N., Hjemdahl P., Billing E. et al. (1996) Effects of metoprolol *vs* verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSIS). Eur. Heart. J., 17: 76–81.
44. Robins S.J., Collins D., Wittes J.T. et al. (2001) Relations of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. JAMA, 285(12): 1585–1591.
45. Schroeder S., Achenbach S., Bengel F. et al. (2008) Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, requirements. Eur. Heart J., 29(4): 531–556.
46. Sever P., Dahlof B., Poulter N. et al. (2003) Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-then-average cholesterol concentration in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial – Lipid lowering arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet, 361: 1149–1158.
47. Sueda S., Kohno H., Fucuda H. et al. (2003) Limitations of medical therapy in patients with pure coronary spastic angina. Chest, 123: 380–386.
48. The Scandinavian Simvastatin Survival Study group (1994) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet, 344: 1383–1389.
49. Yusuf S., Slight P., Pogue J. et al. (2000) Effects of an angiotensin-converting-enzime inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcames Prevention Evaluation (HOPE study). N. Engl. J. Med., 342:145–153.

СЕКЦІЯ 9

ІНТЕРВЕНЦІЙНЕ ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

Ю.М. Соколов

ІНТЕРВЕНЦІЙНЕ ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

Ю.М. Соколов, М.Ю. Соколов, В.Г. Терентьєв

ПРИНЦИПИ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ В ІНТЕРВЕНЦІЙНІЙ КАРДІОЛОГІЇ 687

ACME (Angioplasty Compared to MEdicine)
ACIP (Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot study)
BENESTENT I (BElgian NEtherlands STENT I)
STRESS (Stent Restenosis Study)
SAVED (Saphenous Vein Graft De Novo)
AWESOME (Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation, n=2431; randomized 454)
RITA-2 (Randomised Intervention Treatment of Angina, n=1018)
FRISC II (Fast Revascularization during Instability in Coronary Artery Disease)
TACTICS TIMI 18 (Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18, n=2457)
RITA 3 (Randomised Intervention Treatment of Angina, n=1810)
ISAR COOL (Intracoronary Stenting With Antithrombotic Regimen Cooling Off, n=410)
PAMI (Primary Angioplasty in Myocardial Infarction, n=395)
Stent-PAMI (Stent-Primary Angioplasty in Myocardial Infarction, n=1458)
GUSTO IIb (Global Use of Strategies To Open occluded arteries in acute coronary syndromes, n=1138)
C-PORT (Atlantic Cardiovascular Patient Outcomes Research Team, n=451)
PRAGUE (PRimary Angioplasty in patients transferred from General community hospitals to specialized PTCA Units with or without Emergency thrombolysis, n=300)
PRAGUE-2 (PRimary Angioplasty in patients transferred from General community hospitals to specialized PTCA Units with or without Emergency thrombolysis 2, n=850)
ZWOLLE (Zwolle, The Netherlands, n=498; randomized 224)
DANAMI (DANish trial in Acute Myocardial Infarction I, n=1008)
DANAMI-2 (DANish trial in Acute Myocardial Infarction 2, n=1572)
REACT (Rapid Early Action for Coronary Treatment, n=427)
SIAM III (Southwest German Interventional study in Acute Myocardial infarction III, n=197)
GRACIA (Grupo de Análisis de la Cardiopatía Isquémica. Aguda, n=500)
RAVEL (Randomized Study With the Sirolimus-Eluting Bx Velocity Balloon-Expandable Stent, n=238)
RAVEL 3 YRS (Randomized Study With the Sirolimus-Eluting Bx Velocity Balloon-Expandable Stent during 3 Years, n=238)
SIRIUS (SIRolImUS-coated BX VELOCITY® Balloon Expandable Stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions, n=1058)
SIRIUS. TWO YEARS RESULTS (n=1058)
E-SIRIUS (European version of SIRIUS, n=352)
C-SIRIUS (Canadian version of SIRIUS, n=100)
TAXUS IV (trial with paclitaxel eluting stent system, n=1314)

АПАРАТУРА ТА ІНСТРУМЕНТАРІЙ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ ПРИ ІНТЕРВЕНЦІЙНОМУ ЛІКУВАННІ ІХС 695

Ангіографічна апаратура

Рентгенівське випромінювання та його перетворення в потік світлових променів (рентгенівські трубки, генератори та електронно-оптичні перетворювачі)

Інструментарій, що застосовується при ПКВ

Діагностичний інструментарій
Пункційні голки
Металічні дротяні провідники
Перфоратори та інтродюсори
Ангіографічні катетери

Інструментарій для лікувальних інтервенційних процедур

Провідникові катетери

Балони-катетери

Внутрішньокоронарні провідники

Характеристики внутрішньокоронарних провідників

Додатковий інструментарій, що використовується при ПКВ

Коронарні стенти

Саморозширювальний сітчастий стент Wallstent Medinvent

Трубчатий стент Palmaz — Schatz

Рестенози після імплантації стентів Palmaz — Schatz

Дротяний стент Gianturco — Roubin

Танталовий стент Wiktor

Нові моделі внутрішньокоронарних стентів

Стент ACS Multi-link Tristar (Guidant Vascular Intervention Group, Santa Clara, CA, USA)

Стент BeStent Brava; моделі BES і BEM (Medtronic AVE, Santa Rosa, CA, USA)

Стент BX Velocity (Cordis, A Johnson & Johnson Company, Warren, NJ, USA)

Стент Coroflex (Braun Melsungen AG, Berlin, Germany)

Стент Coronary R-Stent (New Medical Technologies, Inc., Ft Coroflex Lauderdale, FL, USA)

Стент InFlow Flex (InFlow Dynamics AG, Munich, Germany)

Група коронарних стентів JOSTENT (JOMED AB, Helsingborg, Sweden)

Стент LP Stent (Internetional Tecnologies Europe Ltd, Republic of Ireland)

Стент Nexus (Occam International BV, Eindhoven, The Netherlands)

Стент Sorin Carbostent (Sorin Biomedica S.p.A., Saluggia (VC), Italy)

Стент Terumo (Terumo Corpiration, Tokyo, Japan)

Стент V-FLEX Plus (Cook Group Inc., Broomfield, CO, USA)

Стенти NIR і NIROYAL (Medinol/ SciMed Life Systems, Maple Grove, MN, USA)

Елютинг-стенти

АНАТОМІЯ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ. КОМПЛЕКСНИЙ АНАЛІЗ КОРОНАРОГРАМ 739

Нормальна і коронарографічна анатомія коронарних артерій. Коронарографічні проекції

Ліва коронарна артерія

Передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії

Септальні та діагональні гілки

Огинаюча гілка лівої коронарної артерії

Права коронарна артерія

Аналіз коронарограм при коронарному атеросклерозі

Аналіз загальних і кількісних коронарографічних характеристик

Аналіз якісних коронарографічних характеристик

Аналіз анатомічних особливостей локалізації атеросклеротичних ушкоджень у коронарному руслі

Комплексний аналіз коронарограм

ЗАСТОСУВАННЯ ВНУТРІШНЬОСУДИННОГО УЛЬТРАЗВУКУ ДЛЯ ОЦІНКИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИХ УРАЖЕНЬ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ І РЕЗУЛЬТАТІВ СТЕНТУВАННЯ.....751

Інструментарій

Артефакти, що виникають під час внутрішньосудинного УЗД, і обмеження методу

Внутрішньокоронарне УЗД

Вимірювання кількісних показників просвіту артерії при її атеросклеротичному ураженні

Проведення внутрішньокоронарного УЗД при виконанні внутрішньокоронарних втручань

ПКВ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ІХС 758

ПКВ при одиничних дискретних ураженнях коронарних артерій, дифузних стенозах, багатосудинному ураженні при ІХС

ПКВ при односудинному ураженні при ІХС і одиничних дискретних стенозах

ПКВ при багатосудинному ураженні при ІХС

Багатосудинна ангіопластика у пацієнтів зі збереженою функцією ЛШ

Результати лікування в госпітальний період

Віддалені результати

ПКВ у пацієнтів з ІХС та багатосудинним ураженням та/або цукровим діабетом

Порядок дилатації коронарних стенозів при багатосудинному ураженні

Нечасті випадки багатосудинної хвороби та ангіопластика: ПКВ артерії, коли інші артерії оклюзовані

ПКВ при хронічних оклюзіях

Перкутанна реканалізація оклюзованих артерій

Успіх втручання

Функціональна оклюзія

Ускладнення коронарної ангіопластики повністю оклюзованої артерії

Провідник для реканалізації Magnum — Meier

ПКВ при наявності вигинів у руслі коронарних артерій, ураженнях устя, кальцинованих ураженнях, довгих ураженнях

Ангіопластика у звивистих артеріях і атеросклеротичні ураження, що розміщені на вигинах артерій

Технічні особливості і добір необхідних інструментів для проведення ангіопластики при наявності звивистого проксимального сегмента в коронарній артерії

Ангіопластика кальцинованих атеросклеротичних уражень

Технічні особливості ангіопластики при кальцинозі ураженого сегмента

Ангіопластика уражень устя коронарних артерій

Технічні особливості проведення коронарної ангіопластики стенозів устя коронарних артерій

Довгі стенози

Медикаментозна підтримка при проведенні ПКВ. Ведення хворих у ранній та пізній період після стентування

Ацетилсаліцилова кислота

Тиклопідин і клопідогрел

Нефракціонований гепарин, гепарини з низькою молекулярною масою, бівалірудин

Інгібітори глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів IIb/IIIa

ПКВ, медикаментозне лікування та АКШ при хронічній формі ІХС

ПКВ і медикаментозне лікування

ПКВ і шунтувальні операції

ІНТЕРВЕНЦІЙНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ КОРОНАРНИХ СИНДРОМІВ 795

ПКВ при гострому коронарному синдромі без елевації сегмента *ST*

Коронарографічна морфологія атеросклеротичних уражень при гострому коронарному синдромі без елевації сегмента ST

Визначення ступеня ризику швидкого прогресування хвороби при гострому коронарному синдромі без елевації сегмента ST

Тактика виконання ПКВ при гострому коронарному синдромі без елевації сегмента ST

Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента *ST*

Розвиток гострої тромботичної оклюзії коронарної артерії

Ускладнений ріст атеросклеротичної бляшки

Зв'язок між щілиноутворенням у бляшці, крововиливом і васкуляризацією через медію

Тромбогенез

Стимулятори тромбоутворення

Інтервенційне лікування гострого коронарного синдрому з елевацією сегмента *ST*

Первинне ПКВ

Направлення хворих для виконання первинного ПКВ

Фацилітивне ПКВ, рятівне ПКВ, рутинна коронарографія та ПКВ після тромболітичної терапії

Фацилітивне ПКВ

Первинне фацилітивне ПКВ з тромболізисом

Первинне фацилітивне ПКВ з інгібіторами глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів IIb/IIIa

Рятівне ПКВ після невдалого тромболізису

Рутинна коронарографія в ранній період після тромболізису

ПКВ після тромболізису при наявності ішемії

ПКВ для хворих, яким процедури відновлення перфузії проводили пізніше 12 год

Ургентне ПКВ при кардіогенному шоці

Мінімізація відстрочки початку лікування

Показання до ПКВ при гострому коронарному синдромі з елевацією ST (гострий ІМ з елевацією ST)

ЛІТЕРАТУРА 814

ПРИНЦИПИ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ В ІНТЕРВЕНЦІЙНІЙ КАРДІОЛОГІЇ

Принципи доказової медицини розроблені для того, щоб лікарі вибираючи той чи інший метод лікування конкретного хворого, використовували найбільш об'єктивні сучасні докази ефективності та безпеки обраного методу. Такі докази одержують на основі аналізу результатів різних наукових досліджень. Зрозуміло, що якість доказів, одержаних у конкретному дослідженні (рівень доказовості результатів дослідження), залежить як від якості проведення дослідження, так і від якості аналізу результатів цього дослідження.

Наукові дослідження, в яких визначається ефективність та безпека препарату або способу лікування, можуть бути різними за величиною (кількістю хворих, що ввійшли в дослідження), критеріями відбору хворих, методами дослідження, що проводиться, термінами його проведення, а також за способом оцінки результатів дослідження.

Кількість хворих, що включені в дослідження, може варіюватися від кількох десятків до кількох тисяч; дослідження можуть проводиться як в одному, так і в декількох наукових центрах, що знаходяться в різних країнах. У найбільших дослідженнях (мегадослідженнях) зазвичай беруть участь від десяти тисяч хворих і більше. Результати таких досліджень є основою для застосування (або незастосування) тих чи інших препаратів (способів лікування) в клінічній практиці. Мегадослідження, на відміну від досліджень серед невеликих груп хворих, дозволяють виявити навіть незначний позитивний ефект досліджуваного препарату або способу лікування, оскільки на результати таких досліджень надзвичайно мало впливають спонтанні коливання в динаміці обраних показників. На результати мегадосліджень не впливає гетерогенність груп відібраних у дослідження хворих, що зазвичай наявна, недивлячись на критерії включення хворих у дослідження (наприклад відмінність пацієнтів за стадіями захворювання).

Для одержання доказів ефективності та безпеки лікарських засобів та способів лікування також застосовується методика метааналізу результатів, що отримані в ході декількох контрольованих досліджень, присвячених одній проблемі. Завданням метааналізу є об'єднання та оцінка результатів цих досліджень. Для проведення якісного метааналізу необхідно, щоб усі дослідження, які включені до нього, мали схожі протоколи та кінцеві точки. Результати метааналізу, як правило, підтверджуються результатами мегадослідження, хоча є випадки їх невідповідності. Це зумовлено високою гетерогенністю груп хворих, що входять до різних досліджень, кінцевими точками у малих дослідженнях, які не завжди співпадають, різною кількістю пацієнтів, що входять у досліджувану та контрольну групи (наприклад в одних дослідженнях контрольними групами є як група плацебо, так і група осіб, що одержує ефективний препарат порівняння, в інших — тільки одна з цих груп), та іншими подібними факторами. Крім того, для високої доказовості метааналізу необхідна висока статистична достовірність відмінностей між порівнюваними групами ($p<0,001$). Недивлячись на це, доказовість метааналізу є високою.

Доказовість досліджень, порівняно невеликих за обсягом, також може бути високою в тому випадку, якщо протокол і проведення дослідження відповідають сучасним міжнародним вимогам. Ці вимоги визначені в документах GCP (Good Clinical Practice).

Відповідно до вимог GCP наукове дослідження нового препарату або способу лікування повинно бути контрольованим. Контрольоване дослідження повинне включати наступні етапи:

- етап відбору хворих;
- контрольний період (відсутність у призначеннях досліджуваного препарату та препаратів подібної дії);
- етап рандомізації хворих за групами.

Без контрольного періоду та періоду рандомізації дослідження не може вважатися контрольованим, оскільки недотримання цих умов не забезпечує об'єктивності дослідження.

Далі йде період застосування досліджуваного препарату (у досліджуваній групі) та препарату порівняння (у контрольній групі). У багатьох дослідженнях участникам контрольної групи замість препарату порівняння призначається плацебо (пустушка, від латинського placebo — доставляти задоволення). Призначення плацебо дозволяє відрізнити об'єктивний ефект лікування як від психологічно зумовленого ефекту, так і від спонтанних ремісій у ході перебігу захворювання.

Метод застосування як досліджуваного препарату, так і препарату порівняння (або плацебо) може бути сліпим або подвійним сліпим. При сліпому методі хворий не знає, який препарат приймає; при подвійному сліпому — не знає ні хворий, ні дослідник. Результати подвійного сліпого дослідження мають найбільшу об'єктивність.

На рівень доказовості дослідження, крім дотримання вимог до його контрольованості, впливає правильність оцінки його результатів. Результати дослідження оцінюють на основі порівняння досягнутих кінцевих точок у групах дослідження та

контролю. Під терміном «кінцеві точки» розуміють критерії результату захворювання. По мірі зменшення їх значимості кінцеві точки поділяються на первинні, вторинні та третинні. До первинних кінцевих точок належать такі показники, як загальна смертність, смертність від серцево-судинних захворювань (ІМ та інсультів). До вторинних кінцевих точок належать серцево-судинні захворювання, які не призвели до смерті (нефатальні ІМ та інсульти). До третинних кінцевих точок належать показники, які безпосередньо не впливають на тривалість життя та її якість, проте здатні впливати на фактори ризику розвитку захворювань, наприклад АГ, гіперхолестеринемії. Існує таке поняття, як «сурогатні кінцеві точки» — сумарні показники результату захворювання, наприклад загальна смертність + смертність від серцево-судинних захворювань + нефатальні ІМ. На сьогодні в більшості досліджень, у яких розглядається ефективність та безпека ПКВ, проводиться оцінка результатів за критерієм MACE (Major Adverse Cardiac Events — тяжкі побічні реакції з боку серця). У це поняття включені такі показники, як смертність від серцево-судинних захворювань, нефатальні ІМ, необхідність повторної реваскуляризації міокарда.

На основі результатів проведених досліджень формуються та видаються рекомендації з лікування різних захворювань (наприклад рекомендації щодо ведення хворих зі стабільною стенокардією, рекомендації щодо ведення хворих з гострим коронарним синдромом). Рекомендації також можуть бути присвячені застосуванню певного способу лікування при певній патології (наприклад рекомендації щодо проведення ПКВ при різних клінічних формах коронарного атеросклерозу).

Для створення подібних документів існують комітети по розробці практичних рекомендацій при великих наукових товариствах (транснаціональних, континентальних), таких як ACC і AHA в США, European Society of Cardiology (Європейське кардіологічне товариство — ESC) у Європі. Із провідних фахівців цієї гілки формується робоча група — група авторів рекомендацій, що розробляються.

У 2005 р. Європейським кардіологічним товариством видано рекомендації щодо проведення ПКВ. У цьому документі розглянуті показання до ПКВ при стабільному перебігу ІХС та гострого коронарного синдрому, допоміжне лікування при ПКВ. Надані рекомендації щодо застосування додаткових технологій ПКВ; в окремій главі розглянуті можливості імплантації елютинг-тестів.

Під час роботи над рекомендаціями з ПКВ робоча група взяла за основу результати досліджень, які були або опубліковані на момент створення рекомендацій, або представлені на великих кардіологічних конференціях.

Нижче наведені ті основні дослідження, на результати яких посилається Європейське кардіологічне товариство в рекомендаціях щодо проведення ПКВ.

ПКВ при стабільній стенокардії: ACME, ACIP, BENESTENT I, STRESS, SAVED, AWESOME, RITA-2.

ПКВ при гострих коронарних синдромах без елевації сегмента *ST*: FRISC II, TACTICS–TIMI 18, RITA-3, ISAR-COOL.

ПКВ при гострих коронарних синдромах з елевацією сегмента *ST*: PAMI, Stent-PAMI, GUSTO IIb, C-PORT, PRAGUE 1, 2, DANAMI 2, STOPAMI 1, 2.

Ефективність стентування (порівняно з балонною ангіопластикою): Stent-PAMI, CADILLAC.

Елютинг-стенти: RAVEL, SIRIUS, TAXUS IV, TAXUS VI.

Метааналізи: RESCUE I, II.

ACME (Angioplasty Compared to MEdicine)

Мета: порівняти результати медикаментозного та інтервенційного (ПКВ) лікування пацієнтів з коронарною хворобою при наявності односудинного ураження за період 6-місячного спостереження.

Дослідження: одноцентрове рандомізоване.

Популяція хворих: пацієнти із стабільною стенокардією або недавно перенесеним ІМ, з поодиноким стенозом >70% у проксимальному сегменті однієї із коронарних артерій, при наявності депресії *ST* ⩾1 мм під час тестування з фізичним навантаженням або виявлених оборотних дефектів за допомогою перфузійної сцинтиграфії.

Період спостереження: 6 міс.

Кінцеві точки: підвищення толерантності до фізичного навантаження; зменшення нападів стенокардії.

Висновки: при односудинному ураженні виконання балонної ангіопластики порівняно з медикаментозним лікуванням достовірно знижує інтенсивність нападів стенокардії та підвищує толерантність до фізичного навантаження.

ACIP (Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot study)

Мета: визначити, чи може активне медикаментозне лікування порівняно з реваскуляризацією покращити результати захворювання у пацієнтів з ІХС за даними стрес-тестів та амбулаторного моніторування ЕКГ.

Дослідження: багатоцентрове подвійне сліпе плацебо-контрольоване рандомізоване.

Популяція хворих: клінічно стабільні хворі з ішемією, що виявляються за допомогою стрес-тесту або 48-годинного моніторування ЕКГ. Коронарна анатомія, що підходить для процедури реваскуляризації: односудинна (і більше) коронарна хвороба при наявності стенозів >50% (без ураження стовбура лівої коронарної артерії).

Період спостереження: 2 роки.

Кінцеві точки: загальна кількість смертей + нефатальні ІМ + випадки повторної госпіталізації (включаючи непротокольні реваскуляризації).

Висновки: стратегія первинної реваскуляризації порівняно з медикаментозним лікуванням дозволяє покращити прогноз у визначеної популяції пацієнтів з ІХС та німою ішемією.

BENESTENT I (BElgian NEtherlands STENT I)

Мета: порівняти ефективність та безпеку коронарного стентування і балонної ангіопластики.

Дослідження: багатоцентрове рандомізоване.

Популяція хворих: пацієнти зі стабільною стенокардією, відібрані для ангіопластики, у яких були поодинокі ураження протяжністю <15 мм, розміщені в судинах діаметром >3,0 мм.

Період спостереження: 6 міс.

Кінцеві точки: клінічні — загальна кількість смертей + нефатальні ІМ + випадки повторної реваскуляризації + цереброваскулярні ускладнення. Ангіографічні — мінімальний діаметр просвіту; бінарний рівень рестенозів (звуження судини >50%).

Висновки: клінічні та ангіографічні результати були кращими у хворих, яким проводилося стентування, порівняно із хворими, яким проводилася стандартна балонна ангіопластика.

STRESS (Stent Restenosis Study)

Мета: порівняти ефективність стентування та балонної ангіопластики за клінічними результатами та кількістю рестенозів, визначених ангіографічно.

Дослідження: багатоцентрове рандомізоване.

Популяція хворих: пацієнти із стабільною стенокардією, що відібрані для ангіопластики, у яких були поодинокі ураження протяжністю <15 мм, розміщені у судинах діаметром >3,0 мм.

Кінцеві точки: ангіографічні — бінарний рівень рестенозів (звуження судини >50%), мінімальний діаметр просвіту. Клінічні — успішне виконання процедури (залишковий стеноз <50% при відсутності внутрішньолікарняних ускладнень); загальна кількість смертей + нефатальні ІМ + повторна реваскуляризація судини протягом 7-місячного спостереження.

Висновки: імплантація стентів порівняно з балонною ангіопластикою підвищує рівень успішного проведення процедури, знижує рівень рестенозів, визначених ангіографічно, зменшує кількість клінічно несприятливих результатів.

SAVED (Saphenous Vein Graft De Novo)

Мета: порівняти клінічні та ангіографічні результати стентування та балонної ангіопластики при обструкції венозних шунтів.

Дослідження: багатоцентрове рандомізоване.

Популяція хворих: пацієнти, у яких знову виникли ураження у венозних шунтах, що проявляється стенокардією та/або об'єктивними ознаками ішемії міокарда. Звуження просвіту >60%. Діаметр судини — 3–5 мм.

Кінцеві точки: первинні — бінарні рестенози (звуження просвіту >50%), що виявлені на ангіограмах протягом 6-місячного спостереження. Виживаність без ускладнень (смерть, ІМ, повторна реваскуляризація в шунті) протягом 240-добового спостереження. Вторинні — ефективність виконаної процедури (діаметр стеноза <50% + відсутність внутрішньолікарняних ускладнень).

Висновки: стентування обструкцій у венозних шунтах порівняно з балонною ангіопластикою призводить до кращих результатів процедури та зменшує кількість кардіальних ускладнень. За кількістю рестенозів достовірної різниці між групами хворих не виявлено.

AWESOME (Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation, n=2431; randomized 454)

Мета: порівняти коротко- і довгострокові результати ПКВ та коронарного шунтування у хворих з медикаментозною зворотною кардіальною ішемією та високим ризиком несприятливих результатів захворювання.

Дослідження: багатоцентрове рандомізоване.

Популяція хворих: пацієнти з медикаментозною зворотною ішемією та не менше ніж одним із факторів ризику несприятливого результату захворювання при коронарному шунтуванні, до яких відносять перенесені раніше операції на відкритому серці, вік >70 років, ФВ <35%, ІМ у межах 7 днів до втручання та балонна контрпульсація, що проводилася раніше.

Спостереження: 30 днів; 3 роки.

Кінцева точка: показники виживаності.

Висновки: перкутанна коронарна інтервенція є хорошою альтернативою коронарному шунтуванню для хворих з медикаментозною рефрактерною кардіальною ішемією та високим ризиком несприятливих результатів коронарного шунтування.

RITA-2 (Randomised Intervention Treatment of Angina, n=1018)

Мета: порівняти довгострокові результати медикаментозної терапії і ПКВ у хворих, у яких можливе проведення обох видів лікування.

Дослідження: багатоцентрове рандомізоване.

Популяція хворих: пацієнти з ІХС, що підтверджена ангіографічно, які мають поодинокий стеноз діаметром >70% або багатосудинну хворобу, при якій можливе виконаня ПКВ або проведення медикаментозної терапії.

Спостереження: у середньому — 2,7 року.

Кінцеві точки: сумарна кількість смертей та нефатальних ІМ.

Висновки: виконання ПКВ призводить до більш вираженого зменшенню симптоматики. При виконанні ПКВ є незначне підвищення ризику розвитку нефатальних ІМ та смертей, що викликане ускладненнями, пов'язаними з процедурою.

FRISC II (Fast Revascularization during Instability in Coronary Artery Disease)

Мета: порівняти клінічну ефективність раннього інвазивного та неінвазивного видів лікування хворих з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента *ST*.

Дослідження: багатоцентрове рандомізоване.

Популяція хворих: пацієнти з нестабільною стенокардією, у яких визначається депресія сегмента *ST* не менше 1 мм/інверсія зубця *T* та/або підвищення рівня МВ фракції (серцевої) КФК/позитивний тест на тропонін Т.

Кінцеві точки: кількість смертей, ІМ, повторних госпіталізацій, необхідність реваскуляризації після первинних госпіталізацій.

Висновки: раннє інвазивне лікування достовірно зменшує кількість смертей, ІМ, повторних госпіталізацій та реваскуляризацій. Інвазивне лікування хворих з нестабільною стенокардією є більш прийнятним порівняно з медикаментозною терапією.

TACTICS TIMI 18 (Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18, n=2457)

Мета: порівняти клінічні результати інвазивного (коронарографія + реваскуляризація) та медикаментозного лікування у хворих з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента *ST*.

Дослідження: багатоцентрове рандомізоване.

Популяція хворих: пацієнти, госпіталізовані з приводу гострого коронарного синдрому без елевації сегмента *ST* (загрудинний біль >20 хв + депресія сегмента *ST* >1 мм та/або позитивний тест на тропонін Т та/або анамнез ІХС).

Спостереження: 180 днів.

Кінцеві точки: смерть, ІМ, повторна госпіталізація з приводу гострого коронарного синдрому.

Висновки: для хворих з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента *ST* переважаючим є інвазивне лікування.

RITA 3 (Randomised Intervention Treatment of Angina, n=1810)

Мета: визначити, чи може раннє (<72 год від початку розвитку симптомів) інтервенційне лікування дати кращі, порівняно з медикаментозним, результати при 5-річному спостережені хворих з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента *ST*.

Дослідження: проспективне багатоцентрове рандомізоване.

Популяція хворих: пацієнти з нестабільною стенокардією класу IIIb при депресії або транзиторній елевації сегмента *ST*, інверсії зубця *T*, наявності «старого» зубця *Q* або з анамнезом ІХС.

Кінцеві точки: смерть та ІМ.

Висновки: рутинна інвазивна стратегія дає кращі результати (зниження смертності та ІМ) при віддаленому спостереженні хворих з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента *ST* в основному у хворих з високим ризиком розвитку ускладнень.

ISAR COOL (Intracoronary Stenting With Antithrombotic Regimen Cooling Off, n=410)

Мета: визначити, чи може негайне (<6 год від початку симптоматики) ПКВ під прикриттям ацетилсаліциловою кислотою, клопідогрелом і тирофібаном дати кращі результати, ніж відстрочене (>73 год) ПКВ із застосуванням вказаних лікарських засобів у хворих із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента *ST*.

Дослідження: одноцентрове рандомізоване.

Популяція хворих: пацієнти з гострим коронарним синдромом, відібрані для ПКВ.

Кінцеві точки: сукупно смерть + нефатальний великовогнищевий ІМ протягом 30 днів.

Висновки: затримка ПКВ на 73 год погіршує результати лікування хворих з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента *ST* порівняно з негайним ПКВ під прикриттям антитромбоцитарною терапією.

PAMI (Primary Angioplasty in Myocardial Infarction, n=395)

Мета: порівняти результати первинної ангіопластики і тромболітичної терапії у хворих з гострим ІМ.

Дослідження: багатоцентрове рандомізоване.

Популяція хворих: пацієнти з гострим ІМ (загрудинний біль, елевація сегмента *ST*) протягом 12 год від початку симптоматики.

Кінцеві точки: смертність, нефатальні реінфаркти, показники ФВ ЛШ (за даними радіонуклідного обстеження).

Висновки: негайна ПКВ зменшує кількість смертей та ІМ, пов'язана з меншою кількістю внутрішньочерепних кровотеч. ФВ у групах хворих подібна.

Stent-PAMI (Stent-Primary Angioplasty in Myocardial Infarction, n=1458)

Мета: порівняти результати стентування (стенти Palmas-Schatz) та балонної ангіопластики у хворих з гострим ІМ.

Дослідження: багатоцентрове рандомізоване.

Популяція хворих: пацієнти з гострим ІМ (загрудинний біль, елевація сегмента *ST*) протягом 12 год від початку симптоматики.

Спостереження: 6 міс (з повторною коронарографією).

Кінцеві точки первинні — сумарна кількість смертей, нефатальних реінфарктів, інсультів, повторних реваскуляризацій в ураженій судині протягом 6-місячного спостереження. Ангіографічно — бінарні рестенози (звуження >50%) на повторних коронарограмах.

Висновки: порівняно з ПКВ стентування покращує клінічні та ангіографічні результати у хворих з гострим ІМ. У першу чергу це стосується повторних реваскуляризацій.

GUSTO IIb (Global Use of Strategies To Open occluded arteries in acute coronary syndromes, n=1138)

Мета: порівняти клінічні результати у хворих з гострим ІМ після первинної ангіопластики і тромболітичної терапії.

Дослідження: багатоцентрове рандомізоване.

Популяція хворих: пацієнти з гострим ІМ (елевація *ST*) у перші 12 год від початку симптоматики.

Кінцеві точки: сумарна кількість смертей, повторних ІМ, інсультів протягом 30 днів.

Висновки: первинна ПКВ порівняно з тромболітичною терапією зумовлює деяке покращання клінічних результатів у період нетривалого спостереження у тих клініках, де є достатній досвід проведення цієї процедури.

C-PORT (Atlantic Cardiovascular Patient Outcomes Research Team, n=451)

Мета: порівняти результати первинного ПКВ і тромболітичної терапії у хворих з гострим ІМ, яким проводилося лікування у лікарнях, де відсутня кардіохірургічна допомога і попередні програми по проведенню ПКВ.

Дослідження: багатоцентрове рандомізоване (11 лікарень загального профілю).

Популяція хворих: пацієнти з гострим ІМ у перші 12 год від початку симптоматики.

Кінцеві точки: сумарна кількість смертей, повторних ІМ, інсультів протягом 6-місячного спостереження.

Висновки: виконання первинного ПКВ у лікарнях, де відсутня кардіохірургічна допомога, призводить до кращих клінічних результатів протягом перших 6 міс після гострого ІМ.

PRAGUE (PRimary Angioplasty in patients transferred from General community hospitals to specialized PTCA Units with or without Emergency thrombolysis, n=300)

Мета: визначити кращу стратегію лікування хворих з гострим ІМ, госпіталізованих у лікарні, де немає можливості виконати ПКВ.

Дослідження: багатоцентрове рандомізоване.

Популяція хворих: пацієнти з гострим ІМ (елевація *ST*), госпіталізовані в перші 6 год від початку захворювання у лікарні, де не проводиться інтервенційна кардіологічна допомога (відстань до найближчого центру, де виконується ПКВ, — 5–74 км).

Кінцеві точки: сумарна кількість смертей, повторних ІМ, інсультів протягом 30 днів спостереження.

Висновки: транспортування хворих з гострим ІМ, що супроводжується елевацією сегмента *ST*, у центри, де є можливість виконати первинне ПКВ, є безпечним та можливим. Така стратегія ведення хворих призводить до зменшення кількості повторних ІМ і сумарної кількості смертей, повторних ІМ та інсультів.

PRAGUE-2 (PRimary Angioplasty in patients transferred from General community hospitals to specialized PTCA Units with or without Emergency thrombolysis 2, n=850)

Мета: порівняти результати ранньої фібринолітичної терапії та первинного ПКВ, для проведення якого виникла потреба в дальньому транспортуванні хворих з місця їх первинної госпіталізації.

Дослідження: багатоцентрове рандомізоване (41 клініка загального профілю; 7 центрів, у яких виконувалося первинне ПКВ).

Популяція хворих: пацієнти з гострим ІМ (елевація *ST*) протягом перших 12 год від моменту

надходження в клініку загального профілю. Відстань до центру, де виконувалося ПКВ, — 5–120 км. Протипоказання до проведення тромболізису були відсутніми.

Кінцеві точки: первинна смертність протягом 30 днів. Вторинна — сумарна кількість смертей, нефатальних реінфарктів (больовий синдром + зростання фракції МВ КФК).

Висновки: дальнє транспортування хворих з гострим ІМ до центрів, де виконувалося первинне ПКВ, не є небезпечним. У групі ПКВ відзначається тенденція до зниження 30-денної смертності. Якщо час від початку симптоматики до моменту госпіталізації в клініку загального профілю складав <3 год, то в таких випадках 30-денна смертність суттєво знижувалася.

ZWOLLE (Zwolle, The Netherlands, n=498; randomized 224)

Мета: порівняти ефективність первинної балонної ангіопластики та первинного стентування у хворих з гострим ІМ протягом 6-місячного спостереження.

Дослідження: одноцентрове рандомізоване.

Популяція хворих: пацієнти віком <75 років з гострим ІМ (загрудинний біль, елевація *ST*) у перші 6 год від початку симптоматики.

Кінцеві точки: смерть, нефатальний реінфаркт, повторні реваскуляризаційні процедури; сумарний показник трьох вказаних параметрів.

Висновки: у відібраної групи хворих первинне стентування зменшило кількість реінфарктів і повторних реваскуляризацій в інфарктзумовлюючих артеріях.

DANAMI (DANish trial in Acute Myocardial Infarction I, n=1008)

Мета: порівняти клінічні результати інвазивної (коронарографія + реваскуляризація) і консервативної стратегії у хворих з документованою ішемією міокарда протягом 1-го тижня після тромболітичної терапії, проведеної з приводу гострого ІМ.

Дослідження: багатоцентрове рандомізоване.

Популяція хворих: пацієнти з *Q*-ІМ, яким в перші 12 год проведена тромболітична терапія і у яких упродовж 1-го тижня після тромболізису розвинулася спонтанна або стрес-індукована ішемія міокарда.

Спостереження: у середньому — 2,4 року.

Кінцеві точки: сумарна кількість смертей, реінфарктів та нестабільних стенокардій, що розвинулися в період спостереження.

Висновки: інвазивне лікування хворих, у яких після тромболітичної терапії розвинулася рефрактерна ішемія, призводить до зменшення кількості реінфарктів, нестабільної стенокардії, а також зменшує кількість хворих зі стабільною стенокардією, що виникає протягом 1-го року спостереження. Пацієнтів, яким була проведена тромболітична терапія з приводу гострого ІМ і у яких протягом госпітального періоду документована ішемія міокарда, необхідно направляти на коронарографію з наступною реваскуляризацією.

DANAMI-2 (DANish trial in Acute Myocardial Infarction 2, n=1572)

Мета: порівняти результати негайної тромболітичної терапії та ПКВ, проведення яких потребувало тривалого транспортування хворих з гострим ІМ (елевація *ST*).

Дослідження: багатоцентрове рандомізоване (24 клініки загального профілю; 5 центрів, у яких проводять ПКВ).

Популяція хворих: пацієнти з гострим ІМ у перші 12 год від початку симптоматики, які госпіталізовані в клініки загального профілю, де проводився їх відбір і транспортування в центри для виконання ПКВ (у середньому на відстань 56 км; час транспортування ⩽3 год).

Кінцеві точки: сумарна кількість смертей, нефатальних реінфарктів, інсультів протягом 30-денного спостереження.

Висновки: реперфузійна стратегія, що включає транспортування хворих у центри, де проводять ПКВ, є більш прийнятним видом лікування, ніж тромболітична терапія, особливо у тих випадках, коли транспортування займає не більше 2 год.

REACT (Rapid Early Action for Coronary Treatment, n=427)

Мета: порівняти результати консервативного лікування, повторного тромболізису та рятівного ПКВ у хворих з гострим ІМ (елевація *ST*) після безуспішної тромболітичної терапії.

Дослідження: багатоцентрове рандомізоване.

Популяція хворих: пацієнти з ІМ (елевація *ST*) після безуспішної тромболітичної терапії (відсутність успіху тромболітичної терапії визначалася на основі зниження елевації *ST* <50% у тому відведенні, де вона початково була найвищою).

Спостереження: 6 міс.

Кінцеві точки: сумарна кількість значних кардіальних та цереброваскулярних ускладнень (смерть, реінфаркт міокарда, інсульт, тяжка СН).

Висновки: виживаність без ускладнень була достовірно вищою у хворих, яким проводили рятівне ПКВ.

SIAM III (Southwest German Interventional study in Acute Myocardial infarction III, n=197)

Мета: порівняти клінічну і ангіографічну (за станом інфарктзумовлюючої артерії) ефективність раннього (виконаного впродовж перших кількох годин після тромболітичної терапії) та відкладеного (виконаного впродовж 2 тиж після тромболітичної терапії) стентування.

Дослідження: багатоцентрове рандомізоване.

Популяція хворих: пацієнти з гострим ІМ у перші 12 год від початку захворювання, у яких після тромболітичної терапії проводили ангіографію, за даними якої в інфарктзумовлюючій артерії виявлено стеноз, придатний для стентування (стеноз >70% з кровотоком TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) <3 в артерії, що має діаметр >2,5 мм).

Кінцеві точки: первинні — сумарна кількість смертей, реінфарктів, повторних реваскуляризацій у цільовій судині, ішемічних ускладнень (госпіталізація й ангіографія з приводу стенокардії, що розвинулася протягом 6 міс спостереження).

Висновки: раннє стентування порівняно з відстроченим забезпечує кращі клінічні та ангіографічні результати.

GRACIA (Grupo de Análisis de la Cardiopatía Isquémica. Aguda, n=500)

Мета: оцінити ефективність стратегії ранньої інтервенції після тромболізису, який проводився з приводу гострого ІМ (елевація *ST*) в епоху стентування і нових тромботичних препаратів.

Дослідження: багатоцентрове рандомізоване.

Популяція хворих: пацієнти, яким упродовж перших 12 год проведено тромболізис з приводу гострого ІМ з елевацією *ST* (з дослідження виключалися хворі з кардіогенним шоком).

Кінцеві точки: первинні — сумарна кількість смертей, нефатальних реінфарктів, повторних реваскуляризацій з приводу ішемії міокарда протягом 1 року спостереження після виписки хворих зі стаціонару. Інші — реваскуляризація в госпітальний період, що проводилася в госпітальний період з приводу спонтанної стенокардії.

RAVEL (Randomized Study With the Sirolimus-Eluting Bx Velocity Balloon-Expandable Stent, n=238)

Мета: оцінити ефективність та безпеку стентів BX Velocity, елютинуючих сіролімус, який блокує клітинний цикл у фазі G1.

Дослідження: багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване.

Популяція хворих: пацієнти з поодиноким ураженням коронарної артерії *de novo*, яке звужує діаметр просвіту <100%. Ураження повністю вкривалися стентами довжиною 18 мм. Діаметр ураженої судини складав від 2,5 до 3,5 мм. Хворих з гострим ІМ та ураженням стовбура лівої коронарної артерії у дослідження не включали.

Кінцеві точки: первинні — зменшення середнього діаметра просвіту на ангіограмі, виконаної через 6 міс після стентування. Інші — середній діаметр просвіту, діаметр стенозу (у відсотках), рівень рестенозів, тяжкі побічні реакції з боку серця протягом 6 міс і 1 року.

Висновки: імплантація стентів, елютинуючих сіролімус, є безпечною, що підтверджується відсутністю гострих, підгострих та пізніх тромботичних ускладнень. Імплантація сіролімус-елютинг стентів призвела до нульового рівня як клінічних, так і ангіографічних рестенозів.

RAVEL 3 YRS (Randomized Study With the Sirolimus-Eluting Bx Velocity Balloon-Expandable Stent during 3 Years, n=238)

Мета: визначити, чи зберігається позитивний ефект імплантації елютинг-стентів на період більше ніж 1 рік спостереження.

Дослідження: багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване.

Популяція хворих: див. RAVEL.

Спостереження: 3 роки.

Кінцеві точки: тяжкі побічні реакції з боку серця.

Висновки: імплантація стентів, елютинуючих сіролімус, у сегменти нативних коронарних артерій з новими ураженнями, зменшують кількість тяжких побічних реакцій з боку серця протягом 3-річного спостереження.

SIRIUS (SIRolImUS-coated BX VELOCITY® Balloon Expandable Stent in the treatment of patients with *de novo* coronary artery lesions, n=1058)

Мета: оцінити ефективність імплантації сіролімус-елютинг-стентів щодо профілактики рестенозів.

Дослідження: багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване.

Популяція хворих: пацієнти з поодинокими ураженнями *de novo* <100% діаметра просвіту довжиною 15–30 мм. У дослідження не включали хворих з ураженням стовбура лівої коронарної артерії та гострим ІМ.

Кінцеві точки: коронарна недостатність у зоні стентованої судини (смерть, гострий ІМ, реваск-

куляризація стентованої судини) протягом 9 міс спостереження. Рестенози з внутрішнього боку стента і в стентованому сегменті (стент + 5 мм дистальніше та проксимальніше стента) за даними ангіографій, що проведені через 8 міс після стентування.

Висновки: імплантація стентів, елютинуючих сіролімус, достовірно зменшує кількість клінічних та ангіографічних рестенозів.

SIRIUS. TWO YEARS RESULTS (n=1058)

Мета: оцінити ефективність стентів, елютинуючих сіролімус, щодо профілактики рестенозів на основі 2-річного спостереження.

Дослідження: багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване.

Популяція хворих: див. SIRIUS.

Кінцеві точки: недостатність стентованої судини (смерть, гострий ІМ у зоні стентованої судини, повторна реваскуляризація стентованої судини).

Висновки: лікування коронарних уражень за допомогою стентів Cypher призводить до достовірного зменшення кількості повторних реваскуляризацій у стентованому сегменті та стентованій судині. При цьому докази гострих та віддалених тромбозів у стентованому сегменті відсутні.

E-SIRIUS (European version of SIRIUS, n=352)

Мета: оцінити ефективність стентів, елютинуючих сіролімус, щодо попередження рестенозів у хворих з поширеними атеросклеротичними ураженнями в артеріях малого діаметра.

Дослідження: багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване.

Популяція хворих: пацієнти з поодинокими ураженнями *de novo* довжиною 15–30 мм у судинах, що мають діаметр <3 мм. Хворих з ураженням стовбура лівої коронарної артерії і гострим ІМ у дослідження не включали.

Кінцеві точки: первинні — середній діаметр просвіту в стентованому сегменті, визначений на основі коронарографії, яку проведено через 8 міс після стентування. Інші — рівень бінарних рестенозів у стенті та стентованому сегменті (стент + 5 мм проксимальніше та дистальніше стента); тяжкі побічні реакції з боку серця (смерть, ІМ, повторна реваскуляризація).

Висновки: у популяції хворих з високим ризиком розвитку рестенозів (довгі ураження в судинах малого діаметра) імплантація стентів, елютинуючих сіролімус, достовірно зменшує кількість клінічних та ангіографічних рестенозів.

C-SIRIUS (Canadian version of SIRIUS, n=100)

Мета: порівняти результати імплантації непокритих металічних та елютинг-стентів у сегменти коронарних артерій малого діаметра, які мали поширені атеросклеротичні ураження.

Дослідження: багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване.

Популяція хворих: пацієнти зі стабільною, безсимптомною німою і нестабільною стенокардією, які мають ураження коронарних артерій зі звуженням просвіту на 50–90%, довжиною 15–30 мм у судинах діаметром 2,5–3,0 мм.

Кінцеві точки: первинні — середній діаметр просвіту в місці імплантації стента за даними ангіографії, яку виконано через 8 міс після стентування. Вторинні — кількість ангіографічних рестенозів; тяжкі побічні реакції з боку серця.

Висновки: імплантація стентів, елютинуючих сіролімус, достовірно зменшила кількість рестенозів та покращила клінічні результати лікування у досліджуваній популяції хворих.

TAXUS IV (trial with paclitaxel eluting stent system, n=1314)

Мета: оцінити ефективність стентів, елютинуючих паклітаксел, щодо зниження кількості рестенозів при широкому спектрі уражень коронарних артерій.

Дослідження: багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване.

Популяція хворих: пацієнти з поодинокими ураженнями коронарних артерій, що вперше виникли. Звуження просвіту <100%; довжина стенозів 10–28 мм; діаметр уражених сегментів коронарних артерій 2,5–3,75 мм. Хворих з ураженням стовбура лівої коронарної артерії і гострим ІМ у дослідження не включали.

Кінцеві точки: повторна реваскуляризація у стентованих судинах протягом 9-місячного спостереження, тяжкі побічні реакції з боку серця, кількість бінарних рестенозів.

Висновки: імплантація стентів, елютинуючих паклітаксел, достовірно зменшувала кількість ангіографічних та клінічних рестенозів. Результат підтверджений у всіх підгрупах дослідження.

Наведені дослідження лягли в основу класифікації користі та ефективності ПКВ при різних формах ІХС. У класифікації розглядаються такі критерії, як класи рекомендацій та рівні доказовості (табл. 1.1).

Таблиця 1.1

Критерії класів рекомендацій та рівнів доказовості

Класи рекомендацій	
I	Докази та/або загальна згода з тим, що ця діагностична процедура або вид лікування є успішними, корисними та ефективними
II	Суперечливі докази та/або розходження в думці щодо ефективності або користі цього методу
IIa	Переважання доказів (думок) на користь ефективності цього методу
IIb	Користь та ефективність методу недостатньо добре визначені на основі доказів або думок
Рівні доказовості	
A	Дані, що отримані на основі великої кількості рандомізованих клінічних досліджень або на основі метааналізу
B	Дані, що отримані на основі одного рандомізованого або кількох нерандомізованих досліджень
C	Згода щодо думки експертів та/або дані, що отримані на основі малих або ретроспективних досліджень, або від реєстрів

Оцінка результатів інтервенційного лікування ІХС проводиться в багатьох дослідженнях (у тому числі і мегадослідженнях) та метааналізах. Багато досліджень завершені, їх результати опубліковані, проте на сьогодні велику кількість досліджень ще не завершено. Особливий інтерес для інтервенційних кардіологів становлять результати проведених мегадосліджень, у яких визначається ефективність та безпека імплантації елютинг-стентів. Як відзначається в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів, результати цих досліджень повинні суттєво розширити показання до застосування інтервенційних методів лікування при таких ураженнях коронарних артерій, стентування яких може призвести до несприятливих результатів. До таких уражень належать ураження коронарних артерій малого діаметра, довгі ураження, коронарний атеросклероз у хворих на цукровий діабет і деякі інші. Особливий інтерес являють собою дослідження, присвячені інтервенційному лікуванню уражень стовбура лівої коронарної артерії, незахищеного шунтом.

АПАРАТУРА ТА ІНСТРУМЕНТАРІЙ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ ПРИ ІНТЕРВЕНЦІЙНОМУ ЛІКУВАННІ ІХС

Інтервенційні методи лікування коронарного атеросклерозу за останні кілька десяріч суттєво закріпили свої позиції в ряді інших методів лікування цієї патології. Цьому сприяв розвиток нових ефективних технологій інтервенційної кардіології, зокрема стентів, а також стентів, що елютинують лікарські речовини. Водночас два основних принципи інтервенційних процедур — рентгенівський контроль і застосування катетерної техніки — залишаються незмінним атрибутом цих процедур.

АНГІОГРАФІЧНА АПАРАТУРА

Ангіографічні установки, що використовуються в інвазивній кардіології, складаються з кількох основних компонентів: рентгенівської трубки, генератора, електронно-оптичного перетворювача (підсилювача зображення), оптичної системи розподілу світлового потоку, систем запису й відтворення зображення (рис. 1.1). Удосконалювання ангіографічної апаратури, зумовлене бурхливим розвитком інвазивних катетеризаційних методів лікування різних судинних захворювань, не вплинуло на принципи одержання зображення. Нові технології виробництва поліпшили характеристики компонентів ангіографічних установок, а застосування цифрового запису значно підвищило якість ангіограм, внаслідок чого розширилися можливості їх аналізу.

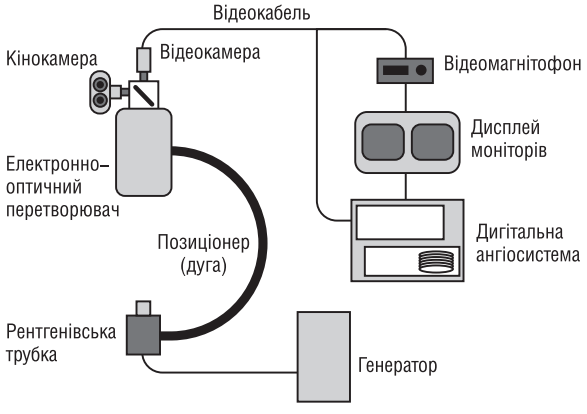


Рис. 1.1. *Будова ангіографічної рентгенівської установки*

Рентгенівське випромінювання і його перетворення в потік світлових променів (рентгенівські трубки, генератори і електронно-оптичні перетворювачі)

У всіх сучасних рентгенівських установках радіаційне випромінювання утворюється за методом, відкритим наприкінці XIX ст. Рентгеном. Утворення радіаційного випромінювання відбувається в рентгенівській трубці (рис. 1.2*а*), що містить позитивно заряджений вольфрамовий електрод (анод), який «бомбардується» електронами, що виходять із негативно зарядженого електрода (катода). Електрони, проходячи від катода до анода в електричному полі, розганяються до високих швидкостей і, потрапляючи на анодну пластинку, взаємодіють із атомами вольфраму, утворюючи рентгенівські промені: під час проходження че-

рез щільні позитивно заряджені атоми вольфраму електрони різко втрачають швидкість; при цьому енергія гальмування перетворюється в потік рентгенівських фотонів.

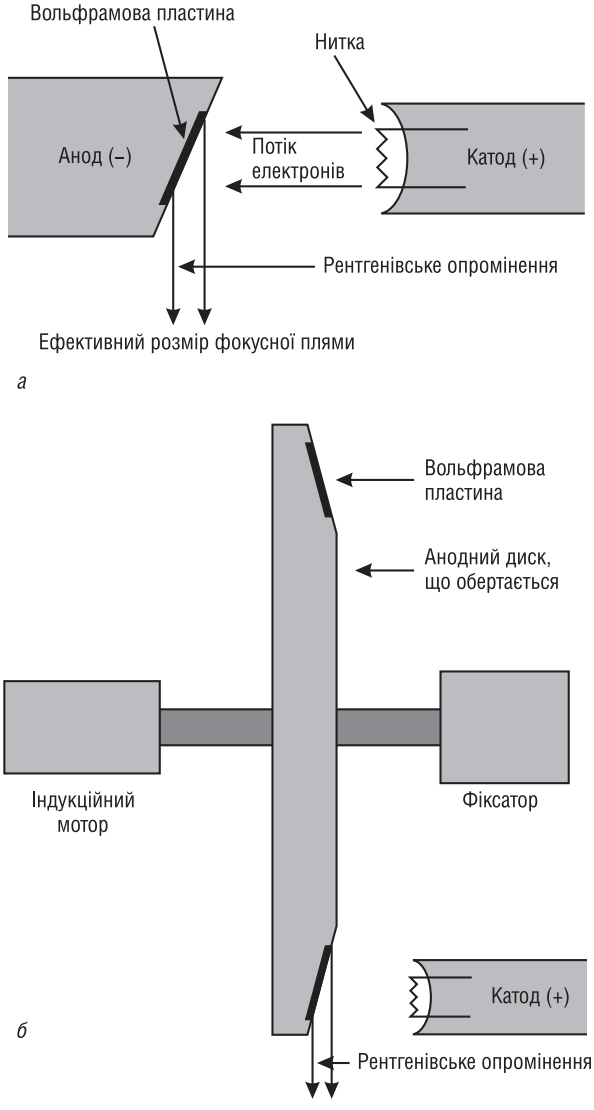


Рис. 1.2. *Будова рентгенівської трубки: а) найпростіша рентгенівска трубка; б) рентгенівська трубка з анодним диском, що обертається*

Швидкість, з якою електрони атакують вольфрамовий анод, залежить від різниці потенціалів між електродами. У рентгенівських трубках, що застосовуються в ангіографії, ця різниця потенціалів повинна становити 60–120 тис. В (60–120 кВ потенціалів; кВп). Рівень енергії рентгенівських фотонів також визначається різницею потенціалів і вимірюється в кілоелектронвольтах (кеВ). Пік різниці потенціалів між електродами рентгенівської трубки відповідає максимальній енергії рентгенівських фотонів у промені. Обсяг електронного потоку між катодом і анодом визначає кількість продукованих рентгенівських фотонів і вимірюється в міліамперах (мА). В ангіографічній апаратурі використовується принцип пульсуючого утворення рентгенівських променів з короткою (кілька мілісекунд) експозицією, що відповідає часу відкриття стулок кінокамери, який визначає експозицію кожного кадру кінофільму.

Катодний електронний потік фокусується на малу зону анода (фокусна пляма), з якої виходить потік рентгенівських фотонів. При порівняно великих розмірах фокусної плями контури досліджуваного об'єкта визначаються нечітко, що значно погіршує якість ангіограм. Проте зменшення розміру фокусної плями шляхом простого звуження пучка електронного потоку неможливе. Відомо, що при влученні електронів на анод виділяється велика кількість тепла і, незважаючи на високу температуру плавлення вольфраму, малий розмір фокусної плями при тій високій інтенсивності роботи трубки, яку вимагає ангіографія, призведе до плавлення анода. Для того щоб цього не відбулося, анод закріплюють на диску, який обертається з такою швидкістю, при якій кожний наступний імпульс потрапляє на іншу точку анода. Швидкість обертання диска при цьому повинна перевищувати 10 000 обертів за 1 хв. Для того щоб співвідношення між дійсною та ефективною фокусною плямою було оптимальним, анодну пластинку встановлюють під кутом до потоку електронів (рис. 2*б*). В ангіографічних трубках визначають два діаметра ефективної площі фокусної плями — малий і великий (відповідно 0,6 і 0,9 мм). Потужність рентгенівської трубки повинна відповідати розмірам фокусної плями: 40 кВт — для малої фокусної плями і 80 кВт — для великої.

Ще однією важливою характеристикою рентгенівської трубки є її здатність зберігати й розсіювати тепло. Цей показник вимірюється в теплових одиницях (кВп/мА/с). У сучасних ангіографічних установках застосовують керамічні або графітові рентгенівські трубки, які здатні витримувати великі теплові навантаження, що підвищує термін експлуатації таких трубок і виправдовує їх високу вартість.

Оптимальні характеристики рентгенівських трубок, які застосовують в інвазивній кардіології, наведені в табл. 1.2.

Генератори ангіографічних установок виконують кілька важливих функцій. По-перше, трансформують напругу побутової мережі до високовольтного рівня, по-друге, перетворюють змін-

ний струм мережі в постійний, що необхідно для утворення односпрямованого потоку електронів у рентгенівській трубці. Від якості випрямлення струму залежить наявність більшої або меншої кількості осциляцій на виході генератора. Сучасні моделі генераторів дають мінімальну осциляцію на виході, хоча деякі відмінності у виготовленні окремих моделей все ще залишаються. Вихідна потужність генераторів вимірюється у кВт, що повинно відповідати потужності рентгенівської трубки. Так, для трубки потужністю 80 кВт (при великій фокусній плямі) потужність генератора повинна становити 80–125 кВт.

Таблиця 1.2

Характеристика рентгенівських трубок ангіографічних установок

Характеристика	Значення
Розмір фокусної плями, мм	
малий	0,5
великий	1
Потужність рентгенівської трубки, кВт	
для малої плями	40–60
для великої плями	80–100
Анодні характеристики	
Кути, °	
для малої плями	7
для великої плями	7
Теплова потужність, тепл. од.	700 000
Ступінь охолодження (макс.), тепл. од./хв	150 000
Характеристика корпусу трубки	
Теплова потужність, тепл. од.	1 750 000
Ступінь охолодження системи	
Циркуляція рідини (макс.), тепл. од./хв	150 000

Основні характеристики генераторів, які використовуються в ангіографічних установках, наведені в табл. 1.3.

Таблиця 1.3

Характеристика генераторів ангіографічних установок

Характеристика	Значення
кВп	
мін.	40
макс.	150
мА	
макс.	200
Максимальний час експозиції	
пульсове, мс	5
Потужність, кВт	
при 80 кВп	100
Автоматичний контроль експозиції, мА — кВп	Комбінований

Для перетворення рентгенівського випромінювання у світлові промені, а також збільшення зображення застосовують електронно-оптичні перетворювачі (підсилювачі зображення) (рис. 1.3). Вхідний флюоресцентний фосфорний екран абсорбує кожний рентгенівський фотон, трансформуючи його енергію в безліч (більше тисячі) світлових фотонів. Цей екран змонтований у безпосередній близькості від фотокатода (металевого екрана, що випромінює фотоелектрони при його освітленні). Фотоелектрони, спрямовані фокусуючими пластинами, попадають до анода, який знаходиться біля вихідного флюоресцентного екрана. Анод розганяє фотоелектрони до високих швидкостей; вихідний флюоресцентний екран починає випромінювати світлові фотони після того, як на нього попадають значно прискорені анодом фотоелектрони.

Збільшення розмірів зображення порівняно з натуральними розмірами об'єкта відбувається

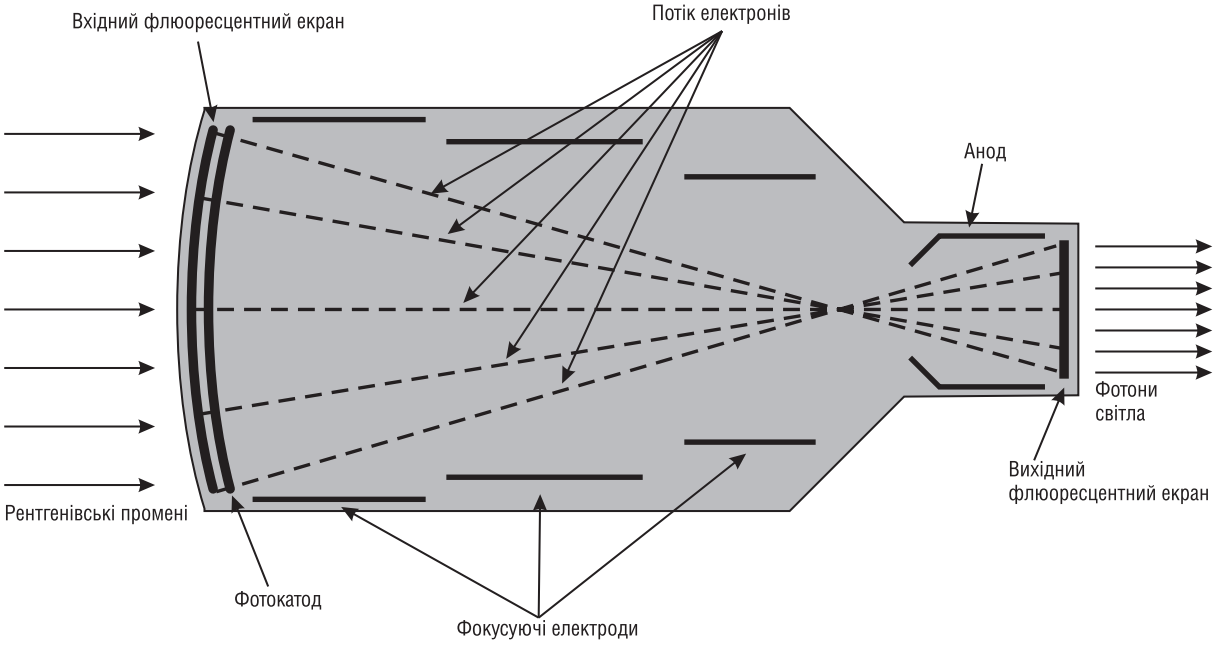


Рис. 1.3. *Схематичне зображення та принцип роботи електронно-оптичного підсилювача зображення*

внаслідок того, що кожний фотон рентгенівського випромінювання на вхідному екрані і фотокатоді викликає випромінювання великої кількості фотоелектронів, які прискорюючись, у свою чергу викликають випромінювання великої кількості світлових фотонів. Крім того, розміри вихідного флюоресцентного екрана значно менші розмірів вхідного, що призводить до концентрації фотонів у меншому, але значно більш яскравому полі. Без такого посилення яскравості неможливе проведення ангіоскопії та ангіографії. Усі ангіографічні установки оснащені розподільником світлового потоку (напівпосріблене дзеркало), який дає можливість проводити кіноангіографію і флюороскопію одночасно.

Електронно-оптичні перетворювачі сучасних ангіографічних установок дозволяють покроково збільшувати зображення досліджуваного об'єкта або, інакше кажучи, зменшувати діаметр досліджуваного поля. Стандартні діаметри досліджуваного поля становлять 22–25 см (мінімальне збільшення), 15–17 см (середнє збільшення) і 10–12 см (максимальне збільшення). Режим збільшення вибирають відповідно до об'єкта та мети дослідження. Так, для дослідження великих судин, таких як аорта, магістральні артерії нижніх кінцівок і т.п., необхідно використовувати мінімальне збільшення. Для коронарографії та аналізу характеру атеросклеротичного ураження коронарних артерій прийнятним є середнє і максимальне збільшення.

Характеристики рентгенівської трубки і генератора ангіографічних установок відіграють важливу роль в інвазивній кардіології й, зокрема, для візуалізації стентів при їх імплантації.

Рентгенівська візуалізація матеріалу залежить від поглинання цим матеріалом рентгенівських променів, що у свою чергу залежить від якості випромінювання (фотонової енергії) і атомного числа досліджуваного матеріалу (кількості електронів). У тканинах людини найбільш рентгенопоглинаючим матеріалом є кальцій (атомне число — 20). Йодовмісне контрастне середовище має атомне число 53.

Більшість стентів, що імплантується в коронарні артерії, виготовлені з нержавіючої сталі (металу з атомним числом близько 26), проте деякі внутрішньокоронарні стенти виготовляють із металів з великою атомною масою, наприклад із платини (атомне число — 78) або танталу (атомне число — 73).

Таким чином, кількість фотонів, що поглинаються, а отже, і рентгеноконтрастність стентів, залежить від кількості і якості випромінювання, а також від кількості і якості матеріалу, з якого виготовлений стент.

На візуалізацію стентів впливає такий фактор, як маса пацієнта. При надмірній масі для візуалізації об'єкта потрібно більше фотонної енергії (кВп) (фотонна енергія — якісний рентгенографічний показник). Збільшення кВп призводить до більшого розсіювання радіації; інтенсивність сірого кольору поля підвищується, деталі досліджуваного об'єкта втрачаються, тобто підвищення якісного рентгенографічного показника призводить до втрати якості візуалізації стентів (рис. 1.4, 1.5).

Важливим фактором для візуалізації стента є однократна доза (кількісний рентгенологічний показник) для ангіографії або ангіоскопії. Занадто низька доза не дозволяє візуалізувати стент у квантовому шумі; занадто висока доза робить стент невидимим на фоні поля інтенсивного сірого кольору. Прийнятними рівнями дози радіації для сучасних ангіографічних установок при використанні поля 17 см (7 дюймів) є наступні. Для ангіоскопії — 32 нГр/кадр; при частоті імпульсів 12,5 на 1 с рівень дози становить 400 нГр. Для ангіографії — 100 нГр/кадр при цифровому записі і 150 нГр/кадр — для кінозапису.

На чіткість візуалізації стентів впливає також розмір фокусної плями. При фокусній плямі розміром >1 мм металеві дротяні конструкції з діаметром дроту <1 мм у деяких випадках можуть не візуалізуватися (рис. 1.6). Як було відзначено вище, розмір фокусної плями в сучасних ангіографічних установках повинен бути <0,8 мм при ангіографії та <0,5 мм при ангіоскопії (рис. 1.7).

У сучасних ангіографічних установках використовують пульсову ангіоскопію (рис. 1.8–1.10), яка підвищує якість зображення і знижує дозу опромінення.

Записуюча й відтворююча апаратура

У перших ангіографічних установках для запису ангіограм використовували кіноапаратуру. Якість ангіограм залежала від якості кіноплівки, умов її обробки та зберігання і тому подібних факторів. У колишніх настановах з інвазивної кардіології цим питанням приділяли велику увагу. На сьогодні необхідність у цьому зникла, оскільки на зміну кінозапису повсюдно прийшли цифрові технології запису та відтворення ангіограм.

На перших етапах застосування цифрової ангіографії існували труднощі в перегляді ангіограм, записаних на різних ангіографічних установках, що було зумовлено різними стандартами в програмному забезпеченні різних виробників апаратури. Крім того, були обмеження в архівуванні цифрових фільмів через їх великі обсяги, тому

випускали ангіографічні установки, що дозволяли проводити як цифровий, так і аналоговий запис ангіограм. Сучасні комп'ютерні системи, що забезпечують запис і відтворення цифрових ангіограм, не мають цих недоліків. Питання архівації ангіограм успішно вирішені за допомогою збільшення обсягу пам'яті як твердих, так і інших цифрових носіїв інформації.

Якість цифрового відеозапису, безумовно, вища аналогового, тому застосування цифрового запису дозволяє лікарям одержувати більш повний обсяг інформації й краще контролювати про-

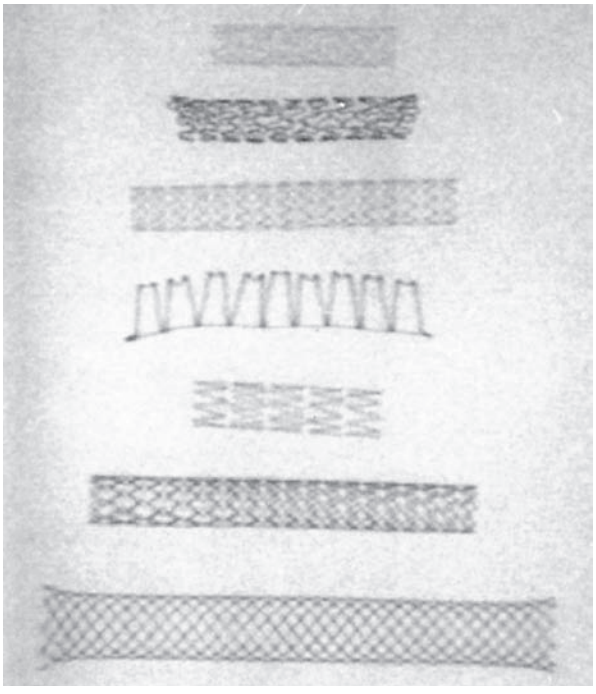


Рис. 1.4. *Знімок, виконаний при низькому показнику фонової енергії (70 кВп)*

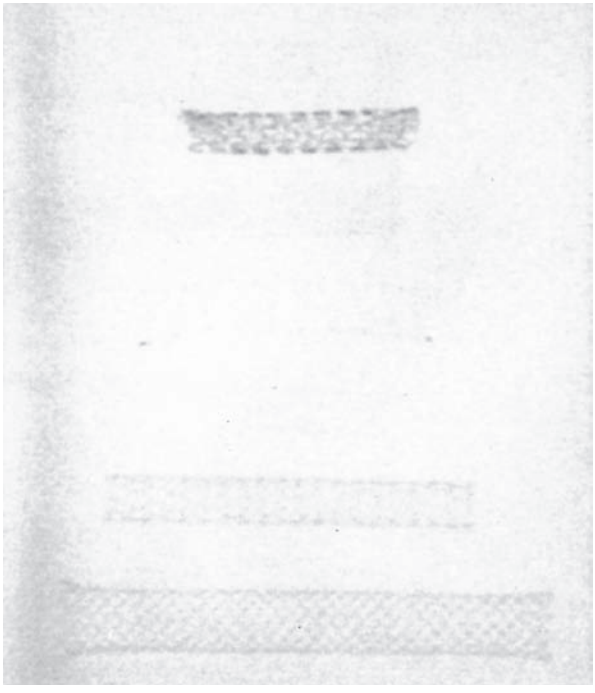


Рис. 1.5. *Знімок, виконаний при високому показнику фонової енергії (110 кВп)*

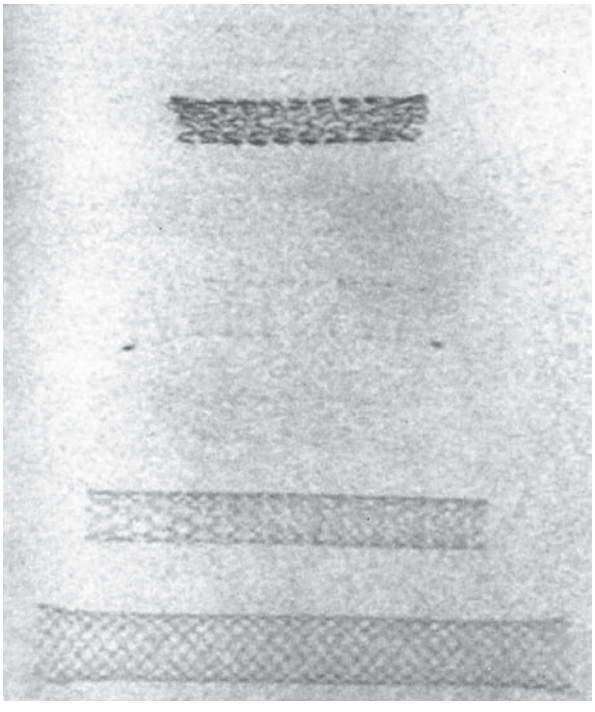


Рис. 1.6. *Знімок, виконаний при розмірі фокусної плями 1,2 мм*

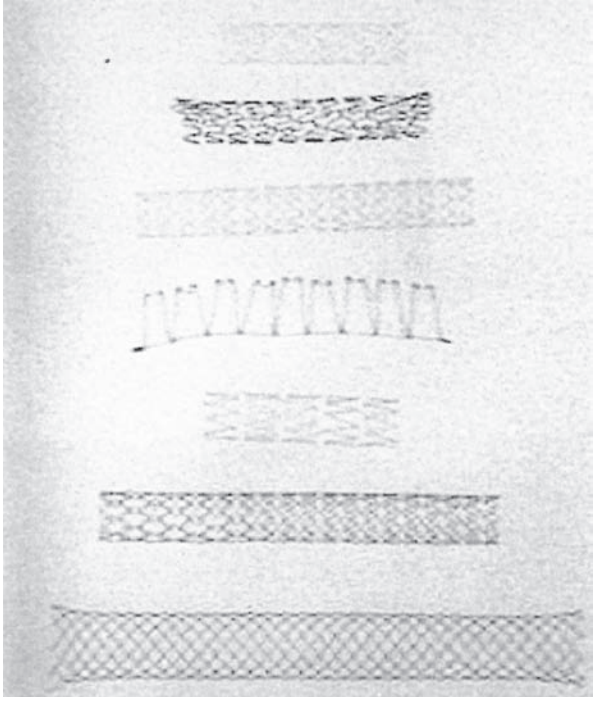


Рис. 1.7. *Знімок, виконаний при розмірі фокусної плями 0,3 мм*

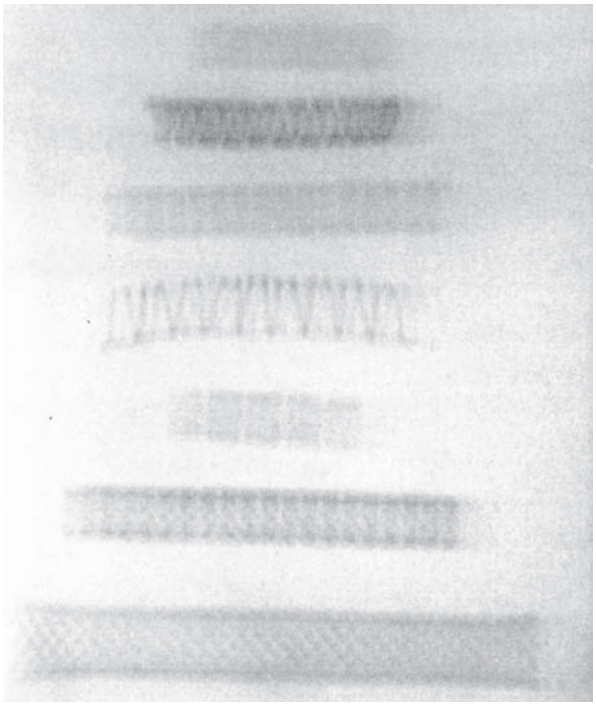


Рис. 1.8. *Послідовна (стандартна) флюороскопія у момент руху стентів. Імітується реальна ситуація візуалізації стента, розміщеного в коронарній артерії*

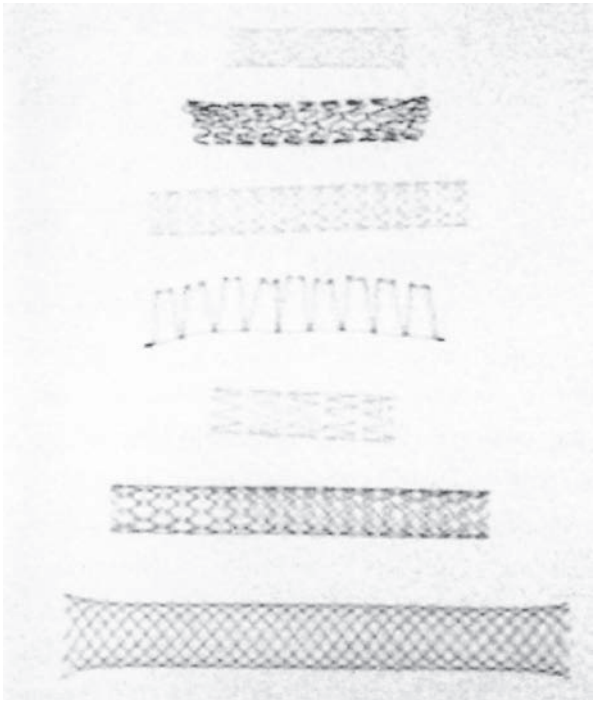


Рис. 1.9. *Пульсова (сучасна) флюороскопія у момент руху стентів. Імітується реальна ситуація візуалізації стента, розміщеного в коронарній артерії*

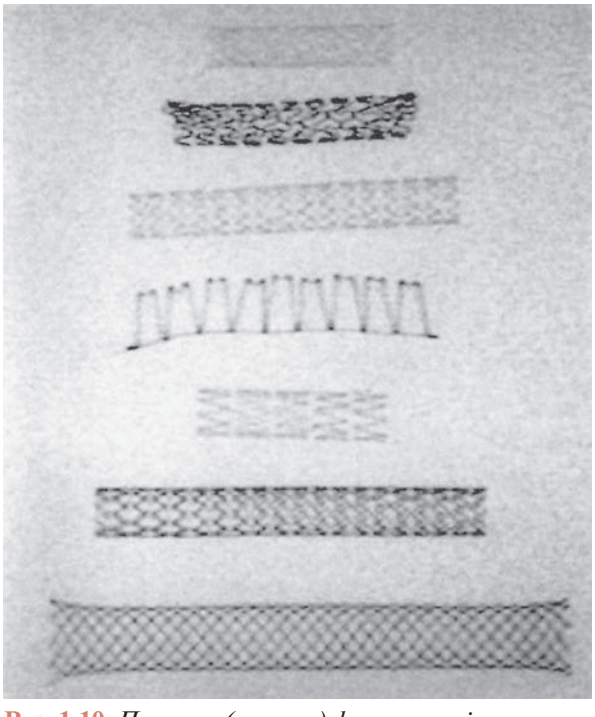


Рис. 1.10. *Пульсова (сучасна) флюороскопія у момент руху стентів з використанням спеціального дигітального фільтра, що покращує зображення. Імітується реальна ситуація візуалізації стента, розміщеного в коронарній артерії*

цеси, що відбуваються під час ендоваскулярних процедур. Так, з'явилася можливість цифрової обробки кількісних характеристик атеросклеротичних уражень коронарного русла, що дає можливість більш точного відбору інструментів для ПКВ. Цифровий запис дозволяє більш точно оцінити якісні характеристики атеросклеротичних уражень; покращання контрастності зображення на цифрових ангіограмах дозволяє, наприклад, більш точно деталізувати ознаки пристінкового тромбоутворення, дисекції або інших видів руйнування досліджуваного атеросклеротичного ураження, що також визначає вибір тактики інтервенційного лікування і відбір інструментів для інтервенційних втручань у кожному конкретному випадку.

ІНСТРУМЕНТАРІЙ, ЯКИЙ ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ ПРИ ПКВ

Діагностичний інструментарій

Для проведення діагностичної коронаровентрикулографії, яка виконується при коронарному атеросклерозі, потрібна порівняно невелика кількість інструментів: голки для пункції артерій, дротяні провідники, перфоратори, інтродюсори і ангіографічні катетери. На сьогодні у зв'язку з розповсюдженням методів ендоваскулярної

реконструкції коронарних артерій при їх атеросклеротичному ураженні ці інструменти в різних модифікаціях у великій кількості випускають різні фірми-виробники. Правильний вибір операційного інструментарію значно полегшує виконання операції. Тому ми вважаємо за необхідне викласти інформацію про переваги й недоліки різних модифікацій інструментів.

Пункційні голки

Для черезшкірного доступу в артеріальне русло використовують пункційні голки двох типів, що відповідають двом видам техніки пункції судин — прямій і сельдингерівській.

Голка Сельдингера (рис. 1.11) складається з кількох компонентів: металевої оболонки, що не має гострокутового зрізу, і одного або двох стилетів. Внутрішній стилет голки Сельдингера просвіту не має; він захищає голку від блокування її просвіту шкірою та підшкірними тканинами.

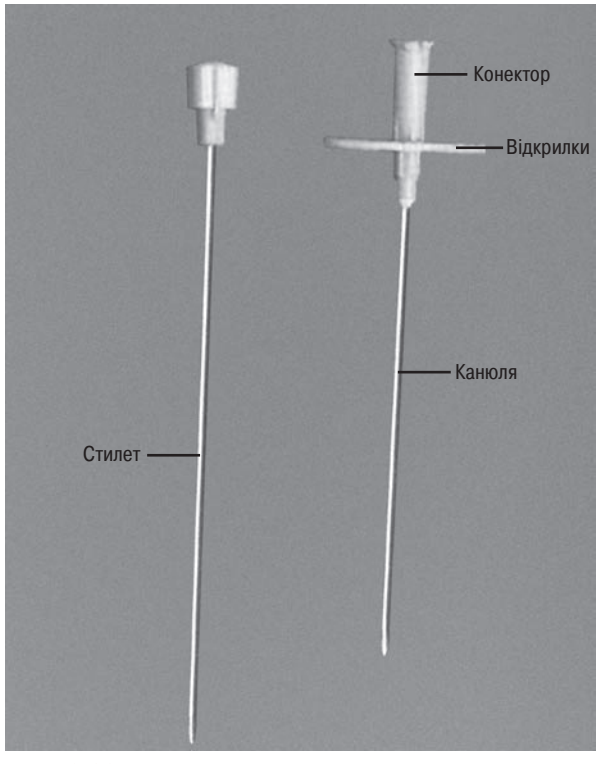


Рис. 1.11. *Багатокомпонентна голка Сельдингера для пункції артерії*

Канюля голки Сельдингера містить луерівський конектор і відкрилки. Відкрилки канюлі дозволяють виконувати пункцію судини однією рукою, тримаючи голку великим, вказівним і середнім пальцями, як того вимагає техніка Сельдингера; при цьому положення голки контролюється рукою, а не приєднаним до голки шприцом. Деякі виробники («Argon Inc.») випускають голки Сельдингера зі знімними пластмасовими конекторами різної форми. Це дозволяє хірургові вибрати конектор, що найбільш підходить для кожного конкретного випадку.

Голки Сельдингера нумеруються відповідно до їх зовнішнього діаметра: чим більший зовнішній діаметр голки, тим менший її номер (табл. 1.4). Для пункції артерій найбільш підходящими є голки Сельдингера № 18; внутрішній діаметр таких голок пропускає стандартні металеві провідники діаметром 0,035–0,038 дюйма. Сучасна технологія виробництва голок Сельдингера дозволяє, зберігаючи необхідний внутрішній діаметр голки, зменшити її зовнішній діаметр, що знижує ризик травми артерії.

Таблиця 1.4

Система нумерації голок Сельдингера

Калібрувальний номер голки	Зовнішній діаметр, дюймів
13	0,095
14	0,083
15	0,072
16	0,065
17	0,058
18	0,049
19	0,042
20	0,035

Стандартна довжина голок — 2,75–3 дюйма. Вибір довжини голки зазвичай залежить від ступеня вираженості підшкірно-жирової клітковини в скарповському трикутнику. Наконечник стилета повинен бути скошений під менш гострим кутом, ніж у звичайних ін'єкційних голок, і в той же час стилет повинен бути досить гострим, щоб не розшарувати стінку артерії, що пунктується. Стилет виготовляють з твердого металу; це є необхідною умовою для його вільного проходження через змінені стінки артерії або рубцеві підшкірні тканини.

При пункційній техніці голкою Сельдингера передбачається прокол задньої стінки артерії. При сучасному методі медикаментозного супроводу ПКВ додаткова травма стінки артерії може стати причиною істотних геморагічних ускладнень під час пункції. Цей факт значно обмежив застосування голок Сельдингера. На сьогодні практично завжди використовують голки для прямої артеріальної пункції (one touch needle).

Голка, призначена для прямої пункції артерій (рис. 1.12), за своєю конструкцією майже не відрізняється від звичайної пункційної голки. Відсутність стилета в цій голці дозволяє одержати артеріальний кровотік через її просвіт при проколі передньої стінки артерії без ушкодження задньої стінки.

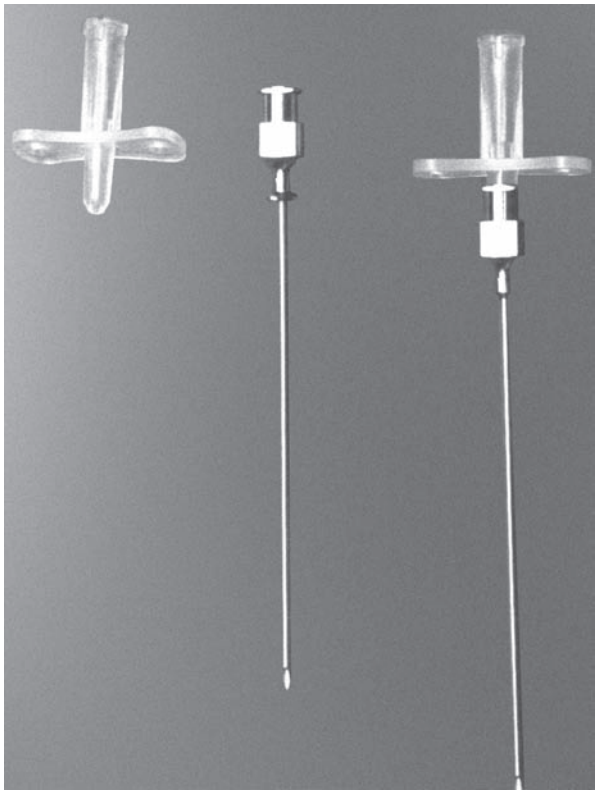


Рис. 1.12. *Однокомпонентна тонкостінна голка (front wall needle) зі знімним конектором*

Металічні дротяні провідники

Базова конструкція металевих провідників, що використовуються при катетеризації артеріального русла, наведена на рис. 1.13.

Основу провідника становить металевий стрижень, обмотаний тонким дротом з тефлоновим покриттям. Дротяна обмотка провідника, запаяна на дистальному кінці, довша стрижня, що забезпечує рухливість дистального сегмента провідника. До дистального кінця обмотки припаяна струна, яка розміщується між обмоткою і стрижнем по всій довжині провідника. Довжина дистального сегмента провідника, що не має стрижня, може бути різною; вона визначає ту відстань, на яку провідник може пройти за перешкоду (стеноз або вигин артерії) до того, як з цією перешкодою зустрінеться стрижень провідника. Стрижень, що поступово звужується, робить плавним перехід від рухливої верхівки провідника до твердого стрижня. Перевагою провідників зі стрижнями, що поступово звужуються, є також те, що ймовірність відриву рухливого сегмента провідника від твердого стрижня значно знижується.

Зовнішнє тефлонове покриття провідника зменшує тертя між провідником і внутрішньою поверхнею катетера, що знижує ймовірність тромбоутворення. Однак, незважаючи на тефлонове покриття, у місцях вигинів провідників можуть утворюватися тромби, тому провідники повинні перебувати в просвіті судини протягом тільки того мінімального часу, який необхідно для встановлення катетера.

Довжина провідників може варіювати від 35 до 300 см. При виборі провідників для ендоваскулярних втручань необхідно пам'ятати, що довжина провідника повинна бути не менше ніж на 20 см більша довжини катетера. При виконанні звичайної коронаровентрикулографії застосовують провідники довжиною 145 см. Проте бувають ситуації, коли прохід провідника і катетерів через сегменти артеріального русла утруднений, внаслідок надмірної звивистості або складного атеросклеротичного ураження. У таких випадках застосовують провідники більшої довжини (240–260 см), що дозволяє при зміні катетерів залишати дистальний відділ провідника за зміненою ділянкою артерії. Така тактика зводить до мінімуму ймовірність травми судинної стінки.

Для катетеризації коронарних артерій і ЛШ використовують провідники діаметром 0,035–0,038 дюйма. Хоча всі провідники зазначених діаметрів вільно проходять через голки Сельдингера № 18 та сумісні зі звичайними ангіографічними катетерами, у більшості випадків перевагу слід віддавати провідникам меншого діаметра, оскільки проходження таких провідників через просвіт голки не створює додаткового тертя, що

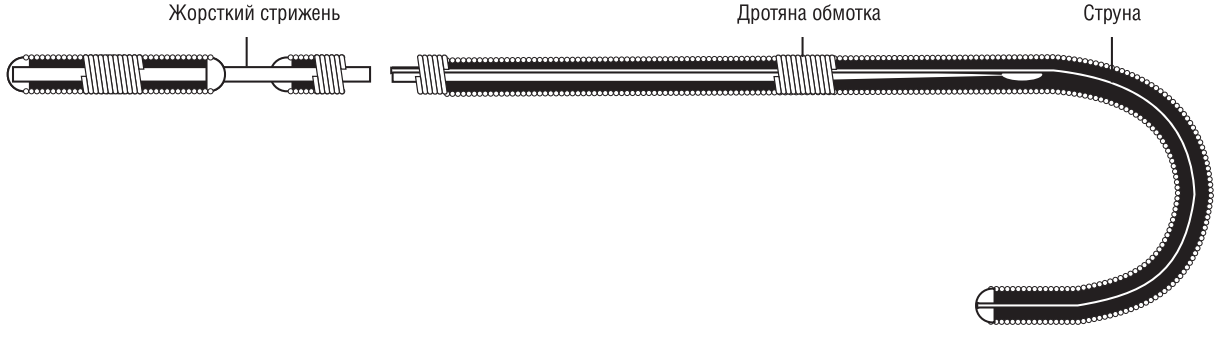


Рис. 1.13. *Базова конструкція судинних металічних провідників*

дозволяє відчути мінімальне утруднення руху провідника у зміненому сегменті артерії. Застосування твердих провідників більшого діаметра (0,038 дюйма) виправдано при катетеризації ЛШ через стенозоване устя аорти.

Дистальний відділ провідника може бути як прямим, так і у формі букви «J» (рис. 1.14). Провідники «J» маркіруються за діаметром кривизни дистального сегмента (наприклад 3 мм). Використання провідників «J» дозволяє уникнути попадання в бічні гілки судини, не допускає дисекції інтими судини в місці вигину артерії або локалізації бляшки, що досить часто трапляється у випадках прикладання оператором надмірного зусилля в тій ситуації, коли верхівка прямого провідника упирається в перешкоду. Єдиний недолік провідників «J» полягає в труднощах їх введення в просвіт пункційної голки. Цей недолік легко усувається за рахунок застосування прямих пластикових інтродюсерів, які знаходяться в упаковці всіх провідників «J».

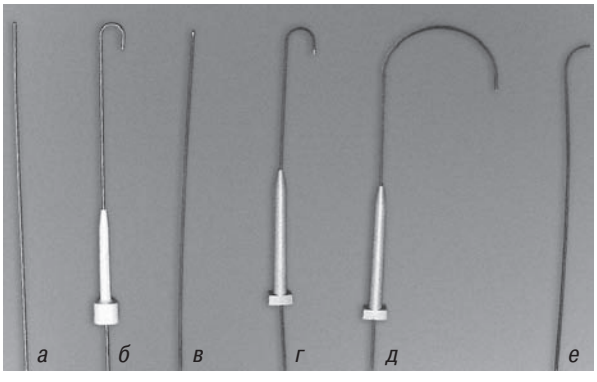
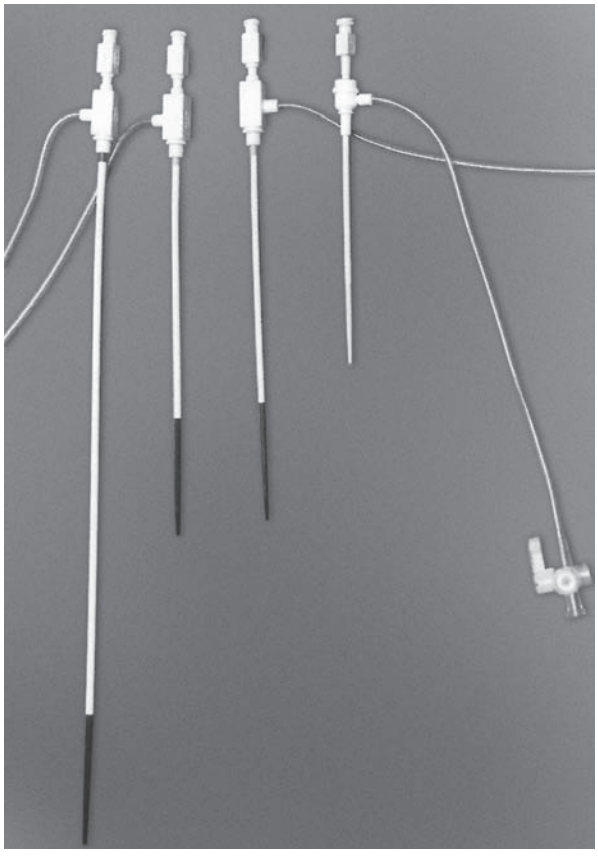


Рис. 1.14. *Типи металічних дротяних провідників для катетеризацій великих артерій: сталь-ні прямий і «J» (3 мм) провідники (а, б); прямий і «J» (3 мм) провідники з тефлоновим покриттям (в, г); провідник «J» (16 мм) с тефлоновим покриттям (д); провідник Terumo «т» (е)*

Перфоратори та інтродюсери

Одним із найголовніших завдань при кардіальній катетеризації є постійна підтримка доступу в артеріальне русло через пункційний отвір, що забезпечується за допомогою спеціальних ангіографічних інструментів — перфораторів («пробійників») та інтродюсерів (рис. 1.15).

Перфоратори забезпечують проходження тонкостінної пластикової оболонки — інтродюсера через підшкірні тканини та стінку артерії в її просвіт. Інтродюсер, введений у просвіті артерії, значно полегшує процедуру катетеризації, зводячи до мінімуму травмування судинної стінки. Крім того, у випадку виконання реконструкції коронарної артерії із застосуванням антитромботичних препаратів і/або антикоагулянтів, інтродюсер можна залишити в просвіті артерії після операції на той час, який необхідний для інактивації певних лікарських речовин. Наявність інтродюсера в просвіті артерії після операції полегшує повторний ургентний доступ до судинного русла у випадку раннього тромбозу коронарної артерії після її реконструкції.



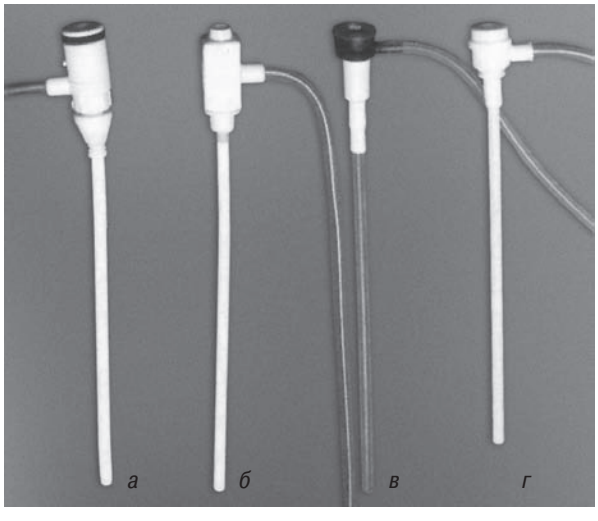


Рис. 1.15. *Перфоратори та інтродюсери різної довжини і діаметра (пояснення в тексті)*

Для кардіальної катетеризації застосовують перфоратори різного діаметра і довжини, однак усі вони повинні відповідати загальним вимогами і бути виготовлені з твердого пластику (тефлону або поліетилену), що забезпечує їх проведення через склерозовані підшкірні тканини або кальциновану стінку артерії. Для того, щоб травма судини була мінімальною, стінка перфоратора в дистальному відділі повинна поступово стоншуватися; діаметр внутрішнього просвіту при цьому повинен залишатися однаковим на всьому протязі. Діаметр внутрішнього просвіту перфоратора повинен точно відповідати діаметру провідника для того, щоб, по-перше, проведення перфоратора по провіднику було вільним, по-друге, кількість крові між перфоратором і провідником була мінімальною. Конектори перфораторів відповідають канюлям луерівських шприців. На канюлі перфоратора зазначені його розміри.

Діаметр і довжина інтродюсерів також значно варіюють. Інтродюсери виготовляють із нетромбогенного матеріалу (зазвичай тефлону або поліетилену), який повинен бути міцним, тонким, гнучким і рентгеноконтрастним. Під час виготовлення інтродюсера його верхівку рівномірно стоншують. Це забезпечує мінімальну травму артерії при введенні в її просвіт інтродюсера, розміщеного зверху перфоратора.

Конектори інтродюсерів мають особливу конструкцію. Вони забезпечені гемостатичним клапаном і бічною поліетиленовою трубкою, яка закінчується краном з кількома виходами. Наявність бічної трубки та крана з кількома виходами дозволяє одночасно використовувати апаратуру для моніторування АТ, промивати інтродюсер і вводити лікарські засоби в артеріальне русло. Деякі конектори з'єднуються з інтродюсером за типом гармошки (фірма «Arrow Inc.»), що дозволяє змінювати кут між конектором і трубкою інтродюсера; інші коннектори з'єднані з трубкою інтродюсера за типом муфти.

Конструкція гемостатичних клапанів інтродюсерів може бути різною. Фірма «Cordis» випускає інтродюсери з одно- і двостулковими клапанами, фірма «USCI» — інтродюсери з клапанами, що складаються з О-подібного гумового кільця. Нещодавно налагоджено виробництво клапанів з багатошаровою діафрагмою, яка складається з гумових смужок, що перекриваються. Фірма «Terumo Radiofocus» випускає інтродюсери з клапанами у вигляді силіконової пробки з поперечними волокнами, що забезпечує як герметичність, так і мінімальне тертя катетера під час маніпуляцій. Деякі фірми випускають конектори інтродюсерів зі знімними клапанами; це дозволяє приєднати до конектора луерівський шприц або накидний кран.

Іноді інтродюсери випускають у комплекті з обтураторами, що дозволяє закрити просвіт інтродюсера у тому випадку, якщо він залишений у просвіті артерії після операції. Обтуратор не тільки герметично закриває просвіт інтродюсера, але й виключає можливість вигину трубки інтродюсера в місці пункції артерії.

Добре виготовлені інтродюсери значно полегшують процедуру кардіальної катетеризації; неякісні ж інструменти не тільки утруднюють виконання операції, але й можуть стати причиною ряду ускладнень процедури, основним з яких є неконтрольована артеріальна кровотеча.

Ангіографічні катетери

Найбільш важливими й складними інструментами, що застосовуються при коронаровентрикулографії, є ангіографічні катетери. Їх різноманітність зумовлена в основному різною конфігурацією дистальних сегментів. При цьому принципова конструкція всіх діагностичних катетерів однакова. У коронаро- і вентрикулографічних катетерах розрізняють наступні компоненти: конектор; тіло катетера; дистальний сегмент катетера, що має один або кілька вигинів; верхівка катетера (рис. 1.16).

Порядковий рахунок вигинів дистального сегмента починається від верхівки катетера. Верхівка катетера може мати одне (торцеве) або кілька отворів (торцеве і кілька бічних). Наявність бічних отворів дозволяє збільшити швидкість і кількість контрасту, що вводиться, знижуючи при цьому віддачу. Конектор герметично з'єднаний з тілом катетера за типом муфти. Має або квадратну конфігурацію, або відкрилки. Це полегшує виконання ротації катетера та інших маніпуляцій. На конекторі позначається специфікація катетера.

Кардіальні діагностичні катетери можуть складатися з одного або кількох шарів (рис. 1.17). На сьогодні в основному використовують багатошарові катетери. Компоненти, що складають шари стінки катетера, визначають його технічні характеристики. Більшість багатошарових катетерів містить внутрішню тефлонову трубку, вкриту шаром нейлону або дакрону, який має оплетення із нержавіючої сталі. Для зміцнення внутрішніх шарів зверху них наплавляється третій (зовнішній) шар з поліетилену або поліуретану. Внутрішній шар повинен забезпечити максимально гладку внутрішню поверхню катетера для вільного проходження металевого провідника та контрастної маси. Ця умова необхідна не тільки для полегшення проведення процедури, але й для запобігання тромбоутворення всередині просвіту катетера.

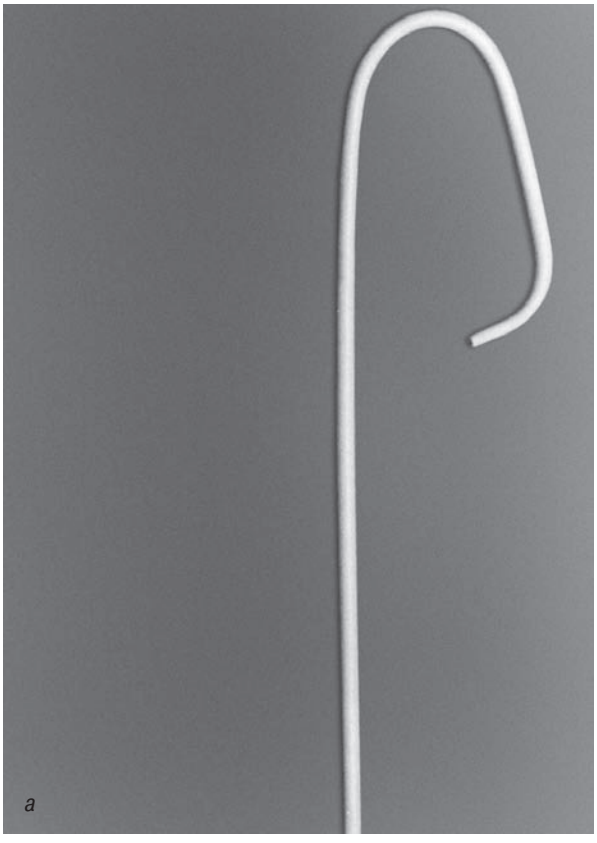


Рис. 1.16. *Компоненти ангіографічного катетера: а) дистальний відділ ангіографічного катетера; б) типи конекторів ангіографічного катетера*

Жорсткість катетера залежить від товщини та щільності матеріалу, з якого виготовлений середній шар. Жорсткість є важливою якістю катетера: чим жорсткіше катетер, тим легше ним управляти. Останні моделі катетерів мають більш тонкі стінки. Це досягається введенням оплетення у внутрішньому шарі. Зменшення товщини стінок катетера дозволяє збільшити діаметр внутрішнього просвіту при збереженні зовнішнього діаметра, однак жорсткість катетера при цьому знижується. Використання для середнього шару нейлону (наприклад у катетерах Edwards «Uniweave») підвищує жорсткість і термостійкість катетерів.

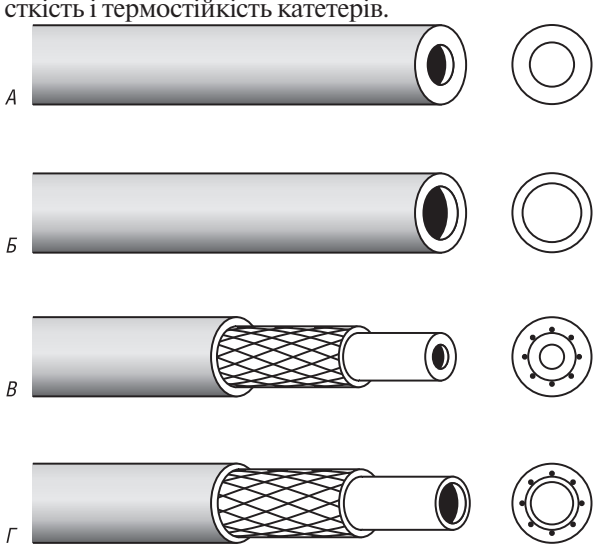


Рис. 1.17. *Базова конструкція ангіографічного катетера: стандартний одношаровий катетер (А); тонкостінний одношаровий катетер (Б); стандартний багатошаровий катетер (В); тонкостінний багатошаровий катетер (Г)*

Однією з якостей, яку повинен мати зовнішній шар катетера, є рентгеноконтрастність. Це досягається просочуванням зовнішнього шару катетера барієм або вісмутом. Процес просочування розм'якшує зовнішній шар і може залишати вади на його поверхні, що збільшує тромбогенність катетера. Для того щоб максимально знизити можливість тромбоутворення, катетери покриваються тонким шаром силікону або іншого нетромбогенного матеріалу. Властивості поліетилену і поліуретану, які застосовуються для зовнішнього шару катетерів, різні. Поліетилен більш стійкий до розм'якшуючого ефекту, контрастного просочення, проте він менш термостійкий і може порівняно легко відділятися від інших шарів стінки катетера, тому поліетиленові катетери не можна піддавати термічній обробці. Поліуретан є більш термостійким матеріалом, що покращує «пам'ять» катетера. На сьогодні випускають катетери одноразового використання, тому для зовнішнього шару застосовується поліетилен.

Ангіографічні катетери характеризуються трьома основними розмірами: діаметром просвіту, зовнішнім діаметром і довжиною катетера. Діаметр просвіту визначається максимальним діаметром провідника, який можна провести через цей катетер, і виражається або в дюймах, або в міліметрах. Зовнішній діаметр катетера визначається в одиницях French (F). У табл. 1.5 наведені розміри зовнішніх і внутрішніх діаметрів стандартних і тонкостінних катетерів в одиницях French, дюймах і міліметрах. Ці таблиці свідчать,

що застосування тонкостінних катетерів значно зменшує розмір пункційного отвору артерії при однакових діаметрах просвіту стандартних і тонкостінних катетерів.

Таблиця 1.5

Зовнішні та внутрішні діаметри стандартних і тонкостінних катетерів

Розмір, F	Зовнішній діаметр		Внутрішній діаметр			
			стандартний		тонкостінний	
	дюйми	мм	дюйми	мм	дюйми	мм
5	0,065	1,67	0,026	0,66	0,034	0,86
6	0,078	2	0,036	0,91	0,046	1,1
7	0,091	2,33	0,046	1,17	0,058	1,47
8	0,104	2,67	0,056	1,42	0,068	1,73
9	0,118	3	0,064	1,63	0,078	1,98

Довжина катетерів варіює залежно від мети застосування, їх конфігурації та місця передбачуваної пункції артерії (використання плечового або стегнового доступу). Наприклад, довжина катетерів pigtail зазвичай становить 110 см; катетерів Judkins — 100 см; брахіальних катетерів — 80–100 см.

Для катетеризації різних відділів серцево-судинної системи (ЛШ, великих судин і їх гілок) застосовують катетери різної конфігурації. При атеросклерозі аорти і коронарних артерій виконують вентрикулографію, аортографію і коронарографію, тому в цій главі буде розглянута конфігурація катетерів, призначених для проведення цих досліджень.

Для виконання аортовентрикулографії застосовують катетери (NIH, Gensini, Lehman, pigtail; рис. 1.18) з кількома (від 4 до 8) отворами на верхівці, причому торцевий отвір може бути як відкритим, так і запаяним.

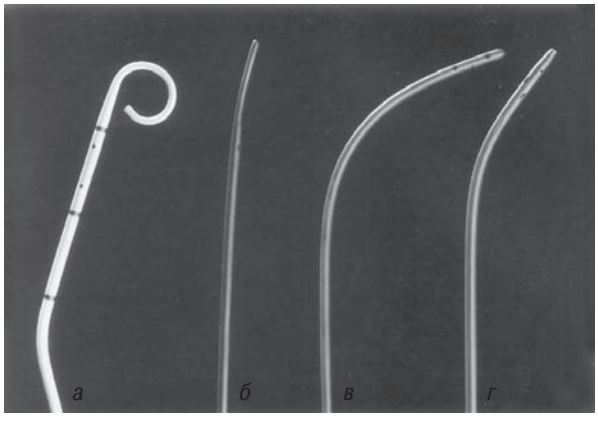


Рис. 1.18. *Катетери для аорто- і вентрикулографії: вентрикулографічний катетер pigtail (а); вентрикулографічний катетер Lehman (б); катетер NIH (в); катетер Gensini (г)*

Катетери NIH — товстостінні катетери з рухливою верхівкою, що мають 6 бічних отворів; торцевий отвір верхівки цих катетерів запаяний. Катетери цього типу вводяться в просвіт артерії через артеріотомний отвір або інтродюсер; при цьому зазвичай використовують плечовий доступ. Ці катетери легко проходять через стенозований аортальний отвір. Незважаючи на закритий торцевий отвір, вони зберігають стабільне положення при введенні великої кількості контрасту з великою швидкістю.

Катетери Lehman — тонкостінні катетери із плетеного дакрону, які мають закриту верхівку, що стоншується, з 4 бічними отворами. Ці катетери застосовують для виконання вентрикуло- і аортографії через плечовий доступ.

Катетери Gensini також є тонкостінними дакроновими катетерами, однак, на відміну від попередніх катетерів, крім 6 бічних мають також і торцевий отвір. Їх застосування та спосіб введення в артеріальне русло такі самі, як і для катетерів Lehman.

Найчастіше для аортовентрикулографії застосовують катетери pigtail. Їх стійке положення при швидкому введенні великої кількості контрасту забезпечується за допомогою завитої верхівки, яка має торцевий і велику кількість бічних отворів. Дистальний сегмент катетерів pigtail може бути прямим або вигнутим стосовно тіла катетера під кутом 145 або 155°, що полегшує катетеризацію ЛШ при стенозі аортального отвору в комбінації з горизонтальним положенням осі серця. Кількість бічних отворів може бути різною — від 4 до 6. Більша кількість отворів не дає ефекту підвищення швидкості введення контрасту й разом з тим підвищує ймовірність тромбоутворення у верхівці катетера, оскільки контраст може не доходити до торцевого отвору.

Для коронарографії застосовують катетери Sones, Amplatz, Judkins, багатоцільові катетери і катетери для шунтів коронарних артерій.

Катетери Sones (рис. 1.19) так само, як і багатоцільові катетери Schoonmaker and King (рис. 1.20), призначені для селективної катетеризації як лівої, так і правої коронарної артерії. За допомогою багатоцільових катетерів може бути також виконана вентрикулографія. Спочатку коронарографію за методикою Sones виконували шляхом введення катетера через артеріотомний отвір після виділення плечової артерії, пізніше ці катетери стали вводити в артеріальне русло шляхом черезшкірного плечового доступу з використанням інтродюсерів. Багатоцільові катетери, конфігурація яких подібна до конфігурації катетерів Sones, призначені для виконання вентрикулокоронарографії через стегновий доступ. На сьогодні катетери Sones і багатоцільові катетери використовують рідко.

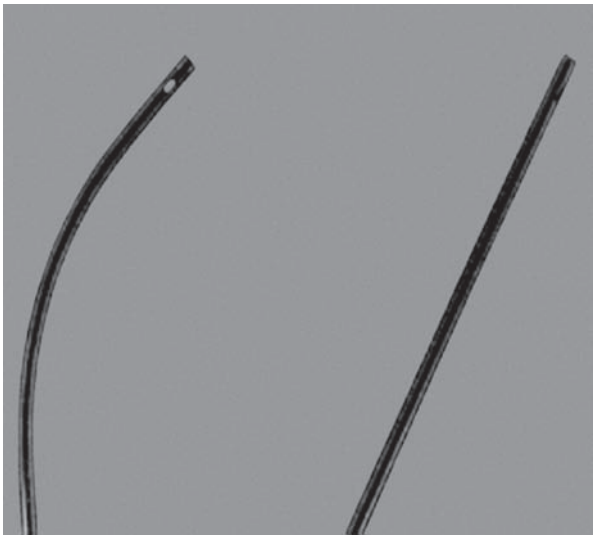


Рис. 1.19. *Катетери Sones*

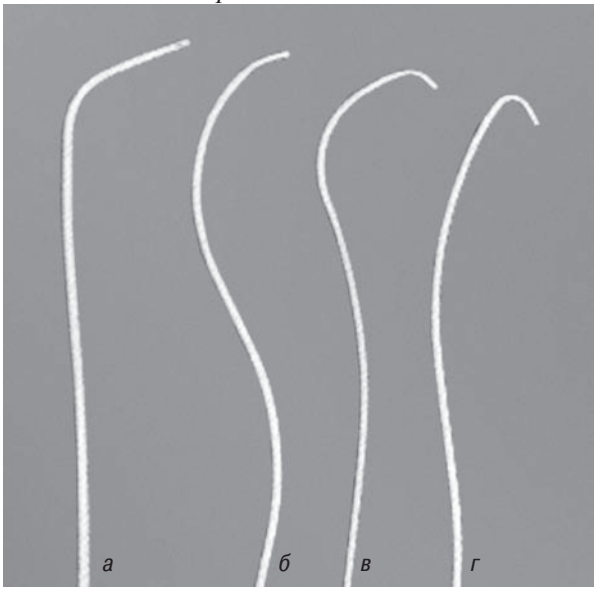


Рис. 1.20. *Катетери Schoonmaker and King: багатоцільовий катетер (а); катетер для шунта правої коронарної артерії (далі в рисунках і таблицях — ПКА) (б); катетер для шунта лівої коронарної артерії (далі в рисунках і таблицях — ЛКА) (в); катетер для внутрішньої грудної артерії (г)*

Катетеризація коронарних артерій катетерами Judkins і Amplatz проводиться черезшкірно зі стегнового доступу. Для катетеризації як лівої, так і правої коронарної артерії в обох випадках використовують два різні типи катетерів. Техніка катетеризації коронарних артерій за допомогою катетерів Judkins (рис. 1.21, 1.22) порівняно з катетерами Amplatz (рис. 1.23, 1.24) є більш простою, однак катетери Amplatz можна з успіхом застосовувати у тих випадках, коли катетеризація коронарних артерій катетерами Judkins утруднена, особливо тоді, коли устя коронарних артерій розміщені високо. Техніка катетеризації коронарних артерій цими катетерами буде докладно викладена нижче.

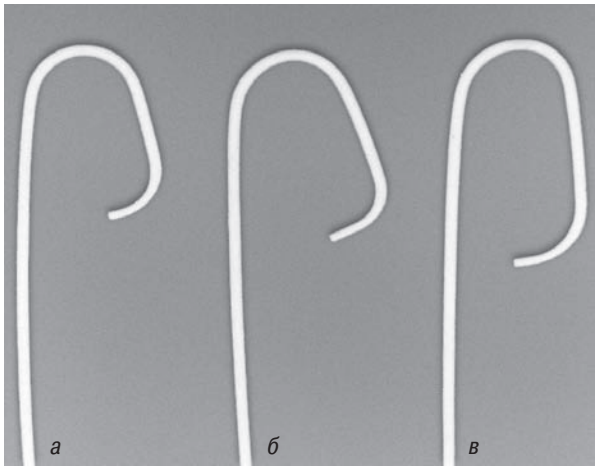


Рис. 1.21. *Катетери Judkins для катетеризації ЛКА: JL 3.5 (а); JL 4.0 (б); JL 5.0 (в)*

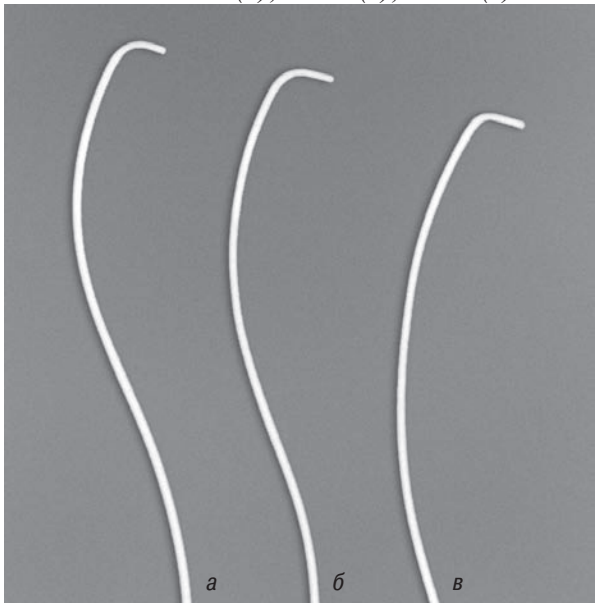


Рис. 1.22. *Катетери Judkins для катетеризації ПКА: JR 4.0 (а); JR 5.0 (б); JR 6.0 (в)*

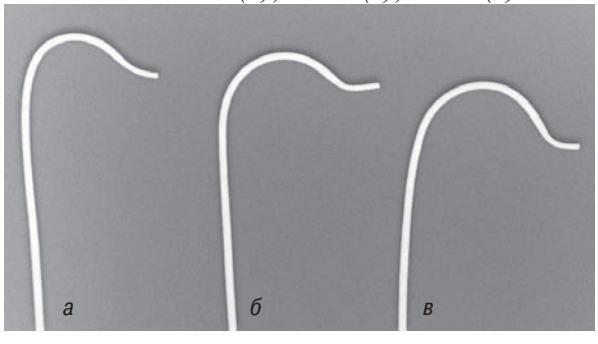


Рис. 1.23. *Катетери Amplatz для катетеризації ЛКА: ALI (а); ALII (б); ALIII (в)*

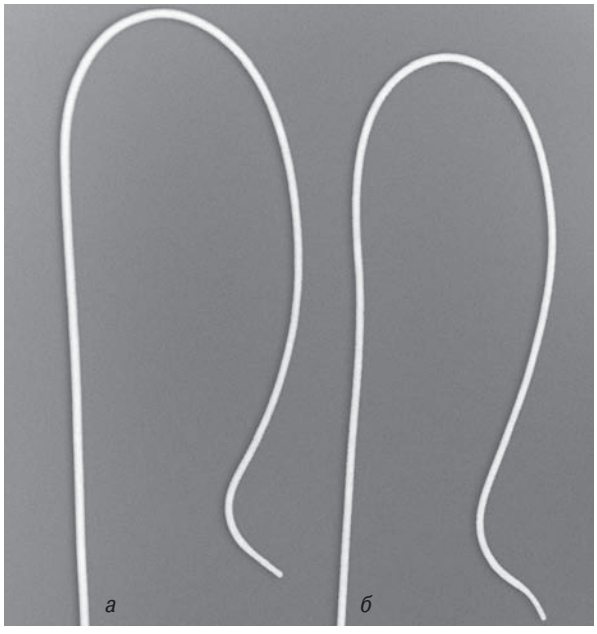


Рис. 1.24. *Катетери Amplatz для катетеризації ПКА: ARI (а); ARII (б)*

Є кілька модифікацій катетерів, призначених для дослідження аортокоронарних шунтів і шунтів від лівої внутрішньої грудної артерії (див. рис. 1.20*б*, *в*, *г*). Техніка катетеризації венозних шунтів має особливості, тому в цих випадках можна використовувати катетери різної конфігурації.

ІНСТРУМЕНТАРІЙ ДЛЯ ЛІКУВАЛЬНИХ ІНТЕРВЕНЦІЙНИХ ПРОЦЕДУР

Провідникові катетери

При проведенні коронарних втручань використовують велику кількість різних варіантів провідникових катетерів (рис. 1.25). Багато компаній-виробників випускають провідникові катетери різної форми, структури й розміру.

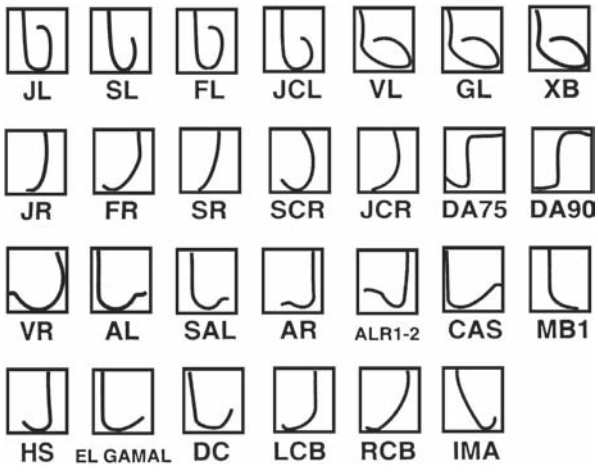


Рис. 1.25. *Різні форми провідникових катетерів та абревіатури для їх позначення*

Однією із важливих фізичних характеристик провідникового катетера є співвідношення зовнішнього діаметра катетера та його внутрішнього просвіту (товщини стінки катетера) (табл. 1.6).

Таблиця 1.6

Стандартні, великі та дуже великі провідникові катетери

Розмір, F	Стандарт	Великі	Дуже великі
6	⩽0,061	0,062–0,065	⩾0,066
7	⩽0,071	0,072–0,075	⩾0,076
8	⩽0,079	0,080–0,085	⩾0,086
9	⩽0,089	0,090–0,095	⩾0,096
10	⩽0,099	0,100–0,107	⩾0,108

Внутрішній діаметр провідникового катетера забезпечує адекватне проходження обладнання для проведення втручань (внутрішньокоронарний провідник, балон-катетер, стент на балоні, ротаблатор, апарат для атеректомії і т.п.) (табл. 1.7).

Таблиця 1.7

Пристрої для коронарних втручань та мінімальний рекомендований внутрішній діаметр провідникового катетера

Пристрій	Внутрішній діаметр	Дюйми
Балон-катетер	Стандартний	0,060
	«Балони, що цілуються»	0,086
	Перфузійний	0,070
Стенти	GRS 2 мм; 2,5 мм	0,077
	GRS 3 мм	0,080
	GRS 3,5 мм; 4 мм	0,086
	PSS	0,086
Ротаблатор (розмір бура)	1,25 мм; 1,5 мм	0,076
	1,75 мм	0,084
	2 мм; 2,15 мм	0,092
	2,25 мм; 2,38 мм; 2,5 мм	0,107
Лазерна коронарна ангіопластика (ексимерний лазер)	1,4 мм	0,084
	1,8 мм	0,084
	2 мм	0,092
DCA Atherocath	5 F	0,105
	6 F	0,105
	7 F, 7 FG	0,105
TEC Catheter	5,5 F, 6 F	0,092
	6,5 F, 7 F	0,100
	7,5 F	0,107
IVUS (катетер для інтракоронарного УЗД)		0,076
Ангіоскопічний катетер		0,077

Деякі виробники випускають провідникові катетери «пасивного дизайну». Вони досить жорсткі, але міцні, проте їх не можна використовувати для активних маніпуляцій під час катетеризації (введення катетера із глибоким фіксуванням при усуненні суперпроксимальних уражень лівої і правої коронарної артерії, при катетеризації артерій, розміщених нетипово).

Слід зазначити, що існують провідникові катетери «активного дизайну». Подібні катетери характеризуються м'якою, але міцною стінкою, більшою рухливістю в просвіті аорти та мають властивості, які допомагають активно маніпулювати ними в усті коронарної артерії.

Усі провідникові катетери мають подібну структуру: жорстку основу, що складається з переплетених між собою сталевих дротів, які визначають як жорсткість, так і гнучкість катетера; захисну (зовнішню) оболонку, виготовлену із сучасного полімеру, яка має усі необхідні властивості, що забезпечують атромбогенність, пов'язану з підвищеною гладкістю поверхні; внутрішню поверхню катетера, вкриту PTFE або силіконом, що забезпечує безперешкодне ковзання всіх інструментів, необхідних для проведення втручання (див. табл. 1.7).

Найбільш важливими характеристиками провідникового катетера є здатність забезпечувати коаксіальне розміщення верхівки катетера щодо устя коронарної артерії (подібна позиція оптимальна для проведення всіх втручань) і висока опірність катетера поздовжньому скручуванню (kinking control). Особливістю сучасних провідникових катетерів також є атравматичність і рентгеноконтрастність верхівки катетера (забезпечує безпечне й зручне розміщення верхівки катетера щодо устя артерії). Великий просвіт артерії дає можливість адекватно контрастувати коронарне русло при розміщенні в просвіті катетера різних інструментів для ангіопластики, а особливі (спеціальні) форми катетера дозволяють стійко й безпечно катетеризувати устя лівої і правої коронарної артерії при будь-якому варіанті відходження з коронарного синуса (див. табл. 1.7; 1.8, рис. 1.26).

Коронарна ангіопластика в передній міжшлуночковій гілці лівої коронарної артерії (див. рис. 1.26; табл. 1.9). Ліва коронарна артерія, як правило, відходить від передньоверхньої частини коронарного синуса (позиція anterior — superior). Для катетеризації лівої коронарної артерії в більшості випадків придатний катетер JL-4 (Judkins-4.0). У ситуаціях, коли устя лівої коронарної артерії розміщені у верхній частині коронарного синуса або корінь аорти менший нормального, використовують катетер JL-3.5. Після катетеризації устя лівої коронарної артерії та фіксації верхівки провідникового катетера у стовбурі лівої коронарної артерії необхідно «м'яко» повернути катетер проти годинникової стрілки, щоб надати верхівці катетера напрямок у передній міжшлуночковій гілці (направити верхівку катетера в передній міжшлуночковой гілці лівої коронарної артерії). У випадку визначення у пацієнта короткого стовбура (<1 см) з метою уникнення обструкції огинаючої гілки або передньої міжшлуночкової гілки раціонально використовувати провідникові катетери типу Judkins зі спеціально вкороченою верхівкою. Коаксіальне розміщення верхівки катетера і стовбура лівої коронарної артерії оптимально визначати в проекції LAO-50° і Caudal-30°. У деяких випадках можна використовувати проекцію RAO-5° і Caudal-20°.

Коронарна ангіопластика в огинаючій гілці лівої коронарної артерії (див. рис. 1.26, табл. 1.9). Ангіопластика в огинаючій гілці лівої коронарної артерії часто пов'язана зі складнощами в проведенні внутрішньокоронарного провідника і балона-катетера через

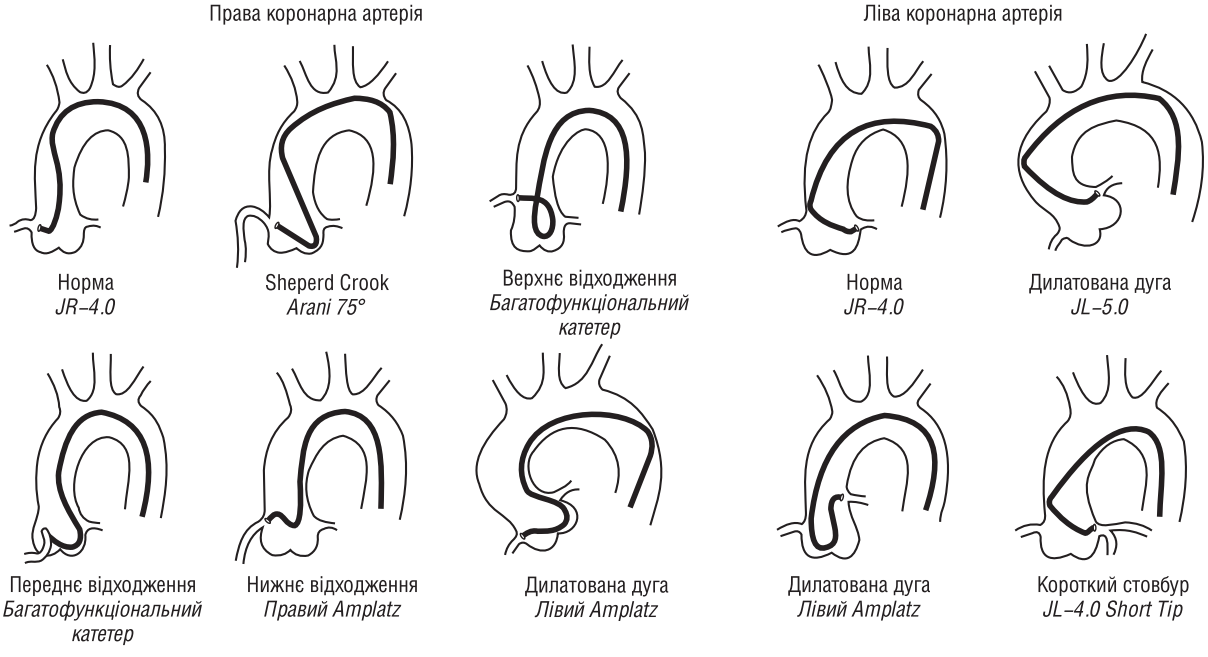


Рис. 1.26. *Вибір форми провідникового катетера на основі анатомічних особливостей пацієнта (форма аорти та місце формування устя коронарних артерій)*

Таблиця 1.8

Рекомендації щодо використання провідникових катетерів залежно від їх конфігурації

Конфігурація	Провідниковий катетер	Характеристика катетерів Рекомендації щодо їх використання
Judkins left	JL	Більшість випадків втручань на ЛКА
Fermoral left	FL	
Jadkins «C» left	JCL	Має більш м'який перехід у згинах і, отже, може використовуватися для проведення DCA в ЛКА, при встановленні біліарних стентів і ротаблатора
Voda left	VL	Катетер має хорошу «протидію до відштовхування» із використанням протилежної стінки аорти. Доцільно використовувати при складних анатомічних особливостях (звивисті артерії, стенози на згинах, кальциновані стенози, повні оклюзії і т.п.) у басейні ЛКА у випадках, коли необхідна підвищена «підтримка до відштовхування»
Voda left, high takeoff	VLHT	
Extra-backup	XB	Катетер має хорошу «протидію до відштовхування» із використанням протилежної стінки аорти. Доцільно використовувати при складних анатомічних особливостях (звивисті артерії, стенози на згинах, кальциновані стенози, повні оклюзії і т.п.) в басейні ЛКА у випадках, коли необхідна підвищена «підтримка до відштовхування
Geometic left	GL	Катетер має хорошу «протидію до відштовхування» із використанням протилежної стінки аорти. Доцільно використовувати при складних анатомічних особливостях (звивисті артерії, стенози на згинах, кальциновані стенози, повні оклюзії і т.п.) у басейні ЛКА у випадках, коли необхідна підвищена «підтримка до відштовхування
Amplatz left	AL	Завдяки багатофункціональній конфігурації катетер можна застосовувати при передньо-верхньому розміщенні устя ПКА. Доцільно використовувати при складних анатомічних особливостях у басейні ЛКА (особливо при «незручному» відходженні огинаючої гілки (тут і далі в рисунках і таблицях — ОГ ЛКА), а також при катетеризації венозних шунтів
Judkins right	JR	Використовують при катетеризації ПКА, при більшості катетеризацій венозних шунтів на ЛКА. Може забезпечити коаксіальне розміщення верхівки катетера по відношенню до устя венозного шунта до ПКА
Femoral right	FR	Використовують при катетеризації ПКА, при більшості катетеризацій венозних шунтів на ЛКА. Може забезпечити коаксіальне розміщення верхівки катетера відносно устя венозного шунта до ПКА
No-torque right	NR	
Shepherd Crook right	SCR	При катетеризації ПКА типу Shepherd Crook можна використовувати для катетеризації венозних шунтів на ЛКА
Shani right	SHR	При катетеризації ПКА типу Shepherd Crook можна використовувати для катетеризації венозних шунтів на ЛКА
Judkins «C» right	JCR	Використовують при проведенні DCA у ПКА та венозних шунтах на ЛКА з горизонтальним нижнім відходженням устя, а також для проведення біліарних стентів
Double-loop Arani (75°, 90°)	DA 75,90	Відмінна «протидія відштовхуванню» під час катетеризації ПКА при наявності складних анатомічних особливостей або типу Shepherd Crook
Voda right	VR	Відмінна «протидія відштовхуванню» під час катетеризації ПКА при наявності складних анатомічних особливостей або типу Shepherd Crook, або венозних шунтів на ЛКА
Voda right, Shepherd Crook	VRSC	Відмінна «протидія відштовхуванню» під час катетеризації ПКА при наявності складних анатомічних особливостей або типу Shepherd Crook, або венозних шунтів на ЛКА
Amplatz right	AR	Використовують для втручань на ПКА або венозних шунтах ПКА
Amplatz left — right (modified Amplatz)	ALR 1–2	Те саме, що AL і AR. Дещо довший, ніж AR, і коротший, ніж AL. Використовують як універсальний катетер для катетеризації ПКА і ЛКА
Multipurpose	MP	Використовують для катетеризації ПКА або венозних шунтів до ПКА, для різних модифікацій шунтів до ЛКА, а також для катетеризації ПКА або венозних шунтів до ПКА
Sones	SON	Використовують для катетеризації ПКА або венозних шунтів до ПКА, для різних модифікацій шунтів до ЛКА. Використовують при катетеризації ПКА або венозних шунтів до ПКА
Hockey—Stick	HS	Зручний провідниковий катетер для катетеризації устя ПКА при горизонтальному відходженні устя або венозних шунтів на ЛКА
Champ	Champ	Зручний провідниковий катетер для катетеризації устя ПКА при горизонтальному відходженні устя або венозних шунтів на ЛКА
EL Gamal bypass	ELG	Зручний провідниковий катетер для катетеризації устя ПКА при горизонтальному відходженні устя або венозних шунтів на ЛКА
Left coronary bypass	LCB	Використовують у тих самих випадках, що JR і HS, а також для катетеризації венозних шунтів на ЛКА при горизонтальному розміщенні устя

Конфігурація	Провідниковий катетер	Характеристика катетерів Рекомендації щодо їх використання
Right coronary bypass	RCB	Використовують для катетеризації венозних шунтів на ЛКА з горизонтальним розміщенням устя, може забезпечити коаксіальне розміщення верхівки катетера відносно устя венозного шунта на ПКА
Internal mammary	IMA	При проведенні коронарних втручань на лівій та правій грудній артерії або в нативних артеріях позаду артеріальних анастомозів
Castillo	CAS	Нагадує конфігурацію лівого катетера типу Amplatz. Часто застосовують при бронхіальному доступі до ЛКА (те саме, що Simmons)
Doctor's choice	DS	Багатофункціональний катетер для ПКА або ЛКА з хорошою «протидією до відштовхування» від протилежної стінки аорти

уражений сегмент або через сегмент устя огинаючої гілки лівої коронарної артерії без вираженого звуження. Така складність визначається насамперед відходженням огинаючої гілки від стовбура лівої коронарної артерії (ця анатомічна особливість добре візуалізується в додатковій проекції Spider (LAO-55 і caudal-20). Стабільного коаксіального розміщення верхівки провідникового катетера щодо устя огинаючої артерії можна досягти за допомогою «м'якої» ротації провідникового катетера за годинниковою стрілкою при використанні конфігурації катетера JL-4.0 при наявності великого стовбура лівої коронарної артерії. Катетер JL-5.0 може бути ефективно використаний при дилатованому корені аорти або у випадку, якщо устя лівої коронарної артерії відходить у передньому напрямку (позиція anterior). Провідниковий катетер типу Amplatz можна ефективно використовувати при дуже гострому куті відходження огинаючої гілки від стовбура лівої коронарної артерії або при нижній позиції (inferior) огинаючої гілки лівої коронарної артерії. Катетер типу Amplatz має виражений «опір до відштовхування», що необхідний при проходженні коронарного провідника через оклюзії, субтотальні стенози або звивисті сегменти коронарних артерій або при занадто дистальному розміщенні стенозу. Проте при глибокій фіксації верхівки катетера в руслі лівої коронарної артерії необхідно уникати повної інтубації стовбура (!) або однієї з великих гілок лівої коронарної артерії. Крім того, при надмірно активному маніпулюванні навіть «м'якою» верхівкою провідникового катетера можлива дисекція стінки стовбура, передньої міжшлуночкової гілки або огинаючої гілки лівої коронарної артерії ще на етапі катетеризації устя (лівої коронарної артерії). Для найбільш досвідчених кардіологів при проведенні втручань на огинаючій гілці або передній міжшлуночковій гілці лівої коронарної артерії рекомендується також використання катетерів типу Vodaleft або катетерів, схожих за формою (XB, Ebu-medtronic). При застосуванні цих катетерів використовується протилежна стінка аорти для посилення «опору до відштовхування». Необхідність у цьому виникає у результаті проходження коронарного провідника, балона-катетера або системи стент + балон через різко звужені сегменти, звивисті артерії, хронічні оклюзії.

Таблиця 1.9

Рекомендації щодо вибору провідникових коронарних катетерів

Судина	Конфігурація	Варіант провідникового катетера
ПКА		**Дуга аорти**
	нормальна	JR 4.0, AL 1.0, AR 1.0
	дилатована	JR⩾5.0, AL⩾2.0, AR⩾2.0
	звужена	JR 3.0, AL⩽0.75
	Орієнтація устя коронарної артерії	
	нормальна	JR, AL, AR
	передньоверхня	AL, HS, MP, HS
	нижня	MP, AR, JR
	типу Shepherd Crook	AL, SCR, VR, VRSC, DA, ELG, SHR, Champ
	горизонтальна	JR, HS
ЛКА		**Дуга аорти**
	нормальна	JR 4.0, AL 2.0, VL 4.0, GL 4.0
	дилатована	JR⩾5.0, AL⩾2.0, VL⩾4.0, GL⩾4.0
	звужена	JR 3.5, VL3.5, GL3.5
	Орієнтація устя коронарної артерії	
	нормальна, передня	JL, AL, VL, GL
	задня	AL, VL, GL
	верхня	JL, VL, GL
	суперверхня	
	ПМШГ* ЛКА	JL3.5, JL (передня)
	ОГ ЛКА	JL4.5, AL, JL (задня)
Венозний шунт до ПКА	**Орієнтація устя коронарної артерії**	
	нижня	MP, AL, AR, JR
	горизонтальна	JR, AL, MP
Венозний шунт до ЛКА	**Орієнтація устя коронарної артерії**	
	горизонтальна	JR, HS, MP, AL, RCB, AR
	верхня	HS, ELG, LCB, MP, SCR, Champ, SHR

*Тут і далі в таблицях та рисунках: передня міжшлуночкова гілка.

Коронарна ангіопластика в правій коронарній артерії. Особливістю катетеризації правої коронарної артерії часто є повна інтубація верхівкою провідникового катетера просвіту устя правої коронарної артерії, що призводить до різкого зниження тиску в просвіті коронарної артерії (див. рис. 1.26, табл. 1.9; рис. 1.27). Клінічно це про-

являється різкою ішемією міокарда у відповідній ділянці, а ангіографічно виглядає як тривала затримка контрасту в правій коронарній артерії після припинення його введення через провідниковий катетер. Як правило, для стандартного відходження правої коронарної артерії та усунення стенозів у середній третині судини використовують катетери типу JR-4.0. Проте у випадку потреби посилення «підтримки відштовхуванню» провідникового катетера (при проходженні складних стенозів, оклюзій і т.п.) використовують катетери типу Amplatz-left і Hocky-Stick при відходженні правої коронарної артерії з верхньої частини коронарного синуса (позиція Superior, Shepherd Crook). Часто використовують катетери Amplatz-left, Hocky-Stick, катетер для внутрішньої грудної артерії, El Gamal, Voda right і катетер Arani із подвійною петлею (75°), які забезпечують найкраще коаксіальне розміщення верхівки катетера порівняно зі стандартним катетером Judkins. Хоча катетер Arani з подвійною петлею забезпечує відмінну «підтримку відштовхуванню», проте часто виникають складнощі з його установкою в устя коронарної артерії, у той час як катетер Voda right також забезпечує стійку підтримку, значно легше й безпечніше фіксується в усті коронарної артерії.

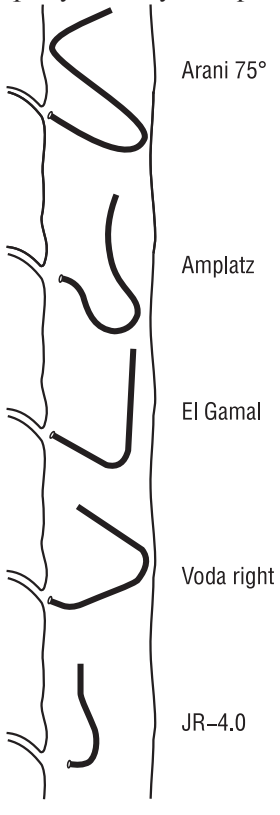


Рис. 1.27. *Вибір форми катетера та спосіб катетеризації устя ПКА (типу Shepherd Crook)*

Коронарна ангіопластика у венозних шунтах

Венозні шунти до правої коронарної артерії, як правило, відходять від передньої стінки аорти на кілька сантиметрів вище кореня аорти й зручно катетеризуються JR, багатофункціональним катетером або Amplatz (лівим або правим). Венозні шунти до передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії і огинаючої гілки лівої коронарної артерії зазвичай починаються вище й латеральніше шунтів до правої коронарної артерії (див. табл. 1.9). Для катетеризації шунтів на передній міжшлуночковій і огинаючій гілці лівої коронарної артерії, крім правого коронарного катетера, можуть знадобитися катетери El Gamal, катетер для лівого венозного шунта Hochey-Stick, JR або Amplatz.

Коронарна ангіопластика у внутрішній грудній артерії. Внутрішня грудна артерія найкраще катетеризується з використанням спеціального провідникового катетера для внутрішньої грудної артерії. У всіх видах провідникових катетерів можуть бути або не бути бічні отвори, розміщені на верхівці і які забезпечують додатковий кровотік при глибокому фіксуванні провідникового катетера в системі коронарних артерій. Саме такі катетери доцільно вибирати при проведенні втручань на оклюзованих сегментах, звивистих артеріях і дистально розміщених коронарних стенозах, оскільки в процесі катетеризації устя коронарної артерії може знадобитися глибока фіксація катетера. Наявність бічних отворів у дистальній частині катетера призводить до втрати контрастної речовини при контрольному контрастуванні, особливо якщо в просвіті катетера розміщені різні інструменти (внутрішньокоронарний провідник, балон-катетер, балон + стент). Крім того, бічні отвори дещо знижують пружність катетера й призводять до поперечного зламу катетера в місці розміщення цих отворів. Таким чином, розміщення бічних отворів забезпечує додатковий коронарний кровотік при складних катетеризаціях під час втручання на коронарних артеріях, однак це не зменшує травматизм устя коронарної артерії. Крім того, їх наявність погіршує якість контрольного контрастування коронарного русла до і після втручання.

Балони-катетери

Типи балонів-катетерів

На сьогодні для виконання ПКВ використовують катетери двох типів: «over-the-wear» (катетери навколо провідника) і «rapid exchange», або «monorail» (швидкозамінні катетери) (рис. 1.28).

Катетери «over-the-wire» (рис. 128*А*) — стандартні двопросвітні балони-катетери із просвітом для провідника по всій довжині. У цій системі внутрішньокоронарний провідник і балон-катетер ру-

хаються незалежно один від одного, що дозволяє залишати провідник за місцем ушкодження коронарної артерії, у той час як балон-катетер віддаляється з артерії у просвіт провідникового катетера. Ця система дозволяє також міняти провідники як поза провідниковими катетерами, так і в тих випадках, коли балон-катетер перебуває в просвіті провідникового катетера.

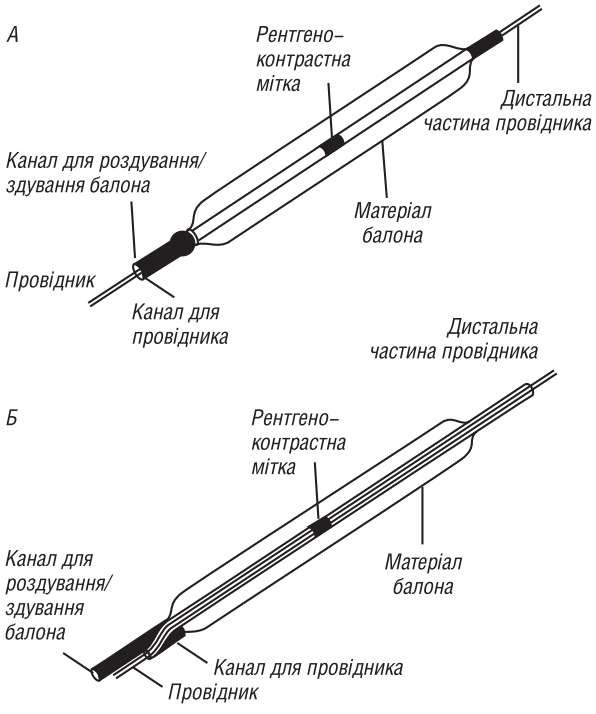


Рис. 1.28. *Типи балонів-катетерів: балон-катетер «over-the-wire» (А); балон-катетер «monorail» (Б)*

Недоліком балонів-катетерів «over-the-wire» є порівняно великий профіль, який не дозволяє застосовувати їх з провідниковими катетерами малого діаметра. Ці балони потребують значної підтримки з боку провідникового катетера при їх проведенні через ушкоджену ділянку коронарної артерії. Для зміни балона-катетера цього типу зі збереженням положення верхівки провідника за ушкодженою ділянкою коронарної артерії необхідні провідники, що мають подвійну довжину (>3 м). Для керування цією системою необхідно два лікаря.

Будова балонів-катетерів «monorail» (рис. 1.28*Б*) дозволяє проводити їх швидку заміну в коронарному руслі, використовуючи коронарні провідники звичайної довжини. Ці катетери по всій своїй довжині містять тільки один просвіт, який служить для роздування балона, а другий просвіт, де утримується провідник і який відкривається торцевим дистальним отвором, займає тільки 10–15 см дистального відділу. Внаслідок того, що подвійний просвіт є тільки в дистальній частині катетерів «monorail», товщина таких катетерів менша, ніж систем «over-the-wire», що поліпшує візуалізацію артерії при контрольній коронарографії, яку проводять з балоном, залишеним всередині провідникового катетера.

Переваги цих катетерів над катетерами «over-the-wire» полягають у тому, що, по-перше, вони не вимагають довгих провідників для зміни балонів-катетерів, а по-друге, такими системами під час операції може керувати один хірург без допомоги асистента. Недоліком катетерів «monorail» є необхідність значної підтримки з боку провідникових катетерів, причому маніпулюючи одночасно провідником, провідниковим катетером і балоном-катетером, лікар стикається з певними труднощами. Крім того, у тих випадках, коли необхідна зміна провідника, потрібно видалення із провідникового катетера всієї системи.

Перфузійні балони-катетери є варіантом катетерів «monorail», які, на відміну від інших систем, мають бічні отвори більш проксимально і дистально балона, у просвіті, що призначений для провідника. При цьому течія крові потрапляє в коронарну артерію дистальніше роздутого балона, що дозволяє збільшити час його роздування. Фірми-виробники випускають перфузійні катетери двох розмірів: 60S і 40S. Катетери 60S перфузують через балонну систему 40–50 мл крові за 1 хв. Катетери 40S більш низькопрофільні, проте через них у дистальне русло проходить 30–40 мл крові за 1 хв. Застосування цих катетерів показано в тих випадках, коли хворий не може перенести тривалого роздування балона внаслідок ішемії міокарда, що розвивається. Перфузійні катетери застосовують при тяжкій стенокардії, зниженій функції ЛШ або в тих випадках, коли морфологія атеросклеротичного ураження артерії вимагає пролонгованого роздування балона (кальциновані або фіброматозні бляшки). Застосування перфузійних катетерів обмежує їх порівняно велика товщина, яка утруднює або унеможливлює їх просування по звивистих ділянках артерії.

Характеристики балонів-катетерів і вибір балонних систем для ПКВ

Балони в балонах-катетерах усіх систем виготовлені з матеріалу, який більшою або меншою мірою стійкий до нагнітання тиску. За цією характеристикою всі балони поділяють на «піддатливі» і «непіддатливі». Роздування піддатливих балонів вище номінального («паспортного») тиску призводить до збільшення діаметра роздутого балона приблизно на 10–20% понад установленого. Непіддатливі балони зберігають свій розмір навіть у тих випадках, коли тиск у них перевищує номінальний на кілька атмосфер (рис. 1.29).

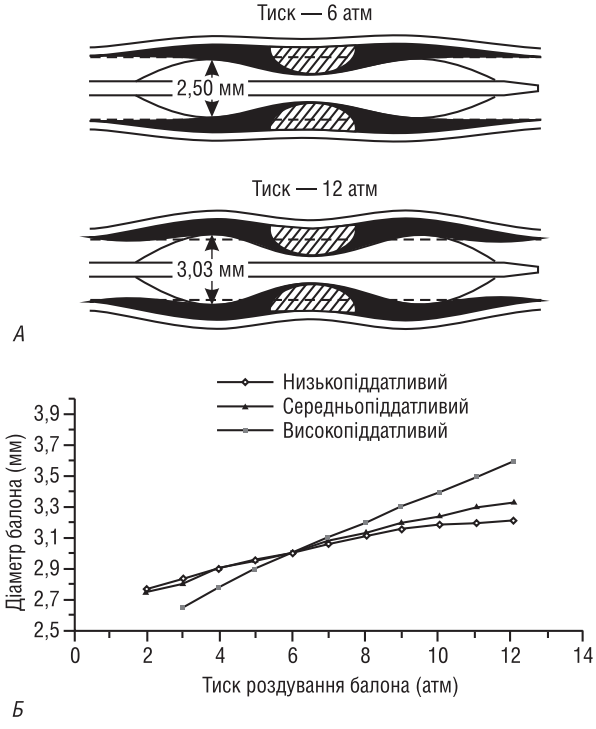


Рис. 1.29. *Схема дилатації балоном-катетером ригідного стенозу з використанням різного тиску (А); криві залежності розміру балона (Б) від внутрішньобалонного тиску для трьох видів матеріалів різної піддатливості. Усі три балони при тиску 6 атм. мають номінальний розмір 3 мм*

Балони, виготовлені з різних матеріалів, мають переваги і недоліки. Піддатливі балони дешевші; це дозволяє використовувати кілька балонів-катетерів при проведенні однієї операції, але піддатливі балони при роздуванні (особливо при повторних) під дією тиску вище номінального перевищують заданий розмір, що призводить до дисекції інтими. У тих випадках, коли такі балони використовують для ПКВ при множинних ураженнях коронарних артерій, ангіопластику необхідно виконувати спочатку в судинах малого діаметра.

Важливими характеристиками балонів-катетерів є їх здатність легко просуватися по руслу до місця ушкодження коронарних артерій (trackability) і передавати прикладену хірургом силу по катетеру до балона (pushability). Ці характеристики залежать від властивостей матеріалу, з якого виготовлений балон-катетер.

Здатність катетера легко просуватися всередині артерії — функція як балона-катетера, так і провідника. Тяжке просування балона всередині судини, незважаючи на прикладені зусилля, може бути викликане тертям балона-катетера або об провідник, або провідниковий катетер, або стінку судини. Хоча балони-катетери і маркуються за цією характеристикою, її важко оцінити об'єктивно. Також важко оцінити об'єктивно здатність катетера передавати прикладену хірургом силу. У більшості стандартних систем цей показник приблизно однаковий.

Більшість балонів-катетерів пропускають внутрішньокоронарні провідники товщиною 0,010–0,014 дюйма. Однак при виборі балона-катетера для ПКВ необхідно враховувати, що в певних випадках (наприклад при субтотальних стенозах) можуть знадобитися тверді внутрішньокоронарні провідники розміром 0,018 дюйма. У таких випадках для ангіопластики необхідно вибирати системи «over-the-wire», провідниковий просвіт яких здатний пропускати подібні провідники.

При виборі діаметра балона для ПКВ виходять із того, що співвідношення діаметра роздутого балона і діаметра артерії, що дилатується, повинне бути 1:1. Співвідношення розмірів балона та просвіту артерії більше 1,2:1,0 може призвести до розвитку ускладнень. Діаметр просвіту артерії визначають за сегментом, який йде за ураженою ділянкою. Для визначення діаметра просвіту артерії використовують відомий діаметр провідникового катетера (7 F — 2,31 мм, 8 F — 2,64 мм, 9 F — 2,97 мм, 11 F — 3,63 мм). Просте візуальне визначення необхідного розміру балона менш точне, проте більшість хірургів застосовують цей метод.

Ще одним важливим параметром є довжина балона, яка повинна максимально відповідати довжині ураженого сегмента.

При виборі балона для ангіопластики особливу увагу приділяють його профілю (розміру балона у стиснутому стані). Низькопрофільні балони краще проходять через звивисті та змінені сегменти коронарних артерій. В більшості сучасних систем для ПКВ профіль балона становить <1 мм (0,033–0,035 дюйма).

Внутрішньокоронарні провідники

Внутрішньокоронарний провідник — керований металевий дріт малого діаметра (0,010–0,018 дюйма), яка проникає по коронарним артеріям та їх гілкам до місця атеросклеротичного ураження і проходить через це місце в дистальний відділ ураженої судини. Здатність внутрішньокоронарних провідників проникати в різні гілки коронарного русла багато в чому залежить від варіантів конфігурації їх верхівки, яких існує велика кількість (табл. 1.10). На характеристики провідника також впливає конструкція їх цент-

Таблиця 1.10

Верхівки внутрішньокоронарних провідників для ПКВ

Кількість вигинів	Параметри верхівки	Локалізація ураження	Характеристика коронарної анатомії	Застосування
Один вигин	Вигин малий або середній. Діаметр вигину менше діаметра стовбура ЛКА (подібний J)	Проксимальні відділи ПМШГ, ОГ і ПКА	Судини прямі, кут відходження від стовбура невеликий, діаметри стовбура і артерій, що відходять, практично не відрізняються	Максимально доступні ураження
Два вигини	Проксимальний і дистальний, вигини малі або середні. Загальний діаметр кривизни приблизно дорівнює діаметру стовбура. Діаметр дистального вигину дорівнює діаметру гілки	Проксимальний і середній відділи ПМШГ, ОГ і ПКА	Звивистість судин середня, гілки відходять під малим або середнім кутом, різниця діаметра стовбура і гілок, що відходять, невелика	Проксимальний кут покращує доступ до бокових гілок великих судин. Дистальний кут полегшує доступ до гілок малого діаметра
	Малий дистальний вигин. Проксимальний вигин більш крутий	Проксимальний середній і дистальний відділи ПМШГ, ОГ і ПКА	Щільні стенози. Наявність трифуркації або двох гілок, що відходять у різних напрямках (наприклад септальна і діагональна гілки ПМШГ)	Малий діаметр дистального вигину спрямований до локалізації в центрі просвіту, не дозволяючи провіднику потрапляти в бокові гілки
	Крутий дистальний вигин. Коротке плече і мала відстань між вигинами; проксимальний вигин такий самий	Дистальні судини; переважно гілка тупого краю	Судини, що мають виражені вигини. Різниця діаметрів донорської судини і гілок значна (гілка відходить під гострим кутом і вигином подібним латинській букві h)	Крутий дистальний кут дозволяє проходити в бокові гілки під необхідним кутом і по вигинам артерії
	Довге проксимальне плече		У випадках, коли стовбур ЛКА має великий діаметр, а кут відходження гілок (особливо ОГ) значний	Довге проксимальне плече збільшує діаметр кривизни, покращуючи доступ у великі гілки
	Дуже довге проксимальне плече (дистальне — коротке)	Тяжкі стенози проксимальних відділів ОГ (рідше — ПМШГ)	Кут відходження судини від стовбура приблизно 90° із наступним вигином. Стеноз складний, локалізований одразу за вигином	Дуже довге проксимальне плече робить дистальний вигин незалежним, що покращує проходження місця ураження
	Обидва плеча довгі		Великі некоронарні артерії (аорта, здухвинні артерії)	Обидва великих плеча необхідні для проходження по ексцентричному просвіту, часто — в зоні аневризми
Потрійний або множинний вигин	Вигини середні: дистальне плече коротке, загальний діаметр великий	Середній і дистальний відділи всіх великих судин	Різниця в діаметрах між стовбуром ЛКА і гілками дуже виражена; круте відходження ОГ або ПМШГ	Перехід від довгого до короткого плеча плавний; проходження провідника по вигнутому проксимальному сегменту артерії гладке

рального стрижня (рис. 1.30). Більш коротка відстань від дистального кінця стрижня до верхівки роблять провідник більш твердим і поліпшують можливості керування провідником, проте при більшій відстані від дистального кінця стрижня до верхівки збільшується гнучкість провідника, що поліпшує його прохідність у звивистих і уражених сегментах коронарних артерій.

Довжина провідника може бути стандартною (140 см) і збільшеною до 280–300 см. Довгі провідники мають таку ж будову, як і стандартні. Їх використовують для зміни балонів-катетерів системи «over-the-wire» у тих випадках, коли дистальний кінець провідника повинен залишатися за місцем ураження артерії. Іншим способом зміни такого катетера є приєднання до початкового провідника іншого дроту довжиною 125–140 см. Катетери системи «monorail» припускають їх заміну за допомогою внутрішньокоронарних провідників звичайної довжини.

Рис. 1.30. *Види дистальної частини внутрішньокоронарного провідника залежно від жорсткості*

Характеристики внутрішньокоронарних провідників

При виборі внутрішньокоронарних провідників звертають увагу на такі характеристики, як жорсткість, керованість і гнучкість.

Жорсткість. Вибір провідників певної жорсткості залежить від мети, яку переслідує хірург. Більш м'які провідники є більш безпечними й легко проходять через звивисті ділянки. Більш жорсткі провідники краще піддаються контролю при їх обертанні й легше проходять через тяжкі стенози та оклюзії. Наджорсткі провідники забезпечують найкращу внутрішньокоронарну підтримку при установці стентів.

Керованість. Рух верхівки провідника, адекватний маніпуляціям, що виконуються хірургом, є однією з найбільш важливих характеристик провідника.

Гнучкість внутрішньокоронарного провідника залежить від відстані між його верхівкою і центральним стрижнем. Від цієї характеристики залежить імовірність травмування стінки судини при перетинанні провідником місця ураження.

Зрозуміло, що три перераховані характеристики провідників взаємозалежні. Так, при більшій жорсткості поліпшується керованість верхівкою провідника, однак втрачається її гнучкість, і навпаки.

Ще однією важливою характеристикою провідників є рентгеноконтрастність його дистальної частини. Рентгеноконтрастне покриття дистальної частини провідника дозволяє спостерігати за її просуванням у коронарному руслі, однак надмірна контрастність провідника може призвести до приховування важливих ангіографічних деталей ушкодження артерії, наприклад невеликої дисекції.

Додатковий інструментарій, що використовується при ПКВ

Y-подібні конектори. Для того щоб у провідниковий катетер можна було ввести контраст у той час, коли в ньому перебуває дилатаційна система, до проксимального отвору провідникового катетера приєднують Y-подібний конектор. Один з відділів Y-подібного конектора має ротаційний адаптер (Tuohy — Borst). Y-подібний конектор — акцесуарний інструмент, що дозволяє звести до мінімуму кровотечу, коли дилатаційна система перебуває у провідниковому катетері. Y-подібний конектор дозволяє також вводити контрастну речовину і вимірювати тиск в артерії незалежно від того, перебуває балонна система в провідниковому катетері чи ні. Якщо Y-подібний конектор приєднати до балона-катетера «over-the-wire», можна вимірювати тиск у коронарній артерії дистальніше місця її ушкодження.

Шприци для роздування балона. Для роздування балона існують одноразові шприци, за допомогою яких у балон під тиском вводять рідину (зазвичай — суміш контрастної речовини з 0,9% розчином натрію хлориду). Прилад для виміру тиску, наявний у шприці, дозволяє точно фіксувати тиск у роздутому балоні. Зазвичай балон роздувається під тиском 4–12 атм. до повного зникнення «зубця», який видно на початку роздування балона, у випадку правильної установки останнього. Проте деякі атеросклеротичні ураження містять кальцифікати або складаються переважно з фіброзної тканини, що іноді вимагає роздування балона під тиском >14 атм. Перероздування балона може призвести до дисекції судини або розриву балона.

Пристосування для керування провідником. На проксимальний відділ внутрішньокоронарного провідника, який розміщується поза балоном-катетером, насаджують і фіксують невеликий циліндричний затискач, що дозволяє хірургові маніпулювати провідником.

Інтродюсер для введення внутрішньокоронарного провідника в просвіт балона-катетера. Цей інструмент являє собою дуже тонку трубку, схожу на голку, з конічним дистальним відділом, що звужується. По цій трубці внутрішньокоронарний провідник вводять у провідниковий просвіт балона-катетера або Y-подібного конектора.

Коронарні стенти

За останні два десятиріччя ПКВ міцно зайняла одне з основних місць серед методів лікування хворих з коронарним атеросклерозом. Однак є дані, що балонна дилатація зруйнованої атеросклеротичної бляшки із супутнім пристінковим тромбоутворенням у 30–40% випадків ускладнюється гострою тромботичною оклюзією судини; всього ж тромботичні ускладнення виявляють у 2–12% випадків від загальної кількості коронарних ангіо-

пластик. Ці ускладнення суттєво обмежують можливості ПКВ. Крім того, незважаючи на постійне вдосконалювання інструментарію й методів медикаментозного ведення хворих, яким виконують ПКВ, частота рестенозів практично залишається незмінною і становить приблизно 30% загальної кількості виконуваних балонних ангіопластик і значно підвищується у випадку дилатації хронічної оклюзії коронарних артерій і атеросклеротичної деструкції венозних шунтів. Для зменшення кількості несприятливих результатів ПКВ, а також для забезпечення тривалої стабільної функції коронарних артерій після проведення балонної ангіопластики розроблена методика імплантації стентів. Коронарний стент являє собою трубчастий металевий каркас судинної стінки, який імплантують у внутрішній просвіт у місце атеросклеротичного ураження коронарної артерії.

Перші експериментальні роботи з імплантації внутрішньосудинних протезів проведені ще наприкінці 60-х років XX ст. У 1969 р. опубліковані результати імплантації стентів у периферичні (стегнову й підколінну) артерії собак, виконані Ch. Dotter. При проведенні цього дослідження застосовували як пластикові трубки, так і спіралеподібні протези з нержавіючої сталі. Тромботична оклюзія всіх пластикових стентів відбувалася протягом перших 24 год. Імплантація спіралеподібних протезів з нержавіючої сталі сприяла частковому зниженню ризику тромбоутворення в стентованих сегментах. Проте від перших публікацій робіт Dotter до впровадження стентів у кардіологічну практику пройшло 18 років. Такий великий термін потрібен був для проведення значної кількості експериментальних досліджень, під час яких вибирали матеріали, придатні для імплантації в судинне русло, а також проводили розробки оптимальної конструкції стентів. Стенти повинні бути досить жорсткими для того, щоб чинити опір силі стиснення стінки артерії, і в той же час достатньо гнучкими для того, щоб їх можна було імплантувати у звивисті сегменти коронарних артерій або ж провести через такі сегменти. Ці властивості забезпечуються конструкцією стентів і характеристиками матеріалу, з якого вони виготовлені. Крім того, необхідно, щоб стент був нетромбогенним і стійким до корозії.

На сьогодні матеріали, з яких роблять стенти, що імплантуються в коронарні артерії, в основному відповідають перерахованим вище вимогам. Більшість стентів виготовляють із різних сплавів нержавіючої сталі (Wallstent, AVE Microstent, стенти Gianturco — Roubin, Palmaz — Schatz, ACS Multilink, NIR); застосовують також і інші метали: тантал (стенти Wiktor, Cordis, Strecker, Mayo), нітинол — сплав нікелю й титану (стенти Angiomed-USCI, SCIMED, INSTENT CardioCoil). Проводяться дослідження з використання полімерів (biodegradable stents). Переваги й недоліки кожного з перерахованих матеріалів будуть розглянуті нижче.

Коронарні стенти виготовляють або у вигляді трубок, що мають щілиноподібні прорізи (стенти Palmaz — Schatz, ACS Multilink, BeStent, NIR, SCIMED), сітчастих трубок (Wallstent), або у вигляді кільцеподібних дротяних конструкцій (стенти Gianturco — Roubin, Wiktor, Cordis, Strecker, INSTENT CardioCoil). Кожна конструкція має свої переваги й недоліки: трубчасті стенти не мають такої поздовжньої гнучкості, як стенти, що мають кільцеподібну дротяну конструкцію, проте вони здатні чинити більший опір радіальній силі, яку зумовлює стінка артерії. З цією метою конструкція кільцеподібних дротяних стентів була вдосконалена: розроблена конструкція дротяних стентів із з'єднаними між собою замкненими кільцями, що мають зигзагоподібний або синусоїдоподібний профіль (стенти Wiktor, Strecker, Cordis). Такі стенти, зберігаючи гнучкість, характерну для дротяних конструкцій, можуть чинити достатній опір радіальній силі судинної стінки. Дротяні стенти можуть бути виготовлені з цільного дроту або з декількох дротів, сплетених між собою (Wallstent, стент Angiomed-USCI).

За способом імплантації розрізняють стенти, що саморозширюються (Wallstent, INSTENT CardioCoil, Angiomed-USCI), та стенти, що розширюються за допомогою балона (стенти Palmaz — Schatz, Gianturco — Roubin, Cordis, Wiktor, ACS Multilink та ін. Стенти, що саморозширюються, підводять до місця ураження коронарної артерії за допомогою спеціальних катетерних систем доставки, які мають механізм фіксації стента в стисненому стані (оболонку). Стент після його доставки до місця ураження коронарної артерії вивільняється із системи доставки і самостійно розширюється; система доставки видаляється з коронарного русла. Стенти, що розширюються за допомогою балона, доставляють до місця ураження коронарної артерії в стисненому стані на балоні-катетері та імплантують після роздування балона. Для імплантації стентів як першого, так і другого типу потрібна попередня балонна дилатація ураженого сегмента коронарної артерії (предилатація). Ця процедура дозволяє зруйнувати атеросклеротичні бляшки, що мають жорстку фіброзну структуру; для цього при необхідності можна застосувати високий тиск при роздуванні балона. Повного руйнування подібних бляшок при імплантації стента

без предилатації може не відбутися. Крім того, предилатація дозволяє створити канал, по якому стент буде підведений до місця ураження коронарної артерії без прикладання надмірних зусиль, що може стати причиною деформації стента.

Морфологічні зміни в стінці судини після імплантації стентів

Реакція судинної стінки на імплантацію стентів вивчена в кількох експериментальних дослідженнях. Стенти діаметром від 3 до 6 мм і довжиною від 15 до 50 мм, виготовлені з різних матеріалів різної конструкції, імплантували різним тваринам (кроликам, собакам, вівцям) у периферичні і коронарні судини, після чого проводили гістологічне дослідження стентованих сегментів у різні періоди після імплантації. Дослідження продемонстрували відсутність запальної і некротичної реакції з боку судинної стінки, однак відзначене деяке стоншення й незначно виражений фіброз медіальної стінки судини. Вживлення стента в судинну стінку і процес ендотелізації відбуваються протягом 3–8 тиж. Уже протягом перших кількох годин після імплантації поверхня стента покривається тонким шаром фібрину й тромбоцитів, що створює умови для подальшої ендотелізації. Стент поступово вростає в інтиму, його поверхня вкривається неоендотелієм. Кількість часу, яка потрібна для цього процесу, залежить від типу стента й виду експериментальних тварин. Palmaz і співавтори в експерименті на кроликах відзначали наявність незрілого ендотелію до кінця 1-го тижня; завершення ендотелізації відбувалося до кінця 8-го тижня. У собак ті ж стенти вкривалися ендотелієм протягом 3 тиж. За даними електронної мікроскопії встановлено, що структура ендотелію, що покриває стент, нічим не відрізняється від структури ендотелію нативної судинної стінки. Є деякі докази того, що ступінь ендотелізації стента перебуває в обернено пропорційній залежності від товщини стінки самого стента. Так, товщина ендотеліального шару, що вкривав стенти Palmaz — Schatz, склала близько 90 мкм, у той час як товщина ендотелію над стентами Gianturco — Roubin і Wallstent — 150–350 мкм, проте прямо порівнювати дані цих досліджень не можна через відмінності в технологіях, що застосовуються при їх виконанні. Дослідження на тваринах показали, що устя бічних гілок, що відходять від сегмента артерії, у якому було проведено стентування, залишаються відкритими, ці судини функціонують нормально.

В одному із ранніх досліджень по імплантації стентів у коронарні й периферичні артерії собак виявлено, що ендоваскулярні стенти мають низьку тромбогенність. Незважаючи на те що антикоагулянти і антитромботичні препарати експериментальним тваринам у цьому дослідженні не вводили, симптомів порушення кровообігу в руслі стентованих артерій у всіх дослідних собак не відзначено аж до закінчення експерименту (9 міс). При дослідженні судин цих тварин наявність необструктивного пристінкового тромбу виявили лише в 1 випадку; в інших артеріальних сегментах, де проведено стентування, ознак тромбоутворення не виявлено.

В експериментальних дослідженнях при імплантації стентів підбирали різні антикоагулянтні та антитромбоцитарні препарати. Найнижчий рівень тромбогенності відзначений у тварин, яким вводили гепарин, ацетилсаліцилову кислоту, дипіридамол і низькомолекулярні декстрани, порівняно з показником у контрольних тварин, яким медикаментозне лікування не проводили, а також у тварин, які одержували тільки ацетилсаліцилову кислоту, гепарин і дипіридамол.

Таким чином, в експериментальних дослідженнях встановлено, що стенти можуть бути з успіхом імплантовані як у периферичні, так і коронарні артерії. Виявлено, що стенти мають низьку тромбогенність, тому гостра тромботична оклюзія у стентованих артеріальних сегментах не є серйозною проблемою. Результати експериментальних досліджень були підставою для застосування стентів у кардіологічній практиці.

Саморозширювальний сітчастий стент Wallstent

У 1986 р. у коронарні артерії людині вперше імплантований саморозширювальний сітчастий стент Wallstent («Medinvent SA», Швейцарія). Цей стент є багатоволоконною конструкцією: складається з 20 металевих пасм, сплетених у подвійну спіраль (сітку), кожна з яких діаметром 0,06–0,09 мм (рис. 1.31).

Рис. 1.31. *Саморозширювальний стент (Wallstent) під час імплантації в скляну трубку. Двошарова оболонка частково вилучена. Стенти нової модифікації (Wallstent Magic) вкриті оболонкою, яка при русі з цієї позиції вперед може повертатися у вихідне положення (можливо репозиціонування стента)*

Спочатку Wallstent робили з хірургічної нержавіючої сталі Mediloy («Medinvent»); на сьогодні існують конструкції Wallstant, виготовлені з неферомагнітного сплаву на основі кобальту. Маса такого стента діаметром 5 мм становила 1,4 мг на 1 мм його довжини. Для імплантації в коронарні артерії й венозні шунти застосовують стенти довжиною від 15 до 30 мм.

Wallstent постачається в комплекті разом з катетерною системою доставки стента до місця ураження коронарної судини. Стент фіксований у дистальному відділі системи доставки у витягнутому за довжиною і стиснений за діаметром стані й покритий двошаровою оболонкою (мембраною). Катетерна система доставки стента має два просвіти: один (відкритий) служить для проведення системи по коронарному провіднику, інший (закритий) з'єднується із простором між зовнішнім і внутрішнім шарами мембрани. Під час підготовки стента до імплантації простір між зовнішнім і внутрішнім шарами мембрани заповнюють контрастним середовищем під тиском 3 атм.; при цьому повітря видаляють через мікроотвори, що є в дистальному відділі зовнішньої мембрани. Після наповнення міжмембранного простору контрастною речовиною кран цього просвіту закривають і відкритий просвіт системи промивають 0,9% розчином натрію хлориду. При промиванні цього просвіту відбувається зрошення стента через бічні отвори в стінці, прилягаючій до стента. Після установки стента в необхідному сегменті артерії оболонку, яка покриває стент, видаляють, відбувається мимовільне розширення стента з одночасним зменшенням його довжини. Великі бічні гілки і гілки, що відходять від основної артерії, частіше зберігають свою прохідність (рис. 1.32). Проте перший досвід імплантації сітчастих стентів свідчить, що оптимальні результати можна одержати при стентуванні венозних шунтів.

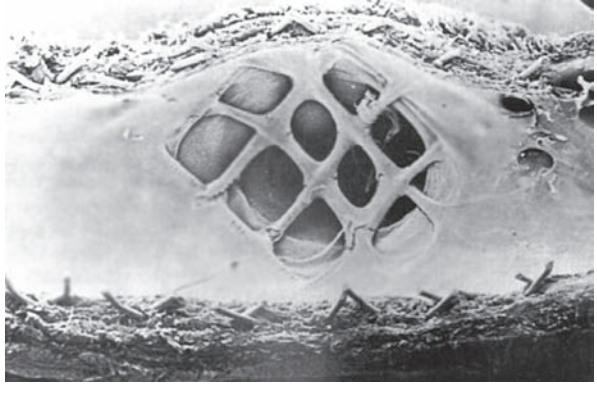


Рис. 1.32. *Саморозширювальний стент (Wallstent) після імплантації у велику артерію в місці відходження бокової гілки (пояснення в тексті)*

Сучасні модифікації Wallstent мають кут сплетення 110–130°, що знижує радіальний тиск стінки судини на 30% і дозволяє зменшити кількість металу на одиницю довжини стента на 7%. Укорочення сучасних конструкцій Wallstent після їх розширення значно менше порівняно з класичними конструкціями. Застосування полімерних технологій при виготовленні мембран, що покривають стент, дозволило створити низькопрофільні оболонки. Діаметр стисненого і покритого оболонкою Wallstent становить 1,57 мм. Перед імплантацією Wallstent виконують стандартну балонну ангіопластику ураження коронарної артерії з використанням провідникових катетерів 8 F і довгих триметрових внутрішньокоронарних провідників (або провідників magnetic). Діаметр стента в розширеному стані повинен перевищувати діаметр неушкодженого сегмента артерії, що прилягає до ушкодженого сегмента, на 10–20%. Ця відмінність у діаметрі сприяє більш щільному контакту стента із судинною стінкою й виключає мимовільну міграцію стента. Довжина стента повинна перевищувати довжину ураженого сегмента: стент повинен повністю покривати ділянку дисекції. Після підготовки, техніка якої описана вище, стент по внутрішньокоронарному провіднику підводять до місця деструкції артерії, після чого видаляють оболонку. У момент початку видалення оболонки й розширення дистальної ділянки стента до того, як відбулося зіткнення стента зі стінкою судини, хірург повинен візуально переконатися в тому, що стент встановлений у правильній позиції: у цей момент положення стента ще піддається корекції. Для зведення травми до мінімуму не можна вживати спроб змінити положення стента після того, як його дистальний кінець розкрився й вступив у контакт зі стінкою судини. Системи нового зразка дозволяють просувати оболонку в колишню позицію по частково розкритому стенту, що дає можливість перемістити його в іншу позицію. Переконавшись у тому, що стент розміщений правильно, проводять роздування просвіту між зовнішньою та внутрішньою мембраною під тиском 4 атм. і плавно витягають оболонку під рентгенологічним контролем; у міру видалення оболонки стент мимовільно розширюється та імплантується в стінку ураженого сегмента артерії. Наприкінці процедури до місця імплантації стента по провіднику вводять балон-катетер і роздувають його, що дозволяє розширити стент до заданого діаметра і ввести металевий каркас у судинну стінку (іноді цю процедуру називають «Swiss kiss»).

Саморозширювальні сітчасті стенти типу Wallstent достатньо гнучкі для проникнення у звивисті ділянки артерій та імплантуватись в такі ді-

лянки. Ці стенти легко візуалізуються завдяки мембрані, наповненій контрастною речовиною. Еластичні сили стента після його імплантації створюють достатній опір контрактильній силі судинної стінки і суворо зберігають заданий діаметр просвіту. Дротяна сітчаста трубка є геометрично стабільною конструкцією: перекосів і міграції при встановленні таких стентів не відзначено — вони швидко розширюються до певного рівня і адаптуються до сегментів судин з діаметром, що зменшується. Таким чином, саморозширювальні сітчасті стенти поєднують позитивні якості трубчатих та кільцеподібних стентів, хоча є менш жорсткими, ніж перші, та менш гнучкими, ніж другі.

Імплантацію перших саморозширювальних стентів у коронарні артерії виконували в ургентних випадках з приводу гострих тромботичних ускладнень ПКВ як альтернативу ургентним шунтувальним операціям. Досвід цього дослідження показав, що ургентна імплантація стентів у таких ситуаціях є більш перспективною операцією, ніж ургентна операція АКШ: жоден з 17 випадків ургентної імплантації стентів не завершився гострою оклюзією, що ускладнилася гострим ІМ або смертю хворого, у той час як внутрішньогоспітальна смертність після ургентної АКШ, виконаної з приводу гострої оклюзії, викликаною ПКВ, становить 15%, а частота ІМ у цих випадках коливається від 31 до 71%. Пізніше було опубліковано повідомлення про імплантацію саморозширювальних сітчастих стентів 38 хворим з гострою тромботичною оклюзією коронарних артерій, що розвинулася після ПКВ. Гострий або підгострий тромбоз стентованих сегментів відзначений у 5 хворих, у результаті чого настала смерть 1 хворого, ще у 1 діагностований *Q*-ІМ; у 2 хворих виконували АКШ. Частота ускладнень після ургентного стентування, що виконувалося з приводу гострих оклюзій, які виникли в результаті ускладнень ПКВ, була значно нижчою, ніж при ургентних АКШ. У 34 хворих цієї групи через 5 і 23 міс виконували контрольну коронарографію, при якій у 4 з них виявлені рестенози в області імплантації. Таким чином, частота рестенозів при ургентній імплантації стентів значно нижча такої після планових і ургентних ПКВ. На сьогодні вважається, що гостра оклюзія коронарних артерій є найбільш документованим показанням до імплантації стентів. Перші планові імплантації, саморозширювальних сітчастих стентів були проведені в Лозанні з приводу рестенозів коронарних артерій, що розвинулися після ПКВ. У цьому дослідженні у 50 хворих з рестенозами після ПКВ проведена успішна імплантація стентів. У госпітальний період значні ускладнення (*Q*-ІМ, ургентне АКШ, смерть) розвинулися у 3 хворих (1 хворий помер під час ургентного АКШ внаслідок хірургічного ускладнення — нерозпізнаної тампонади серця). Контрольну коронарографію виконували у 34 хворих цієї групи протягом 8 міс спостереження. Рестенози у стентованих сегментах виявлені у 4 хворих; оклюзія в місці імплантації стента — у 3. У 1991 р. опублікований результат багатоцентрового дослідження імплантації саморозширювальних стентів. Ці результати не можна назвати оптимальними, однак при їх оцінці необхідно враховувати, що це були перші клінічні дослідження з імплантації стентів, тому показання, техніка імплантації, методи післяопераційного ведення хворих ще не були остаточно визначені.

Перші саморозширювальні стенти імплантували також у стенозовані венозні шунти; негайні і відстрочені результати таких імплантацій виявилися кращими, ніж результати імплантації стентів у нативні коронарні артерії. Автори досліджень вважають, що це пов'язано з тим, що венозні шунти мають більший діаметр порівняно з коронарними артеріями й, отже, у венозні шунти потрібні стенти більшого діаметра (у дослідженні Urban і співавторів середній діаметр стентів, імплантованих у венозні шунти, склав 4,7 мм). Можливо, важливу роль відіграє також відсутність у венозних шунтах вазомоторного тонусу. Поєднання незначної кількості ускладнень і рестенозів при імплантації стентів у венозні шунти свідчить про доцільність використання при цьому саморозширювальних сітчастих стентів.

Таким чином, показаннями до імплантації Wallstent є гострі тромбози коронарних артерій та рестенози, що розвиваються після ПКВ, а також деструкції венозних шунтів.

На сьогодні Wallstent та інші стенти імплантують з метою профілактики гострих тромбозів і рестенозів коронарних артерій під час первинних ендоваскулярних втручань, проведених при гострих і хронічних клінічних формах коронарного атеросклерозу. На підставі експериментального й клінічного досвіду автори Wallstent визначили протипоказання до його імплантації:

- Виражена лійкоподібність сегмента (внаслідок циліндричної форми стентів, що виготовляються на сьогодні)
- Дуже сильний вигин ураженого сегмента
- Поганий кровотік в ураженому сегменті артерії після імплантації стента внаслідок недостатнього дистального відтоку або вираженої колатералізації
- Труднощі, що виникають при дотриманні антитромбоцитарного і антикоагулянтного режимів.

Відзначено також, що причиною гострого тромбозу є стенти малого діаметра, тому автори не рекомендують імплантувати саморозширювальні сітчасті стенти в артерії діаметром <3 мм.

Як відзначалось вище саморозширювальні сітчасті стенти стали першими стентами, імплантованими в судинне русло людини. З часів перших імплантацій розроблена велика кількість інших модифікацій стентів, що викликало зменшення кількості імплантацій Wallstent, проте інтенсивні роботи з удосконалення саморозширювальних стентів продовжуються. Для виробництва саморозширювальних стентів на сьогодні використовується нітинол (сплав нікелю і титану) — метал, що має пам'ять. З цього матеріалу виготовлені саморозширювальні стенти «Angiomed-USCI», «INSTENT CardioCoil». Не всі саморозширювальні стенти, виготовлені із нітинолу, мають багатоволоконну сітчасту конструкцію. Деякі з них («INSTENT») виготовляють у вигляді простої одноволоконної нітинолової спіралі. Впровадження нітинолових стентів на сьогодні перебуває в стадії клінічного тестування.

Трубчастий стент Palmaz — Schatz

Одними з перших балон-розширюваних стентів, які почали застосовуватися в клінічній практиці, є стенти Palmaz — Schatz. Роботи з конструювання перших балон-розширюваних стентів розпочаті в 1981 р. J. Palmaz. У 1986 р. з'явилася публікація, у якій повідомлялося про досвід імплантації великих (6; 8 і 10 мм у діаметрі) внутрішньосудинних протезів у здухвинні артерії собак. Незважаючи на те що в цьому дослідженні гепарин тваринам не призначали, просвіт здухвинних артерій у 10 випадках з 11 залишався відкритим і лише в одному випадку розвинулася гостра тромботична оклюзія судини. Ендотелізація стентів завершувалася на 3-й тиждень. Такі ж результати отримані в експериментах з імплантацією стентів в атеросклеротично змінену аорту кроликів. Роботи з імплантації стентів у коронарні артерії собак виконані разом з R. Schatz. При цьому застосовували стандартні балони для коронарної ангіопластики. Діаметр стентів становив 3–3,5 мм. Перші досвіди показали, що стент є занадто ригідним, щоб проходити через звивисті сегменти артерій або встановлюватися в них; такий стент був придатний тільки для імплантації в проксимальний відділ правої коронарної артерії. Для створення більшої гнучкості стент Palmaz довжиною 15 мм був розділений на два трубчасті сегменти по 7 мм кожний, з'єднані між собою гнучкою металевою розпіркою довжиною 1 мм («суглоб» стента). На сьогодні стент у стисненому стані являє собою дві трубки з діаметром 1,6 мм і довжиною 7 мм кожна, що мають велику кількість щілеподібних прорізів довжиною 3,5 мм і з'єднаних між собою гнучким тонким дротом довжиною 1 мм. У розширеному стані стент за конфігурацією нагадує кристалічну структуру алмазу (рис. 1.33). Сучасна система доставки стента включає стент Palmaz — Schatz, розміщений на гнучкому поліетиленовому балоні, що має рентгеноконтрастні відмітки для ідентифікації проксимальної й дистальної точок стента. Система доставки має також оболонку, що покриває всю систему (у тому числі стент) і забезпечує збереження стента під час доставки до ураженого сегмента коронарної артерії. Дистальна точка оболонки також має рентгеноконтрастний маркер. Стенти Palmaz — Schatz виготовляють із нержавіючої сталі.

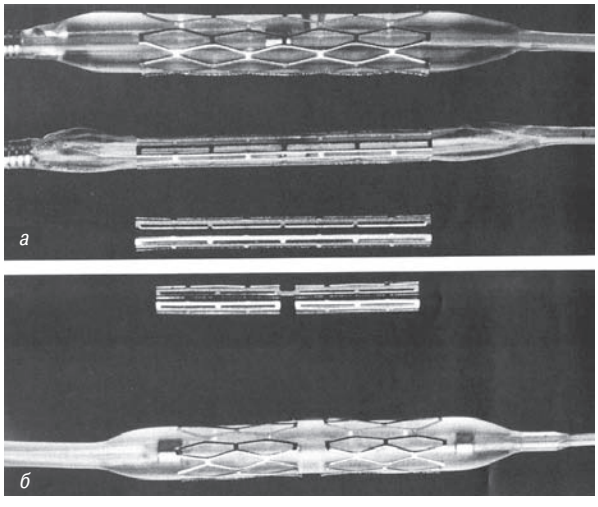


Рис. 1.33. *Трубчатий стент Palmaz — Schatz: оригінальний коронарний стент Palmaz — Schatz (а); стент Palmaz — Schatz складається із двох сегментів довжиною 7 мм кожний, що з'єднані металевою розпіркою («суглобом») для збільшення гнучкості (б)*

Для імплантації стентів Palmaz — Schatz існують деякі анатомічні обмеження:

- наявність атеросклеротичного ураження в артеріальному сегменті, діаметр якого <3 мм;
- наявність ураження, довжина якого >10 мм;
- наявність великих артеріальних гілок, що відходять від ураженого сегмента.

При імплантації стентів Palmaz — Schatz застосовують провідникові катетери 8 F із внутрішнім діаметром 0,079 або 0,084 дюйма. Застосування провідникових катетерів із внутрішнім діаметром 0,084 дюйма переважає, оскільки введення контрастної речовини, необхідне при імплантації стента, по такому провіднику проводиться

легше. Після катетеризації устя коронарної артерії виконують предилатацію стенозу балоном діаметром 2,5 мм; при цьому необхідно використовувати коронарні провідники довжиною 3 м для заміни балона-катетера на систему доставки з фіксованим на ній стентом. По створеному каналу до місця ушкодження артерії підводять стент. Вирішальним моментом є ретельний вибір положення стента у місці ураження артерії. Для цього при виборі позиції слід контрастувати русло артерії і, орієнтуючись на рентгеноконтрастні маркери, встановити стент так, щоб центр стенозу збігався із центром стента. Переконавшись, що ця умова дотримана, оболонку, що покриває стент, видаляють і проводять роздування балона, на якому розміщено стент. Оскільки балон, що застосовується у системі доставки, не є достатньо міцним, то повного розширення стента при його роздуванні не відбувається, тому необхідне додаткове розширення стента іншим балоном.

Рестенози після імплантації стентів Palmaz — Schatz

Імплантацію перших стентів Palmaz — Schatz виконували в плановому порядку у хворих зі стабільною стенокардією. Результати лікування перших 213 хворих опубліковано в 1991 р. Імплантація 1 стента виконана у 88% випадків; іншим пацієнтам імплантовані ⩾2 стентів, оскільки довжина уражень у цих хворих перевищувала 15 мм. У пацієнтів, яким імплантували 1 стент, рестенози відзначені в 20% випадків. Кількість рестенозів збільшилася до 50% у хворих, яким імплантовано декілька стентів. Fajadet і співавтори повідомили про досвід імплантації стентів Palmaz — Schatz у 79 хворих. Загальне число рестенозів у цих хворих протягом 6-місячного спостереження склало 15,2%. У 1992 р. з'явилося повідомлення про первинні результати багатоцентрового дослідження, у яке ввійшли 206 хворих, 97% з яких перебували під спостереженням 6 міс. Рестенози в популяції хворих високого ризику (імплантація 2 стентів або імплантація стентів при рестенозі) спостерігалися в 36% випадків; при імплантації одиничних стентів при первинних стенозах частота рестенозів склала 16% (якщо після імплантації стента залишковий стеноз не спостерігався, то в цих випадках частота рестенозів становила 6%). Подібні дані отримані в дослідженні Savage і співавторів: імплантація стентів при первинних стенозах ускладнилася рестенозом у 14% випадків, у той час як при імплантації стентів при рестенозі повторний стеноз відзначений у 38% хворих. У багатоцентровому дослідженні, що проводилося в Бельгії та Нідерландах (BENESTENT), порівнювали віддалені результати ПКВ (258 пацієнтів) та імплантації стентів Palmaz — Schatz (262 пацієнти) при стабільній стенокардії й первинних ураженнях коронарних артерій. Отримані віддалені результати кількісного ангіографічного дослідження, проведеного у 92% цих хворих. Частота рестенозів у групі хворих, яким виконували імплантацію стентів, склала 22%; у групі ПКВ — 32%. У рандомізованому дослідженні Stent Restenosis Study (STRESS) також порівнювали результати ПКВ й імплантації стентів Palmaz — Schatz у хворих зі стабільною стенокардією і об'єктивним підтвердженням ішемії. Критерії дослідження включали:

1. Наявність первинних уражень нативних коронарних артерій.
2. Стенози довжиною ⩽15 мм.
3. Діаметр уражених сегментів ⩾3 мм.

Частота успішно проведеної процедури при імплантації стентів склала 96,1% (усього — 207 хворих); при ПКВ — 83% (усього — 203 хворих). Частота рестенозів у групі пацієнтів з імплантованими стентами склала 29,1%, а в групі хворих, яким виконана ПКВ, — 42,7%. Таким чином, за результатами вищенаведених досліджень встановлено, що частота рестенозів при оптимальних результатах імплантації стентів у нативні коронарні артерії при їх первинному ураження та довжині стенозів ⩽15 мм значно нижча, ніж при ПКВ цих же уражень.

Стенти Palmaz — Schatz можуть бути успішно імплантовані при атеросклеротичному ураженні венозних аортокоронарних шунтів. За даними різних досліджень загальна частота рестенозів при імплантації стентів у венозні шунти перебуває в межах від 16 до 29%; при цьому відзначено, що при імплантації стентів у сегменти шунтів, що раніше були дилатовані, частота рестенозів підвищується до 47%. Однак і цей показник нижчий, ніж частота рестенозів після ПКВ венозних шунтів. За результатами ретроспективного дослідження, проведеного Douglas і співавторами, рестенози після ПКВ розвиваються в 64% випадків, їх кількість збільшується до 80% при ПКВ стенозів аортовенозного сполучення.

У публікації про багатоцентрове дослідження, що проводилося з 1988 по 1991 р. за участю 1189 хворих, повідомляється про перебіг стенокардії внаслідок рестенозів після імплантації стентів Palmaz — Schatz. Стенокардія середнього й високого функціонального класу у хворих з рестенозом (звуження просвіту >50%) після стентування спостерігалася тільки в 32,5% випадків. Медикаментозну терапію проводили у 30,3% хворих з ангіографічно підтвердженим рестенозом (ступінь звуження стано-

вив у середньому 69%), у 16% хворих зі ступенем звуження просвіту в середньому до 80% виконали планову АКШ; у цих хворих симптоматика була більш виражена. Повторну балонну ангіопластику виконували у 39,7% пацієнтів. Ускладнень після ПКВ не відзначено. Дані ангіографічного та ендоваскулярного УЗД підтверджують теорію механізму виникнення рестенозів, що розвиваються в місці імплантації стентів. Згідно з цією теорією рестенози є результатом вторинної проліферації неоінтими через отвори трубчастого стента — реакцією на компресію стінки судини, що чинить стент.

У клінічній практиці імплантація трубчастих стентів Palmaz — Schatz при дотриманні умов, про які згадувалося вище, викликає відносно малу кількість тромботичних ускладнень і рестенозів. Про популярність стентів цієї конструкції свідчить той факт, що до 1997 р. їх продано більше чверті мільйона. У 1994 р. стенти Palmaz — Schatz схвалені FDA (США) для лікування пацієнтів із симптоматичною ІХС. До недоліків застосування цих стентів можна віднести їх ригідність і анатомічні обмеження. Зараз розробляються та впроваджуються інші конструкції трубчастих стентів з використанням інших матеріалів і з різними варіантами базисного дизайну і довжини.

Дротяний стент Gianturco — Roubin

Дротяний кільцеподібний балон-розширюваний стент Gianturco — Roubin (Cook Inc.) виготовляють із одноволоконного дроту хірургічної нержавіючої сталі діаметром 0,006 дюйма. Дріт обгорнутий навколо дуже м'якого балона-катетера таким чином, що через кожний повний оберт навколо балона дріт U-подібно «розвертається назад» на 180° (рис. 1.34, 1.35). Така конструкція стента дозволяє йому вільно розширюватися при роздуванні балона без зміни довжини. Матеріал, з якого виготовлений балон, товстіший та м'якший матеріалу, з якого виготовляють балони для звичайної ангіопластики. Застосування цього матеріалу збільшує профіль балона, проте значно знижує ризик ушкодження стента при його доставці до ураженого сегмента. Стенти довжиною 12 і 20 мм (розміри визначаються від першого до останнього повного кільця) монтуються виробником на балони довжиною 20 і 30 мм відповідно. На балон нанесено два рентгеноконтрастні маркери, що позначають проксимальну і дистальну точки стента. Перше й останнє повні кільця стента розміщуються на 2–3 мм у напрямку внутрішньо від маркерів. Мінімальний діаметр стентів Gianturco — Roubin при їх розширенні становить 2 мм; максимальний — 4 мм. Випускають також стенти діаметром 2,5; 3 і 3,5 мм.

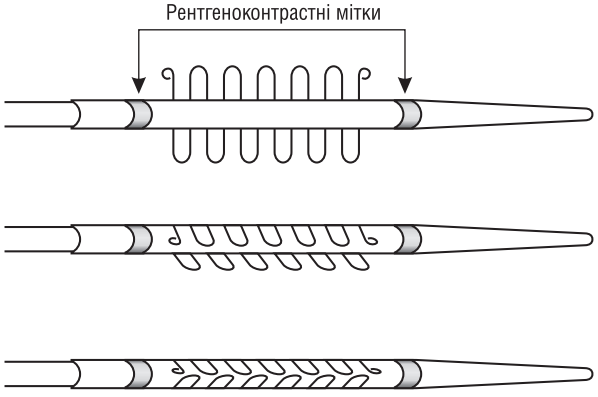


Рис. 1.34. *Дротяний стент Gianturco — Roubin. Стент виготовлено із хірургічно нержавіючого стального дроту діаметром 0,006 дюйма, накручується по типу серпантину на балон. Два рентгеноконтрастних маркера відзначають проксимальну і дистальну точки стента*

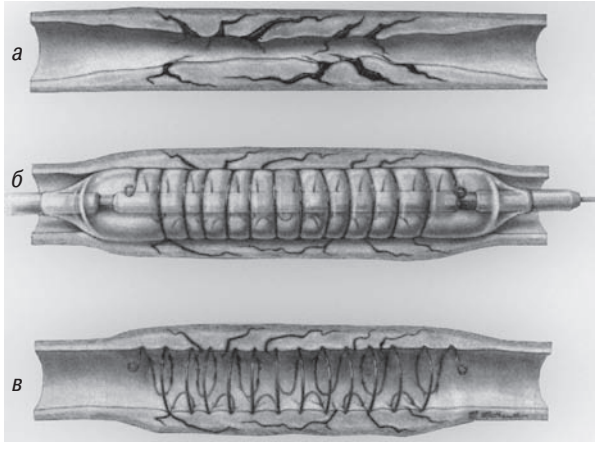


Рис. 1.35. *Імплантація дротяного стента Gianturco — Roubin у коронарну артерію після її попередньої дилатації балоном-катетером. Зона коронарного стенозу після предилатації: відзначаються ділянки розриву і відшарування інтими (а). Імплантація стента за допомогою роздутого балона (б). Оптимальний геометричний ефект після імплантації стента (в)*

Розробку стента почав C. Gianturco у 1979 р. Автор досліджував можливості застосування стента в периферичних артеріях. У 1985 р. стент адаптований для використання в коронарному руслі в спільній роботі з G. Roubin. Перші експерименти на собаках продемонстрували можливість легкої імплантації стента в коронарні артерії собак, а також стійке збереження функції стентованих сегментів. У 1987 р. FDA дало згоду на проведення першого етапу дослідження стента в клінічній кардіології, спонсорованого автором (G. Roubin).

У цьому дослідженні стент застосовували при гострих тромботичних ускладненнях ПКВ. Розвитку *Q*-ІМ у хворих, яким був імплантований стент, не відзначено; до 8-го дня вони були виписані зі стаціонару. На підставі результатів першого етапу дослідження FDA схвалило проведення подальших багатоцентрових досліджень, спонсорованих власником патенту і виробниками стента. 1 червня 1993 р. FDA дозволило застосування стента в широкій клінічній практиці.

При імплантації стентів Gianturco — Roubin необхідно приділити особливу увагу відбору додаткового інструментарію. Для імплантації стентів діаметром ⩽3 мм придатні провідникові катетери 8 F із внутрішнім діаметром 0,077 дюйма. Для стентів діаметром 3,5 або 4 мм використовують провідникові катетери 8 F із внутрішнім діаметром 0,089 дюйма або провідникові катетери 9 F. Рекомендується, щоб діаметр розширеного стента на 0,5 мм перевищував діаметр стентованого сегмента. Отже, у випадку ураження сегмента артерії діаметром 3 мм необхідний провідниковий катетер із внутрішнім діаметром 8 F або катетер 9 F. Для проведення балона зі стентом потрібні адаптери Tuohy — Borst з великим просвітом (⩾6 F). Зазвичай при імплантації стентів Gianturco — Roubin застосовують правий і лівий катетери Judkins, віддаючи перевагу катетерам з короткою верхівкою. При низькому відходженні устя лівої коронарної артерії, при вираженій звивитості її проксимального відділу, а також при катетеризації венозних шунтів, що мають сполучення з лівою стінкою аорти, використовують катетери left Amplatz. Для катетеризації венозних шунтів, що мають сполучення із правою стінкою аорти і відходять низько, застосовують багатоцільові катетери. Необхідно вибирати такі провідникові катетери, які створюють достатню підтримку системі доставки стента при перетинанні місця ураження артерії.

Для імплантації стентів Gianturco — Roubin найчастіше користуються надгнучкими коронарними провідниками діаметром 0,016 дюйма (USCI Hyperflex). Не так часто застосовують провідники діаметром 0,018 дюйма (USCI Hyperflex або ACS High Torque Floppy). Ці провідники необхідні для створення більшої сили підтримки при проведенні системи доставки стента через коронарне русло в тих випадках, коли ушкодження артерії локалізується в середніх або дистальних відділах за звивистими ділянками артерій. При імплантації стентів відбирають провідники, довжина яких дозволяє зробити заміну балона-катетера на систему доставки стента.

Імплантацію стента Gianturco — Roubin виконують у тих випадках, коли після первинної ПКВ визначається значна дисекція інтими, при якій існує ризик гострої оклюзії артерії. По можливості (у тих випадках, коли довжина ураженої ділянки не перевищує 1 см) необхідно віддавати перевагу стентам довжиною 12 мм, оскільки вони містять меншу кількість металу й, отже, є менш тромбогенними, ніж стенти довжиною 20 мм. Крім того, ці стенти легше проходять у звивисті ділянки артерій. У тих випадках, коли є труднощі при ангіографічній оцінці ступеня дисекції артерії, автори рекомендують застосовувати довгі стенти. Досвід показав, що дисекція, не покрита стентом, найчастіше є причиною гострого тромбозу стентованого сегмента артерії. Результати тривалих спостережень продемонстрували, що найкращі результати досягаються в тих випадках, коли співвідношення діаметра стента та діаметра артерії становить 0,9±1,1.

При проведенні стента по судинному руслу за допомогою системи доставки не повинно виникати відчуття опору, що вимагає додаткового надмірного зусилля. Якщо в проксимальній ділянці артерії є звуження, які будуть перешкоджати проведенню стента, необхідно виконати попередню дилатацію цих сегментів. Перед імплантацією хірург повинен переконатися в тому, що в місці стенозу відсутні ділянки кальцифікації, що утруднюють дилатацію, оскільки кальцифікати можуть зігнути кільця стента при його розширенні. Безпосередньо перед розширенням стента необхідно впевнитися у тому, що позиція стента обрана правильно. При цьому необхідно пам'ятати, що повні (360°) кільця стента розміщуються на 3 мм всередину від кожного маркера. Контрольна коронарографія допомагає візуалізувати кільця, розміщені між проксимальним і дистальним маркерами, і вибрати точне положення стента. Розмістивши стент у точній відповідності з ушкодженням артерії, проводять роздування балона під тиском 4–5 атм. протягом 15–30 с, на якому розміщений стент. Спочатку роздувають балон до 4 атм. Якщо цього недостатньо для повного розширення стента, необхідно роздувати балон до 5–6 атм. Високий тиск при роздуванні стента не рекомендується, тому що це може призвести до деформації кілець стента: діаметр балона на 0,5 мм більший діаметра стента, а стенти Gianturco — Roubin виготовлені з досить піддатливого матеріалу. Проте у судинах діаметром >4 мм (наприклад у венозних шунтах) допускається роздування балона під більш високим тиском (максимум 9 атм.). Після повного розширення стента балон протягом 15 с здувають до мінімального профілю і поступово

видаляють у просвіт провідникового катетера, залишаючи внутрішньокоронарний провідник за стентованим сегментом; виконують контрольну коронарографію. У деяких випадках, незважаючи на точну оцінку довжини ушкодженої ділянки, виявляється, що дистальніше місця імплантації стента спостерігається залишкова дисекція. У таких ситуаціях може бути виконана імплантація другого стента в дистальний сегмент. При цьому перевагу слід віддавати стенту довжиною 12 мм, оскільки такі стенти більш вільно проходять через стентовані сегменти. Проходження другого стента здійснюється легше в тих випадках, коли раніше стентована ділянка не зігнута; це виключає зіткнення першого стента з другим і їх ушкодження. Якщо ж попередньо було визначено, що ділянка дисекції >20 мм, можна планувати імплантацію двох стентів, однак при цьому перший стент імплантують у дистальний сегмент, а другий — у проксимальний. Унаслідок того, що кільця в стентах Gianturco — Roubin не є замкненими, не можна виключити пролапс інтими, що відшарувалася в просвіт судини. Цей дефект може бути виправлений шляхом повторного роздування балона; для цього рекомендується використовувати балон, здатний витримати високий тиск зі збільшеною експозицією роздування. Крім цього, може бути виконана імплантація другого стента всередині стентованого сегмента.

За даними багатоцентрового реєстраційного дослідження, проведеного з серпня 1988 по лютий 1992 р., виконано 1255 імплантацій стентів Gianturco — Roubin; у 779 випадках імплантували довгі стенти (20 мм), у 476 — короткі (12 мм). Імплантація довгих стентів проведена успішно в 95% випадків; коротких — у 96,9%. Смертність при імплантації довгих стентів склала 2,7%; *Q*-ІМ діагностований у 3% випадків, не-*Q*-ІМ — у 4,2%. Ургентну ПКВ виконали у 4,6% хворих. При імплантації коротких стентів ці показники склали 4,1; 5,6; 4,7 і 3,6% відповідно.

У дослідженні, проведеному в Університетському госпіталі Алабами (США), імплантація стентів Gianturco — Roubin виконана у 118 хворих, у 7,6% з них імплантація стентів ускладнилася тромбозом. У всіх випадках, крім одного, ПКВ була проведена успішно; в одному випадку виконане ургентне АКШ.

Аналіз даних іншого дослідження визначив фактори, що були причиною тромбозів стентованих сегментів. До них належать:

- залишкова ділянка дисекції, непокрита стентом;
- малий (<2,5 мм) діаметр стента.

Залишкову дисекцію відзначено в 6,4% випадків без розвитку тромботичних ускладнень і в 44% випадків імплантація стентів ускладнилася тромбозом. Малий діаметр стента також є значним і незалежним предиктором тромбоутворення в стентованому сегменті.

У багатоцентровому реєстраційному дослідженні є дані аналізу коронарограм, виконаних у 338 хворих у віддалений післяопераційний період (181±47 днів). Середній ступінь первинних стенозів склав 46,3±31,3%. Рестенози, які визначалися як повторні звуження стентованих сегментів артерій на ⩾50%, виявлені у 136 хворих. Опубліковані дані віддаленого (5±2 міс) коронарографічного обстеження хворих, яким в Університетському госпіталі Алабами проведена імплантація стентів Gianturco — Roubin у 146 коронарних сегментах. Загальна кількість рестенозів у цьому дослідженні склала 45%. При аналізі різних коронарографічних умов імплантації стентів виявлені деякі фактори, що впливають на розвиток рестенозів. По-перше, стентування простих стенозів супроводжувалося розвитком рестенозів у 14%, а складних стенозів — у 50% випадків ($p<0,002$). По-друге, імплантація стентів малих (⩽2,5 мм) діаметрів викликала розвиток рестенозів у 55% випадків, у той час як імплантація стентів діаметром ⩾3 мм супроводжувалася розвитком рестенозу в 31% випадків ($p<0,02$). По-третє, у тих випадках, коли співвідношення діаметра стента й діаметра судини відповідало 0,9–1,1, кількість рестенозів склала 30%; коли ж це співвідношення було вище або нижче зазначених цифр, рестенози відзначали відповідно у 48 і 55% випадків ($p<0,02$). Таким чином, імплантація стентів великого діаметра в артеріальні сегменти, в яких локалізуються неускладнені атеросклеротичні бляшки, при співвідношенні діаметра стента й стентованого сегмента 0,9–1,1 максимально зменшить кількість рестенозів. Опубліковані дані, що при імплантації стентів у венозні шунти рестенози відзначені в 30% випадків. Така порівняно невелика кількість рестенозів при імплантації стентів у венозні шунти зумовлена, мабуть, великим діаметром шунтів.

Імплантація стентів Gianturco — Roubin при гострих оклюзіях, що розвиваються після ПКВ, значно зменшила кількість реоклюзій, які є причиною внутрішньогоспітальної смертності, розвитку гострих ІМ і вимагаючих виконання ургентного АКШ. Незважаючи на те що кількість рестенозів, що розвиваються після імплантації стентів Gianturco — Roubin, порівняно велика, необхідно брати до уваги той факт, що виконання повторної балонної ангіопластики в цих

ситуаціях при низькій частоті успішного виконання цієї процедури призводить до ще більшої кількості рестенозів.

Танталовий стент Wiktor

Стенти Wiktor виготовляють із одноволоконного танталового дроту діаметром 0,125 мм. Танталовий дріт забезпечує хорошу візуалізацію стента під час рентгеноскопії. Після імплантації танталовий дріт окиснюється, утворюючи стабільне біосумісне з'єднання, яке не піддається корозії. Стенти Wiktor складаються з кілець з'єднаних між собою, що мають синусоподібний профіль (рис. 1.36). Кільцеподібна дротяна конструкція стентів Wiktor не викликає вираженого тромбоутворення в місці їх імплантації, тому що стент покриває <10% поверхні ендотелію в стентованому сегменті судини. Крім того, така конструкція значно збільшила гнучкість цих стентів порівняно зі стентами трубчастої конструкції. Разом з тим синусоподібний профіль кілець підвищує резистентність стента до радіальної сили судинної стінки. Стенти Wiktor мають довжину 14–16 мм і поставляються на стандартному балонному катетері з поліетиленовим балоном довжиною 25 мм.

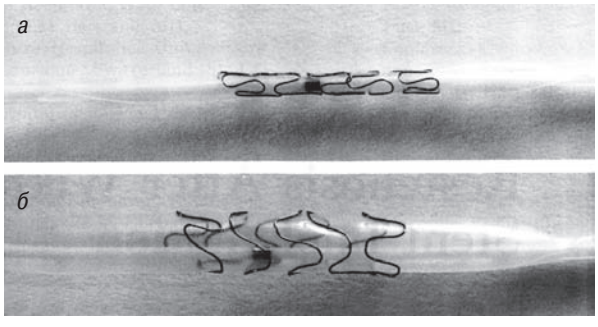


Рис. 1.36. *Танталовий стент Wiktor: одноволоконна кільцева (із синусоподібним профілем) дротяна конструкція, розміщена на балоні; стент Wiktor, розміщений на нероздутому балоні-катетері (а); стент Wiktor, розміщений на роздутому балоні-катетері (б)*

Техніка імплантації стента Wiktor подібна до техніки імплантації інших стентів, що розширюються за допомогою балона. Профіль стента в стисненому стані становить 1,5 мм. Після предилатації ураженої ділянки коронарної артерії стент за стандартною методикою підводять до місця імплантації й розширюють при роздуванні балона під тиском 8 атм.; якщо необхідно трохи збільшити остаточний просвіт стента, тиск у балоні може бути підвищений до 10–11 атм. Збільшення діаметра стента не викликає зменшення його довжини.

Як зазначено вище, у деяких європейських клініках на сьогодні проходить багатоцентрове тестування стентів Wiktor.

З грудня 1990 по червень 1992 р. у різних медичних центрах Європи виконана імплантація стентів Wiktor у 210 хворих з приводу гострої або загрозливої тромботичної оклюзії коронарних артерій. Імплантацію стентів не проводили при хронічних оклюзіях, оклюзіях венозних і артеріальних шунтів, дифузному ураженні коронарного русла (трисудинному ураженні або наявності декількох стенозів в одній коронарній артерії), а також при вираженому порушенні функції ЛШ (ФВ <30%). Крім того, стентування не проводили при ураженні судин, діаметр яких був <3 мм. Протипоказанням також були захворювання, які могли призвести до розвитку геморагічних ускладнень (виразкова хвороба і цереброваскулярні порушення).

У дослідженні проведена спроба імплантації 231 стента у 210 хворих; успішними були 219 (у 198 хворих). Стенти імплантували в передню міжшлуночкову гілку лівої коронарної артерії у 52%, у праву коронарну артерію — у 34%, в огинаючу гілку лівої коронарної артерії — у 13%, у стовбур лівої коронарної артерії (внаслідок ушкодження устя під час коронарографії) — у 1% випадків. Сприятливі клінічні результати отримано в 74,2% випадків. Смертність у цьому дослідженні склала 3,5%: 4 хворих померли під час ургентного АКШ, 2 — внаслідок гострих тромбозів стентованих коронарних артерій, 1 — від кардіогенного шоку, що розвинувся після імплантації стента в місці дисекції стовбура лівої коронарної артерії, не захищеного шунтом. АКШ виконано у 35 хворих: 25 з них — в ургентному порядку, 10 — у плановому. Ургентне АКШ проводили після безуспішних спроб імплантації стентів (7 хворих), триваючої ішемії міокарда (6), тромбозу стентованих сегментів (12). Планове АКШ виконували в тих випадках, коли при можливому тромбозі стентованого сегмента артерії під загрозою ушкодження виявлялася велика зона міокарда. *Q*-ІМ розвинувся у 16 хворих: у 4 — при невдалій спробі імплантації стентів (зона ішемії міокарда в цих випадках була малою для виконання АКШ) і у 12 — внаслідок тромбозу стентованого сегмента. У 10 хворих розвинувся не-*Q*-ІМ.

Найбільш частим ускладненням імплантації стентів Wiktor була гостра тромботична оклюзія стентованих сегментів, відзначена у 28 хворих: у 12 з них це ускладнення розвинулося протягом перших 24 год, в останніх — протягом наступних 24 днів. Повторну ПКВ виконали у 3 хворих, ургентне АКШ — у 13. Медикаментозне лікування призначене 12 пацієнтам.

Контрольну коронарографію проводили через 6 міс після операції у 110 хворих, що успішно перенесли імплантацію стентів. Рестеноз (звуження стентованих сегментів на ⩾50%) виявлений у 29 пацієнтів; тільки у 8 з них рестенози викликали симптоми стенокардії. Повторну ПКВ виконали у 9 хворих, у 1 — планове АКШ, 12 хворих отримували медикаментозну терапію, у 7 хворих лікування не проводили.

За даними багатоцентрового дослідження встановлено, що за такими показниками, як кількість успішних імплантацій, рівень сприятливих клінічних результатів, результати імплантації стентів Wiktor можуть бути порівняні з результатами імплантацій стентів інших конструкцій, які проводили при гострій і загрозливій оклюзії коронарних артерій. Частота ретромбозів хоча й залишається досить високою (14%), однак також може порівнюватися з результатами аналогічних досліджень, причому у всіх дослідженнях чітко простежується така закономірність: чим менший діаметр артеріального стентованого сегмента, тим вища ймовірність його ретромбозу.

Перевагою стентів Wiktor є їх рентгеноконтрастність: хороша візуалізація стента під час імплантації скорочує час процедури. Ця обставина особливо цінна при імплантації стентів в ургентних ситуаціях. Однак рентгеноконотрастність цих стентів заважає вірогідно оцінити результати імплантації: рентгеноконтрастні синусоподібні кільця стентів можуть приховувати рентгенологічну картину пристінкового тромбоутворення або дисекції.

Таким чином, дротяні кільцеподібні стенти Wiktor можна успішно застосовувати у випадках гострої і загрозливої оклюзії, що розвинулася у результаті ускладнень ПКВ. Для зниження частоти тромботичних ускладнень після імплантації цих стентів розробляються моделі з гепариновим і гірудиновим покриттям. Зараз налагоджено випуск танталових стентів Cordis. За конструкцією ці стенти подібні стентам Wiktor. Стенти Cordis проходять клінічні випробування під контролем FDA (США).

Нові моделі внутрішньокоронарних стентів

Широке клінічне застосування перших зразків внутрішньокоронарних стентів (ці стенти називають також стентами першої генерації), опис яких наведено вище, продемонструвало, що стентування коронарних артерій дозволяє суттєво зменшити кількість гострих тромбозів, значних кардіальних ускладнень, а також рестенозів, що розвиваються в результаті ПКВ.

Довівши практичну користь створення штучного каркаса стінки артерії в місці її атеросклеротичного ураження, дослідники продовжували й продовжують удосконалювати конструкцію стентів. Ці удосконалення спрямовані в першу чергу на усунення таких недоліків, як низькі гнучкість і жорсткість стентів. Недостатня поздовжня гнучкість стентів обмежує їх застосування в дистальних відділах коронарних артерій при наявності проксимальних вигинів, а також утруднює стентування звивистих сегментів. Слабка жорсткість стента не дозволяє створити достатній опір стретчинговій силі (силі радіального стиснення у відповідь на розтягання) з боку стінки артерії. На зазначені якості впливають такі фактори, як матеріал, з якого виготовляють стент; конфігурація ланок або кілець стента; використання дротяної або трубчастої конструкції; спосіб з'єднання ланок.

Крім того, важливими характеристиками стентів є розмір їх діаметра в стисненому стані (профіль стента), а також стан зовнішньої поверхні стента. Ці характеристики впливають на здатність стента вільно пересуватися в просвіті коронарних артерій при його доставці до мети.

Покращання якості стентів, що останніми роками випускаються промисловістю, розширило спектр показань до стентування коронарних артерій. Практично всі останні конструкції стентів придатні для стентування за переліченими показаннями.

Розглянемо характеристики коронарних стентів, конструкції яких розроблені нещодавно. Незважаючи на те що клінічні випробування ще тривають, ці стенти, внаслідок того, що на сьогодні вони мають найкращі якості, широко застосовують у багатьох клініках світу. Проте, беручи до уваги безперервне вдосконалення конструкцій стентів, є підстави вважати, що в недалекому майбутньому з'являться ще більш вдосконалені зразки.

Стент ACS Multi-link Tristar (Guidant Vascular Intervention Group, Santa Clara, CA, USA)

Стенти ACS Multi-link Tristar (рис. 1.37) складаються з безлічі ланок, які мають вигляд рифлених кілець. Стенти ACS Multi-link Tristar вирізають променем лазера із цільної сталевої трубки (нержавіюча сталь 316 L). Ширина сталевої смужки, що залишається після обробки трубки лазером, становить 0,10 мм; товщина — 0,14 мм. Стент, діаметр якого після розширення становить 3,0 мм, займає 15% площі стентованої стінки артерії. Довжина стентів ACS Multi-link Tristar після їх розширення до заданого діаметра зменшується на 2,7%.

Рис. 1.37. *Стент ACS Multi-link Tristar. Тубулярний балон-розширюваний стент. Дизайн стента забезпечує йому максимальну гнучкість при проходженні звивистих сегментів коронарних артерій*

Стенти ACS Multi-link Tristar випускають довжиною 8; 13; 18; 23; 28; 33 і 38 см; діаметр у розширеному стані може становити 2,5; 2,75; 3,0; 3,5 і 4,0 мм. Ці стенти мають високу поздовжню гнучкість, витримують силу радіального тиску на стиснення до 35 psi.

Стенти ACS Multi-link Tristar розширюються за допомогою балона. Для доставки й імплантації цих стентів використовується балонна система monorail S.T.E.P (Short Transitional Edge Protection). Ця система має конфігурацію, яка дозволяє використовувати мінімальну кількість балонного матеріалу (XCELON), що розміщується поза стентом, що в свою чергу зводить до мінімуму ризик дисекції інтими судини поза стентом (рис. 1.38). Рекомендований тиск при роздуванні балона — від 8 до 16 атм. (при тиску 14 атм. і вище діаметр балона збільшується на 0,25 мм). На балоні є проксимальний і дистальний рентгенконтрастні маркери. Система доставки, так само, як і стент, має високу поздовжню гнучкість.

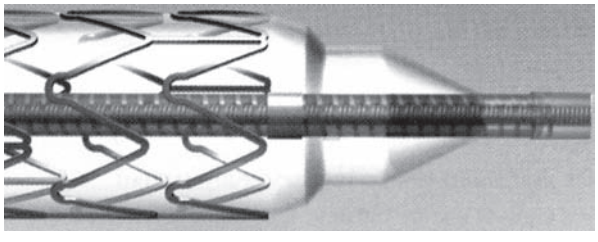


Рис. 1.38. *Стент ACS Multi-link Tristar. Стент фіксований на балоні-катетері системи S.T.E.P., яка мінімізує вплив тиску балона на стінку артерії, що не підлягає стентуванню*

Повідомлення про перші клінічні випробування стентів ACS Multi-link опубліковані в 1993 р. У 1994 р. почате багатоцентрове дослідження стентів ACS Multi-link. З 1995 р. стенти ACS Multi-link використовують у клініках Європи, Азії й Канади. У 1996 р. отримане схвалення FDA для застосування цих стентів у США. З 1997 р. випускають стенти ACS Multi-link Duet, а з 1999 — стенти ACS Multi-link Tristar. На сьогодні ці стенти застосовують у клініках Європи, Азії й Канади.

Клінічні дослідження стентів ACS Multi-link Tristar тривають. Нижче ми наводимо результати деяких з них.

1. WEST I (West European Stent Trial I, стент ACS Multi-link). У дослідження включено 102 хворих. Частота розвитку серйозних кардіальних ускладнень, що розвинулися протягом 1-го місяця спостереження, склала 5,9%; протягом 6 міс — 17,6%; протягом 1 року — 18,8%. Частота рестенозів у стентованих сегментах коронарних артерій протягом 1 року спростережень — 12%.

2. WEST II (West European Stent Trial II, стент ACS Multi-link). У дослідження включено 165 хворих. Частота розвитку гострих післяопераційних тромбозів склала 1,2%, серйозних кардіальних ускладнень протягом 1 міс спостереження — 1,8%; протягом 6 міс — 9,1%. Для оцінки результатів застосовувалися коронарографічне і внутрішньосудинне УЗД.

3. ASCENT (ACS Multilink Stent Trial). У дослідженні проводили порівняння результатів імплантації стентів ACS Multi-link і Palmaz — Schatz у 1040 хворих, яких спостерігали протягом 9 міс. Проводили оцінку клінічних і ангіографічних даних. Частота розвитку гострих тромбозів при імплантації стентів Palmaz — Schatz склала 1,7% порівняно з 0,6% при імплантації стентів ACS Multi-link. Частота серйозних коронарних ускладнень, що розвинулися протягом 9 міс після імплантації стентів Palmaz — Schatz, склала 15,9%; при імплантації стентів ACS Muiti-link — 12,5%. Частота рестенозів при імплантації стентів Palmaz — Schatz склала 22,1%; при імплантації стентів ACS Multi-link — 16,1%.

4. ASCENT (Restenosis Registry) (розділ у дослідженні ASCENT). Проведено спостереження 201 хворого протягом 9 міс, у яких виконано стентування з приводу рестенозів, що розвинулися в результаті ПКВ. Частота розвитку серйозних кардіальних ускладнень склала 13,9%.

5. High ASCENT (розділ у дослідженні ASCENT). Проведене 30-денне спостереження 101 хворого, у яких при імплантації стента ACS Multi-link проводили роздування балона під більшим тиском. Частота розвитку серйозних кардіальних ускладнень, що розвинулися за період спостереження, склала 2,0%.

6. Long ASCENT (розділ у дослідженні ASCENT). У дослідженні проводили 30-денне спостереження хворих, у яких були імплантовані стенти ACS Multi-link довжиною >10 мм (15; 25 і 35 мм). Частота розвитку серйозних кардіальних ускладнень за час спостереження склала 3,5%.

7. IVUS (Intravascular ultrasonography) (стент ACS Multi-link). Проводили 12-місячне спостереження 49 хворих із застосуванням внутрішньо-

коронарного УЗД. Частота розвитку серйозних кардіальних ускладнень за період спостереження склала 2%. Відзначене значне збільшення середніх значень ширини просвіту в місці імплантації стентів при роздуванні балона до 12 атм. (порівняно з результатами при роздуванні балона під тиском 8 атм.).

8. Japan (Стент ACS Multi-link). Спостерігали 1123 хворих протягом 6 міс після імплантації стента. Частота розвитку рестенозів у місці імплантації стента склала 14%.

9. DUET US (Стент ACS Multi-link Duet). Проведене 6-місячне клінічне і коронарографічне обстеження 270 хворих. Частота розвитку серйозних кардіальних ускладнень, що розвинулися протягом 30 днів після втручання, склала 2,2%.

10. DUET Europe (Стент ACS Multi-link Duet). Проведене 6-місячне спостереження 210 хворих, у яких виконана імплантація стентів ACS Multi-link Duet у місцях атеросклеротичних уражень довжиною від 8 до 23 мм. Частота розвитку серйозних кардіальних ускладнень, що розвинулися протягом перших 30 днів, склала 4,3%; протягом 6-місячного спостереження — 16,7%. Частота рестенозів за 6 міс спостереження склала 16,3%.

Ряд досліджень, що проводять оцінку результатів імплантації стентів ACS Multi-link Duet (CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications) — 2000 хворих; SOS (Stent or Surgery) — 1000 хворих; AMIGO (Atherectomy before MULTI-LINK Improves Lumen Gain and Clinical Outcomes) — 750 хворих; DESIRE (Drug-Eluting Stents for In-Stent Restenosis) — 500 хворих), ще не завершені; їх результати не опубліковані. Влітку 1999 р. почалося дослідження SLIDE US, метою якого є оцінка результатів імплантації стента ACS Multi-link Tristar у 250 хворих.

На рис. 1.39 наведені коронарограми, виконані до імплантації стента ACS Multi-link (*а*), безпосередньо після операції (*б*) та після 6-місячного спостереження (*в*). Результат стентування хороший.

Стент BeStent Brava; моделі BES і BEM (Medtronic AVE, Santa Rosa, CA, USA)

Основною особливістю стентів BeStent (рис. 1.40) є їх конструкція, виконана у вигляді циркулярних і поздовжніх металевих смуг, що з'єднуються і мають вигляд серпантину. Під час розширення стента відбувається обертання в місцях з'єднання смуг, що призводить до їх випрямлення (рис. 1.41); таким чином, BeStent при розширенні зовсім не стає коротшим, а ортогональна концентрація стретчингової сили стінки артерії, спрямованої радіально, не виявляє деформуючої дії.

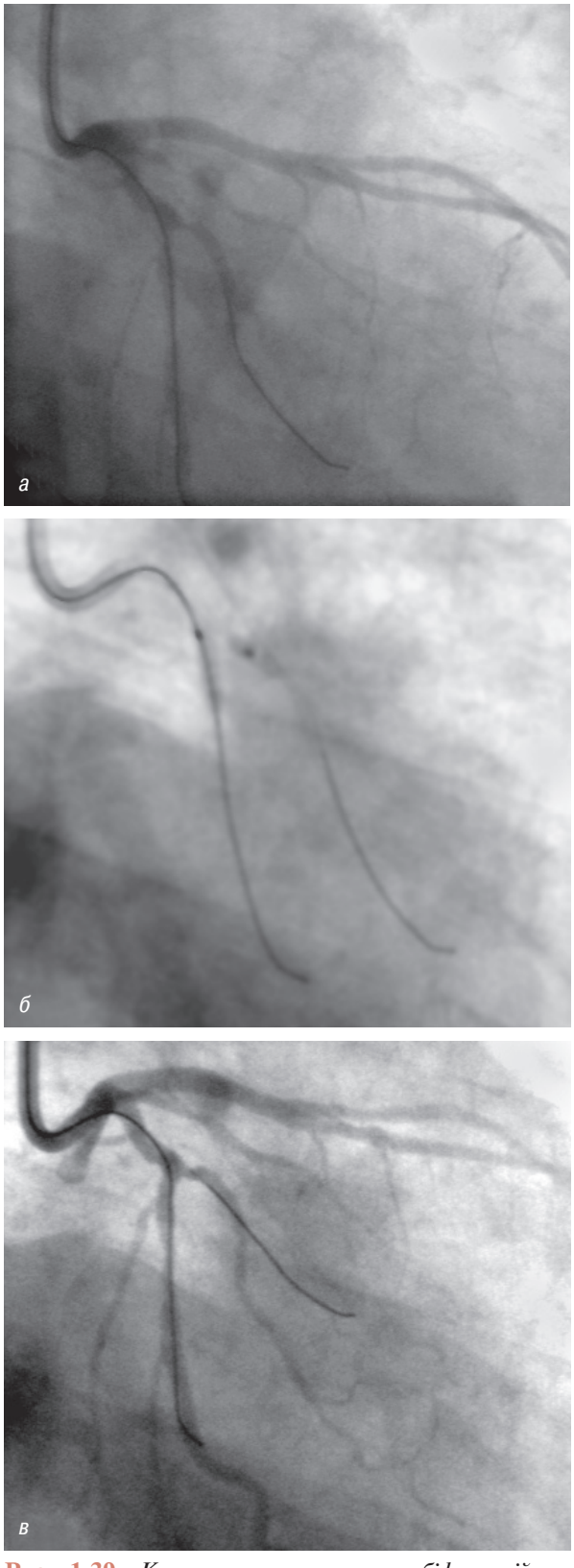


Рис. 1.39. *Коронарограма хворого з біфуркаційним стентуванням до ПКВ (а), у момент проведення ангіопластики («kissing-balloon») (б), після ПКВ (після 6-місячного спостереження)(в)*

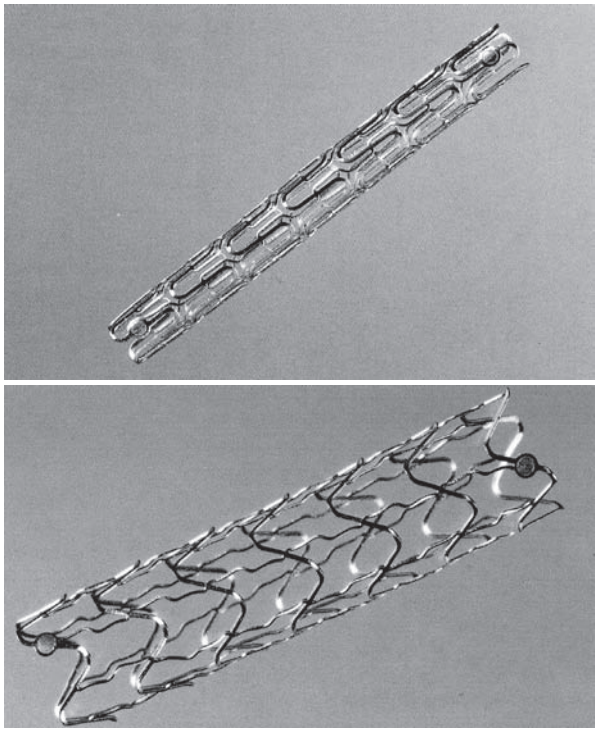


Рис. 1.40. *Немонтований стент BeStent Brava до і після розкриття. Золоті маркери допомогають чітко визначати положення стента до і після імплантації*

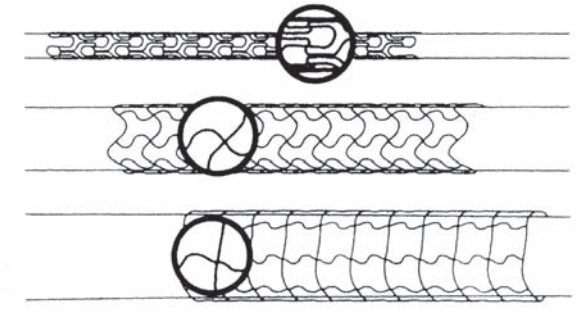


Рис. 1.41. *Схема механізму розправлення стента BeStent Brava*

BeStent виготовляють із нержавіючої сталі. Основою стента є цільний сталевий циліндр, з якого вирізають серпантинову сітку. Зварювання при виготовленні цього стента не застосовується. Площа, яку займає стент у розширеному стані, становить 12–19% площі судини (для моделі BES) і 10–14% (для моделі BEM). Розміри циркулярних смуг: товщина — 0,07 мм; ширина — 0,11 мм. Розміри поздовжніх смуг: товщина — 0,07 мм; ширина — 0,75 мм. Розміри розширених стентів: 2,5–3,8 мм (для моделі BES) і 3,0–4,8 мм (для моделі BEM). Стретчинговий тиск, що витримується стентом, становить не менш 450 мм рт. ст. Довжина стентів, що випускаються, на сьогодні складає 8; 15 і 25 мм. BeStent моделі BES призначений для стентування судин діаметром від 2,5 до 3,0 мм; BeStent моделі BEM — для стентування судин діаметром від 3,0 до 4,5 мм. BeStent має хорошу поздовжню гнучкість. На стенті є 2 рентгенконтрастні золоті маркери, що позначають проксимальний і дистальний відділи стента.

BeStent є балон-розширюваним стентом. Система доставки стента — monorail з фіксованим на балоні стентом. Мінімальний діаметр провідникового катетера, по якому може пройти система доставки BeStent, — 1,6 мм (катетери 6 F). Діаметр провідникового просвіту системи доставки становить 0,36 мм. Тиск, при якому може відбутися розрив балона, що має діаметр 4 мм, — 14 атм. Рекомендований тиск у балоні при імплантації стента — 6 атм. (після здування балона рекомендується його повторне надування під тиском до 12 атм.).

Перші експерименти по імплантації стента у тварин розпочаті в 1995 р. У 1996 р. виконані імплантації BeStent у пацієнтів у Кейптауні (ПАР), Хайфі (Ізраїль), Мілані (Італія) і Роттердамі (Нідерланди). Пілотні дослідження, за якими проводилася оцінка стентів BeStent, виконані у 8 центрах Європи також у 1996 р. У це дослідження включили 217 хворих як з первинними атеросклеротичними ураженнями коронарних артерій різної довжини й складності, так і рестенозами. Опубліковані результати річного спостереження 100 перших хворих, у яких була виконана імплантація стентів BeStent. Відсутність значних кардіальних ускладнень відзначена у 82% цих хворих. У дослідження Rose (Registry for Optimal Stent Evaluation) ввійшло 120 хворих як зі стабільною, так і нестабільною стенокардією. Проводилася імплантація стентів у сегменти коронарних артерій, що мають поодинокі ураження довжиною до 15 мм. Діаметр уражених сегментів становив 2,85±0,52 мм. Частота розвитку рестенозів за 6-місячний період спостереження склала 21%; річна виживаність хворих при відсутності значних кардіальних ускладнень — 75%. Дослідження результатів імплантації стентів BeStent триває в 3 початих дослідженнях: BESMART (BEstent in SMall ARTeries; Франція; 380 хворих); SISA (Stanting in Small Arteries; Європа, Азія, Канада; 350 хворих); RAPS (Radial Artery Patency Study; Іспанія; 440 хворих). У всіх цих дослідженнях проводиться порівняння результатів ПКВ та імплантації BeStent у судини малого діаметра. У всіх 3 дослідженнях проводиться спостереження клінічного стану хворих, що доповнюється ангіографічним контролем. У США проводиться дослідження, в якому порівнюються результати імплантації стентів Palmaz — Schatz і BeStent.

Стент BX Velocity (Cordis, A Johnson & Johnson Company, Warren, NJ, USA)

Стенти BX виготовляють із нержавіючої сталі. Конструкція складається із замкнених гнізд, з'єднаних між собою гнучкими металевими нитками. Така конструкція має достатню гнучкість при збереженні значної жорсткості. Чарункова структура стента забезпечує хороший доступ до бічних гілок, що відходять від стентованого сегмента артерії. Площа, яку займає стент, становить 20% загальної площі стінки стентованого сегмента. Товщина нитки — 0,14 мм; ширина — 0,13 мм. Стенти BX випускають довжиною 8; 13; 18; 23; 28 і 33 мм; діаметром — 2,25; 2,5; 2,75; 3; 3,5; 4; 4,5 і 5 мм.

Стенти BX є балон-розширюваними. Для доставки стентів, що мають діаметр від 2,25 до 4,5 см, потрібен провідниковий катетер 6 F; для стента діаметром 5 мм — 7 F. Доставка стентів проводиться як системами rapid exchange (monorail), так і системами over-the-wire.

Балон у системі доставки виготовляють із матеріалу Duralin. Цей матеріал є досить міцним (тиск, при якому може відбутися розрив балона, становить 16 атм.), хоча й піддатливим (при тиску близько 15 атм. діаметр балона може збільшитися на ¼ від заданого).

Система доставки має високу поздовжню гнучкість. Добре утримує балон при проведенні його до мети, а також легко проходить повторно через стентовані сегменти артерій.

У лютому 1997 р. завершилися експериментальні випробування стента BX. Досвіди показали, що стент BX, порівняно зі стентом Palmaz — Schatz, набагато рідше ушкоджує судинну стінку (0,05±0,15 проти 0,44±0,44; $p<0,01$) і викликає меншу гіперплазію неоінтими (1,09±0,25 мм² для стентів BX порівняно з 2,92±2,26 мм² для стентів Palmaz — Schatz). Імплантація першої генерації стентів BX виконана в клініці Мілана в травні 1997 р. Після деякої доробки створена друга генерація стентів BX (BX Velocity), імплантація яких з січня 1999 р. проводиться в клініках Мілана і Тулузи. Хоча результати клінічних випробувань стентів BX Velocity до цього часу не опубліковані, високі потеціальні можливості (низький профіль, висока поздовжня гнучкість при значній жорсткості) свідчать про те, що у цих стентів є певне майбутнє.

Стент Coroflex (Braun Melsungen AG, Berlin, Germany)

Стент Coroflex (рис. 1.42) — балон-розширюваний, його вирізають зі сталевої трубки (нержавіюча сталь 316 L) лазерним променем з наступним електрополіруванням. Стент складається з великої кількості синусоїдальних кілець, з'єднаних містками в середніх точках (рис. 1.43); така конструкція надає стенту виняткову гнучкість.

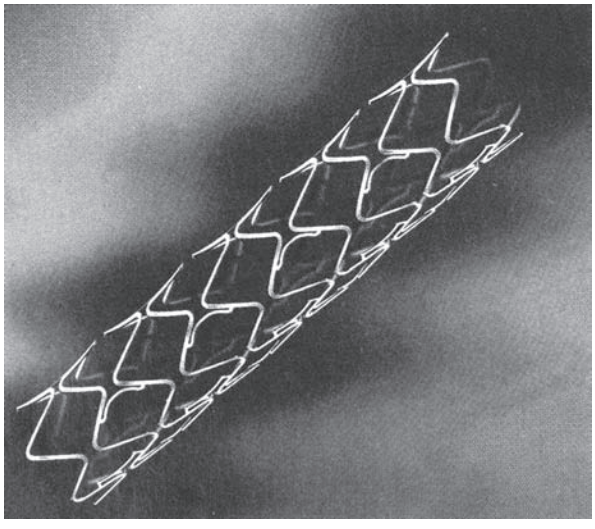


Рис. 1.42. *Стент Coroflex*

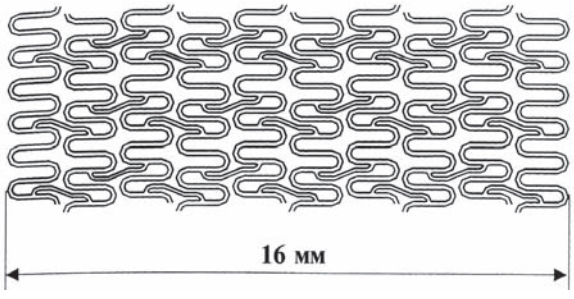


Рис. 1.43. *Зображення стента Coroflex з використанням скануючого електронного мікроскопа з різним збільшенням*

Імплантований стент Coroflex займає 12% внутрішньої поверхні стентованого сегмента. Товщина металевої смужки становить 0,09 мм. Профіль стента, монтованого на балоні, — 0,97 мм. Діаметр стентів Coroflex, що випускаються, — 2,5; 3; 3,5 і 4,0 мм; довжина — 8; 13; 16 і 25 мм. При розширенні довжина стента зменшується на 1–3%. Імплантований стент витримує стретчингову силу до 0,6 атм.

Система доставки складається з балона-катетера Larus, на якому монтується стент. Балон-катетер належить до типу monorail, виготовлений з високоміцного матеріалу Pamax, який при роздуванні здатний витримати тиск до 12 атм. при імплантації стентів діаметром 4 мм і 15 атм. при імплантації 2,5–3,5-міліметрових стентів. Рекомендований тиск у балоні при імплантації стента Coroflex — 8–12 атм. Проксимальний і дистальний відділи балона мають рентгенконтрастні мітки. Провідниковий просвіт у балоні-катетері діаметром 0,36 мм. Для імплантації стентів Coroflex потрібні провід-

никові катетери розміром 6 F. Поздовжня гнучкість системи доставки, як і стента Coroflex, дуже висока. Клінічні випробування стента почалися в 1998 р. — у Європі проведене дослідження безпеки стента; у 1999 р. відкрито міжнародний реєстр. З 1999 р. формується проспективне багатоцентрове дослідження безпосередніх і віддалених результатів імплантації стентів Coroflex.

Стент Coronary R-Stent (New Medical Technologies, Inc., Ft Coroflex Lauderdale, FL, USA)

Coronary R-Stent виготовляють зі сталевої трубки (нержавіюча сталь 316 L). Являє собою конфігурацію подвійної спіралі і складається з п'яти зон: двох кінцевих, двох перехідних і однієї центральної (рис. 1.44). Кінцеві зони складаються з подвійної випрямленої решітки, мають слабку гнучкість, проте наявність випрямлених країв дає можливість операторові встановити стент так, що він не буде захоплювати здорову ділянку артерії. Перехідні зони забезпечують плавний перехід від твердих кінцевих зон до дуже гнучкої центральної зони. Остання складається з подвійної спіральної решітки, що забезпечує стенту достатню рухливість і жорсткість. Розмір гнізд розширеного стента не менше 4,5 мм, що забезпечує хороший доступ до бічних гілок у стентованому сегменті артерії.

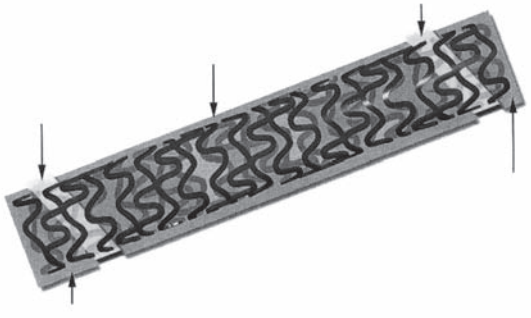


Рис. 1.44. *Схема будови стента R-Stent (пояснення в тексті)*

Імплантований стент займає 18% поверхні стентованого сегмента артерії. Ширина металевої полоски — 0,1 мм; товщина — 0,12 мм (у стентів діаметром >3 мм товщина смужки становить 0,13 мм). R-Stent випускають як змонтованим на балоні, так і поза системою доставки. Діаметр стентів — від 2,5 до 3 мм (стенти цих діаметрів мають довжину 9; 16; 25 і 35 мм) і від 3 до 4 мм (довжина цих стентів — 9; 18; 28 і 38 мм). При розширенні стенти діаметром 2,5–3 мм скорочуються на 5%; діаметром 3–4 мм — на 0–3%. Рекомендований тиск при імплантації стентів діаметром 2,5–3 мм — 10 атм., діаметром 3–4 мм — 7–9 атм. Стент витримує радіальну силу на стиснення до 25 psi. Профіль згорнутого балона — від 1,5 до 3 мм.

R-Stent належить до балон-розширюваних. Система доставки rapid exchange (monorail) має провідниковий просвіт діаметром 0,36 мм. Для системи доставки потрібен провідниковий катетер із внутрішнім діаметром 5 F. Максимальний тиск, що витримується балоном, становить 16 атм.; номінальний рекомендований тиск для першого роздування балона — 6 атм. Система доставки досить вільно проходить по артеріальному руслу.

У 1997 р. R-Stent пройшов доклінічні випробування; у цьому ж році в Роттердамі виконані перші імплантації у пацієнтів. У дослідженні (квітень — листопад 1998 р.) у 27 хворих (46% — зі стабільною стенокардією; 54% — з нестабільною стенокардією) проведені спроби імплантації 33 R-Stents. 80% хворих до стентування перенесли або гострий ІМ, або хірургічне втручання (шунтувальну операцію або ПКВ) з приводу коронарного атеросклерозу. Більшість атеросклеротичних уражень являли собою або оклюзії, або стенози зі складною анатомією. Імплантація стента проведена успішно в 32 випадках з 33 спроб (у 26 із 27 хворих). У ранній післяопераційний період гострих тромботичних ускладнень не було. У всіх успішно прооперованих хворих кровотік у стентованому сегменті відповідав TIMI 3 (Thrombolysis in Myocardial Infarction). За 30-денний період спостереження випадків смерті, ІМ, підгострого тромбозу, повторних ендоваскулярних втручань і шунтувальних операцій не було.

Стент InFlow Flex (InFlow Dynamics AG, Munich, Germany)

Стент InFlow Flex виготовляють зі сталевої трубки (нержавіюча сталь 316 L). Для створення більш гладкої зовнішньої поверхні стенти останнім часом покривають шаром золота товщиною 5 мкм, що також робить стент InFlow Flex висококонтрастним. Конфігурація стента — множинні ланки, що мають вид синусоїдальних кілець. Зона, яку займає імплантований стент, становить залежно від діаметра стента від 10 до 20% (залежність між діаметром стента та зоною, яку він займає, обернено пропорційна; стент діаметром 3,0 мм займає 14% поверхні стентованої судини). Товщина дроту — 0,075 мм. Ступінь скорочення стента — від 1% (при діаметрі 2,5 мм) до 17% (при діаметрі 5,0 мм); при діаметрі стента 3 мм ступінь скорочення становить 4%. Стенти InFlow Flex ви-

пускають діаметром від 2,5 до 5 мм; довжиною — 8; 12; 16; 20; 24 мм.

Балон-розширювані стенти InFlow Flex випускають без системи доставки. Стент перед його імплантацією в коронарні артерії монтується на балон відповідного розміру.

Перша імплантація стента InFlow Flex у людини виконана на початку 1996 р. До кінця 1996 р. проведено 4000 імплантацій цього стента, а до середини 1997 р. — >10 тис. стентувань. На сьогодні виконується ряд досліджень, у яких проводиться оцінка результатів стентування стентами InFlow Flex. У цих дослідженнях порівнюються результати стентування звичайним стентом і стентом, що має золоте покриття. Випробовуються також стенти InFlow Flex, що мають біодеградуюче покриття, що вивільняє гірудин.

Стенти InFlow Flex відрізняються високим рівнем успішних спроб імплантації; у більшості випадків процедура завершується успішно навіть у випадку невдалої спроби імплантації стентів іншого типу.

Група коронарних стентів JOSTENT (JOMED AB, Helsingborg, Sweden)

JOSTENT Flex. Стенти JOSTENT Flex (рис. 1.45) розроблені спеціально для імплантації в сегменті артерій, що містять складні стенози. Ці стенти мають хорошу поздовжню гнучкість, властиву дротяним стентам, і високу опірність силі радіального стиснення, яка характерна для трубчастих стентів. Розмір гнізд стента достатньо великий для того, щоб забезпечити вільний доступ до гілок стентованих сегментів артерій.

Рис. 1.45. *Стент JOSTENT на системі, що доставляє*

Стент вирізають променем лазера зі сталевої трубки і полірують. Імплантований стент займає 14–19% поверхні стентованого сегмента артерії. Товщина дроту стента — 0,09 мм. Профіль стента — 1 мм. Ступінь скорочення для стента діаметром 3,5 мм — <3%. Діаметри стентів, що виготовляються, — 2–3,5 мм (конструкції для малих судин) і 3–5 мм (стандартні конструкції).

Балон-розширювані стенти JOSTENT Flex постачаються із системою доставки. Мінімальний внутрішній діаметр провідникового катетера, необхідний для системи доставки, — 6 F. Балон має рентгеноконтрастні маркери в проксимальному та дистальному відділах. Стенти JOSTENT Flex можуть постачатися також без систем доставки.

JOSTENT Plus. Конструкція стентів JOSTENT Plus (рис. 1.46) базується на багаточарунковій основі, що оптимізує опірність цих стентів силі радіального стиснення. Зона кожної ланки навмисно збільшена, що дозволяє розширювати стенти до великих діаметрів (від 3 до 6 мм); можна використовувати стенти JOSTENT Plus у великих сегментах, якими, наприклад, є устя правої і лівої коронарних артерій, а також устя великих епікардіальних гілок. Стент сконструйований таким чином, що при максимальному розширенні його скорочення мінімальне.

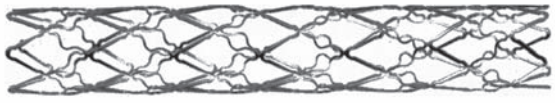


Рис. 1.46. *Стент JOSTENT без системи доставки*

Стент JOSTENT Plus вирізають із цільної сталевої трубки (нержавіюча сталь 316 L). Основні технічні характеристики стента подібні характеристикам стента JOSTENT Plus, за винятком довжини (9; 17; 25 і 33 мм) і максимального діаметра (6 мм) моделей. Є конструкції JOSTENT Plus для стентування здухвинних артерій.

JOSTENT Sidebranch. Стент JOSTENT Sidebranch (рис. 1.47) є першим стентом, розробленим спеціально для доступу до бічних гілок; з цієї причини має великогніздну структуру, яка зводить до мінімуму ризик оклюзії бічних гілок, що відходять від стентованого сегмента артерії. Стент JOSTENT Sidebranch є комбінацією конструкцій стентів JOSTENT Flex і JOSTENT Plus. Проксимальний і дистальний відділи стента JOSTENT Sidebranch мають дизайн Plus, який забезпечує високу радіальну резистентність, у той час як середня порція сконструйована за принципом спіральних ланок (Flex), що дозволяє максимально збільшувати розмір ланок.

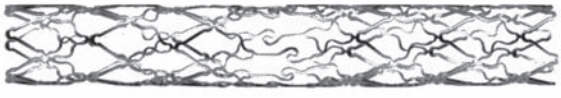


Рис. 1.47. *Стент JOSTENT Sidebranch*

Стент JOSTENT Sidebranch виготовляють таким же способом, як і інші стенти групи JOSTENT. Зона, яку займає імплантований стент, становить 14–19% внутрішньої поверхні стентованого сегмента артерії. Товщина дроту стента — 0,13 мм; профіль стента — 1 мм. Діаметри стентів JOSTENT Sidebranch, що випускаються, — від 3 до 6 мм; довжина — 18 і 26 мм.

JOSTENT Bifurcation. Стент JOSTENT Bifurcation (рис. 1.48) являє собою оригінальну

конструкцію, що дозволяє імплантувати стенти в місця біфуркації коронарних артерій. Як і в попередньому випадку, конструкція JOSTENT Bifurcation являє собою комбінацію конструкцій Flex і Plus. Конструкція дистального відділу JOSTENT Bifurcation заснована на конструкції Plus і має значну жорсткість, яка робить дистальний відділ стента стійким до сили радіального тиску. Проксимальний відділ представляє конструкцію Flex, у якій використовуються спіральні ланки, що дозволяють максимально збільшити доступ до устя судини, що відходить від основного стовбура. Гнізда великих розмірів дозволяють системі доставки другого стента пройти крізь каркас стента, імплантованого в основну судину (рис. 1.49).

Рис. 1.48. *Стент JOSTENT Bifurcation*

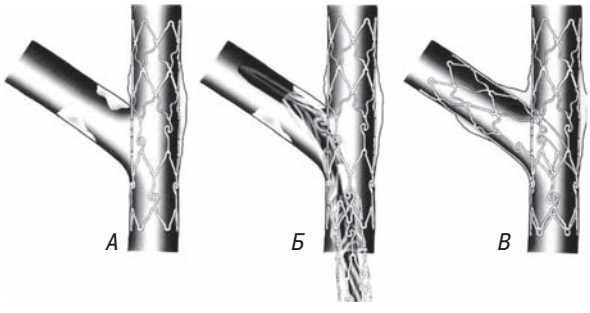


Рис. 1.49. *Схема стентування біфуркаційного ураження за допомогою стента JOSTENT Bifurcation і стента JOSTENT Sidebranch. Стент JOSTENT Sidebranch встановлений у батьківській артерії (А); стент JOSTENT Bifurcation проведений у бічну гілку (Б); другий стент встановлений у дочірній артерії (остаточний результат — В)*

Матеріал і спосіб виготовлення стента JOSTENT Bifurcation такі ж, як і інших стентів групи JOSTENT. Площа імплантованого стента — 14–19% поверхні стентованого сегмента артерії. Товщина дроту стента — 0,13 мм. Профіль стента — 1 мм. Стент має високу поздовжню гнучкість. Ступінь скорочення стента діаметром 3 мм — <3%. Діаметри стентів, що випускаються, — від 3 до 6 мм; довжина — 16 і 28 мм.

JOSTENT Coronary Stent Graft. JOSTENT Coronary Stent Graft (рис. 1.50) являє собою унікальну конструкцію, що з'єднує металевий каркас і тонкий шар матеріалу PTFE, що має здатність розтягуватися, таким чином ця конструкція поєднує властивості коронарного стента й шунта.

Рис. 1.50. *JOSTENT Coronary Stent Graft без системи доставки*

У конструкції JOSTENT Coronary Stent Graft застосований «принцип сендвіча»: надтонкий матеріал, що розтягується, PTFE розміщується між двома стентами, привареними один до одного з обох кінців. Стент має велику поздовжню гнучкість і стійкість до сили радіального стиснення.

JOSTENT Coronary Stent Graft можна з успіхом застосовувати в таких екстремальних ситуаціях, як наявність загрозливої для життя дисекції інтими коронарної артерії, перфорації судини і аневризми артерії.

JOSTENT Coronary Stent Graft виготовляють із нержавіючої сталі 316 L і надтонкої тканини, що розтягується, PTFE. Товщина стінки стента — 0,3 мм; профіль стента — 1,6 мм. Діаметр стентів, що випускаються, — від 2,5 до 5 мм; довжина — 9; 12; 16; 19 і 26 мм. JOSTENT Coronary Stent Graft використовують при лікуванні здухвинних і периферичних артерій.

Є клінічний досвід застосування JOSTENT Coronary Stent Graft (Heuser R., Lopez A., Reifart N., Stoerger H.; Phoenix Heart Center, Phoenix, Arizona, USA; Red Cross Hospital, Frankfurt, Germany). У дослідження, проведене цими авторами, включили 76 хворих, у яких проводили імплантацію 83 стентів у передню міжшлуночкову гілку лівої коронарної артерії (20 випадків), огинаючу гілку лівої коронарної артерії (6 випадків), праву коронарну артерію (26 випадків), венозних шунтів (24 випадки). Показаннями до імплантації JOSTENT Coronary Stent Graft були аневризми (22 випадки), пухкі венозні шунти (15 випадків), тромботичні бляшки (7 випадків), перфорації артерій (4 випадки), атеросклеротичні ураження судин, що вперше виникли (20 випадків), і рестенози (8 випадків, з них 6 — рестенози

в місцях імплантації стентів). Імплантація проведена успішно в 97% випадків (74/76), у тому числі — у всіх 4 випадках перфорацій судин. У середньому до втручання стеноз становив 81,5±15,4%; після — 7,6±18,1%. У 6 хворих цієї групи через 6 міс була виконана контрольна коронарографія. Рестеноз виявлений у 2 хворих: в 1 випадку був дифузним і звужував просвіт артерії на 60%; в іншому — локальним у місці краю стента.

Стент LP Stent (Internetional Tecnologies Europe Ltd., Republic of Ireland)

LP Stent належить до трубчастих стентів третього покоління. Для його виготовлення використовується трубка з нержавіючої сталі і унікальна технологія хімічного травлення металу, при якій метал набуває гладкої поверхні і значної опірності здавлюючій силі. Оригінальна форма каркаса (трапецієподібні гнізда) (рис. 1.51) дозволяє не застосовувати значної сили для розширення стента, що захищає стінку судини від надмірного стиснення. Крім того, LP Stent практично не стає коротшим при розширенні, має мінімальну силу віддачі (зменшення діаметра після розширення стента) і дуже високу опірність силі радіального стиснення.

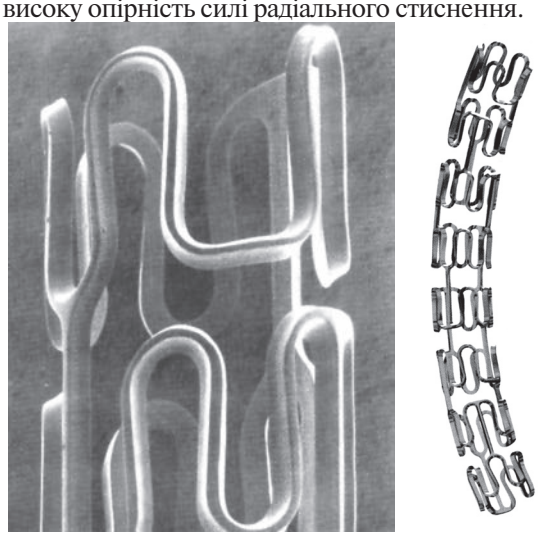


Рис. 1.51. *LP Stent без системи доставки*

LP Stent має діаметри 2,5; 3; 3,5 і 4 мм; довжина стентів — 8; 12; 18 і 24 мм. Профіль LP Stent — 1,2 мм.

Балон-розширюваний LP Stent постачається монтованим на балоні системи доставки, для підведення якої до коронарного русла потрібен провідниковий катетер розміром не менше 6 F. Балон має дистальний і проксимальний рентгеноконтрастні маркери.

Перша імплантація LP Stent людині була виконана в травні 1998 р. У 1999 р. заплановано впровадження LP Stent у країни Європи та Азії. У листопаді 1999 р. у Бельгії почате дослідження результатів лікування коронарного атеросклерозу за допомогою LP Stent, у яке планувалося включити до 200 хворих.

Стент Nexus (Occam International BV, Eindhoven, The Netherlands)

Стент Nexus (рис. 1.52) — трубчастий балон-розширюваний, виготовляється з високоякісної нержавіючої сталі. Стент має множинні гнізда, що з'єднуються між собою за допомогою V-подібних з'єднань. У стенті поєднуються хороша поздовжня гнучкість і виражена опірність радіальній силі. Імплантований стент діаметром 3,5 мм займає 11,7% поверхні стентованого сегмента артерії. Ширина металевої смужки стента становить 0,105 мм; товщина — 0,12 мм, профіль стента — 0,9–1,0 мм. Укорочення стента діаметром 3 мм при його розширенні становить 2,6%. Діаметр стентів, які виготовляються, — 2,5; 3; 3,5 і 4 мм; довжина — 8; 12; 18; 23 і 28 мм.

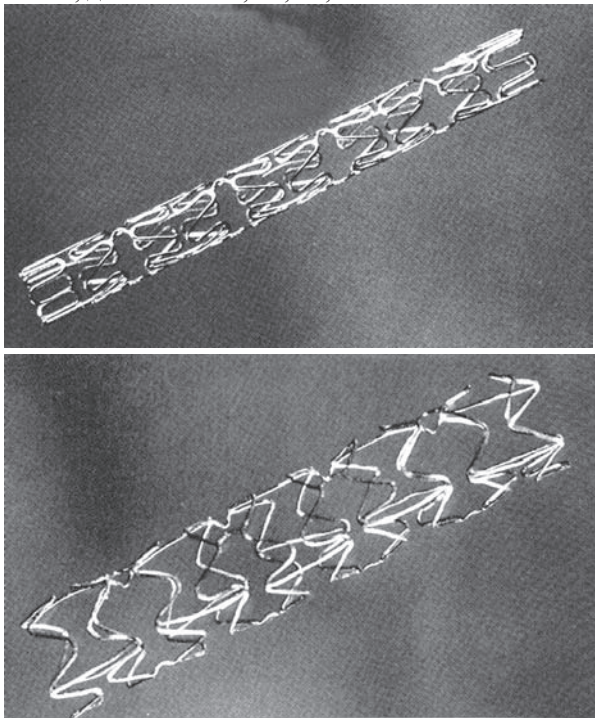


Рис. 1.52. *Розширений та нерозширений стент Nexus без системи доставки. Тубулярний дизайн стента з V-подібними гніздами забезпечує стенту високу радіальну пружність*

Стенти Nexus постачаються як у вигляді заздалегідь змонтованих на балоні систем доставки, так і без систем, а також у «вільному» вигляді. Система доставки належить до типу monorail. До неї входить балон, що витримує тиск до 14 атм. і роздувається до заданих діаметрів (2,5; 3; 3,5 і

4 мм). На проксимальному та дистальному відділах балона є рентгеноконтрастні маркери.

Перші стенти Nexus виготовлені в 1998 р.; у цьому ж році виконана перша імплантація стента в клініці. З 1999 р. стент застосовується в клініках Європи. На сьогодні плануються дослідження, у яких буде проводитися оцінка результатів імплантації стентів Nexus.

Стент Sorin Carbostent (Sorin Biomedica S.p.A., Saluggia (VC), Italy)

Стент Sorin Carbostent (рис. 1.53) є балонрозширюваним трубчастим стентом нового покоління, який виготовляють з нержавіючої сталі 316 LVM, вкритої тонким шаром (0,3–0,5 мкм) оригінального матеріалу Carbofilm. Стент складається з гнізд унікальної форми. Sorin Carbostent постачається змонтованим на системі доставки, що належить до типу monorail.

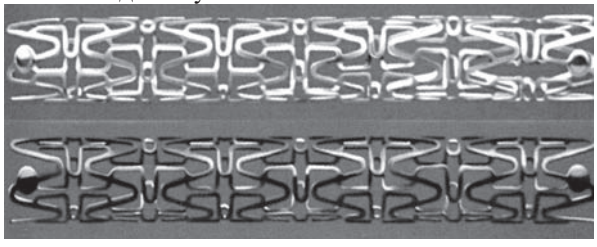


Рис. 1.53. *Sorin Carbostent до (верхній) та після (нижній) покриття Carbofilm*

Гнізда стента Sorin Carbostent складаються із сегментів, які мають викривлення різної форми. Кожний сегмент має різну товщину металу. Така конструкція гнізд сприяє оптимальній механічній відповіді стента на його розширення, згинання й скручування (рис. 1.54). Гнізда з'єднуються в середніх точках найбільш довгих сегментів (рис. 1.55). При такій схемі з'єднання досягаються дві важливі переваги: а) з'єднання між гніздами еластичні, що підвищує поздовжню гнучкість стента; б) при такому з'єднанні укорочення стента при його розширенні зводиться до нуля. Конструкція Sorin Carbostent робить неможливим концентрацію сили на одній ділянці стентованого сегмента; при цьому також відсутня еластична деформація судинної стінки, яка стимулює надмірну проліферацію неоінтими.

Ця конструкція забезпечує оптимальний контакт стента з тканинами судинної стінки. Довжина зразків Sorin Carbostent, що випускаються, — 9; 15 і 25 мм. Існують п'яти- і шестигніздні варіанти Sorin Carbostent; у першому випадку діаметр стента становить 3 і 3,5 мм, у другому — 4 і 4,5 мм. У точках з'єднань на обох краях стента є рентгеноконтрастні платинові маркери, які дозволяють візуалізувати кінцеві точки стента навіть у випадку наповнення судини контрастною речовиною. Зовнішня поверхня стента піддається алмазному шліфуванню до дзеркального стану. Шліфування також закруглює кути металу. Це значно полегшує просування стента в судинному руслі і зводить до мінімуму можливість ушкодження судинної стінки.

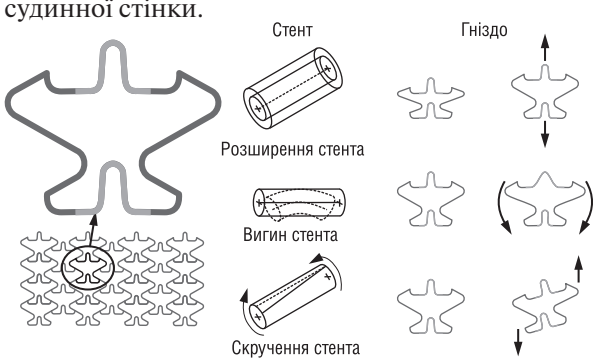


Рис. 1.54. *Будова стента Sorin Carbostent (пояснення в тексті)*

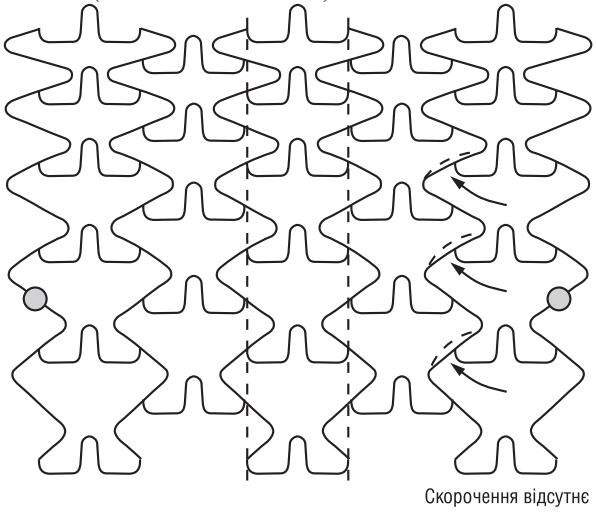


Рис. 1.55. *Структура гнізд Sorin Carbostent (пояснення в тексті)*

Sorin Carbostent покривають тонкою плівкою вуглецю (покриття Carbofilm), що має турбостатичні властивості. Це покриття робить стент тромборезистентним і біосумісним з тканинами судини та кров'ю. У кардіохірургічній практиці вже більш 30 років застосовують клапани з вуглецевим покриттям, що прекрасно зарекомендували себе. Плівкове покриття Carbofilm не впливає на фізичні властивості матеріалу, що покривається. У судинних протезах, покритих Carbofilm, відзначається ослаблення адгезії та активації тромбоцитів, що різко знижує ризик утворення тромбів.

Унаслідок своєї високої поздовжньої гнучкості Carbostent має здатність легко проходити звивисті, кальциновані сегменти, а також стентовані сегменти артерій. Наявність висококонтрастних маркерів, поряд з відсутністю укорочення стента

під час його розширення, дає можливість провести імплантацію стента максимально точно. Ця властивість стента особливо важлива при імплантації Carbostent в устя артерій, у місця біфуркації або поблизу відхождення бічних гілок. Конструкція стента запобігає концентрації сили на одній ділянці стентованого сегмента та еластичній деформації стінки судини, що в свою чергу призводить до зменшення кількості рестенозів. Нарешті, висока гемосумісність і атромбогенність Carbostent суттєво знижують ризик гострих тромботичних ускладнень стентування навіть при наявності атеросклеротичних бляшок з ускладненою морфологічною структурою.

У 1997 р. проведені доклінічні випробування Carbostent. З квітня 1998 по січень 1999 р. у двох італійських клініках проведене відкрите проспективне дослідження, у якому оцінювалися результати імплантації стентів Sorin Carbostent. У дослідження включили 112 пацієнтів, у 55,4% яких відзначали симптоми нестабільної стенокардії. Ураження коронарних артерій (усього — 132), згідно з класифікацією ACC/AHA, належали до уражень середнього ступеня складності. Середня довжина стенозів склала 12,5±7,2 мм; 71,3% стенозів локалізувалися в судинах малого діаметра (<2,9 мм). Імплантація стентів проведена успішно в 100% випадків, що підтверджено коронарографічно. Середній діаметр залишкових стенозів склав 4±7% при вихідному середньому діаметрі 79±12%. У післяопераційний період усі хворі отримували ацетилсаліцилову кислоту і тиклопідин. Значне кардіальне ускладнення (не-*Q*-ІМ) у госпітальний період відзначено в 1 (0,9%) випадку. Протягом 6-місячного спостереження значні кардіальні ускладнення розвинулись у 18% хворих. Частота рестенозів склала 11%.

Стент Terumo (Terumo Corpiration, Tokyo, Japan)

Стент Terumo (рис. 1.56) належить до балонрозширюваних трубчастих стентів. Матеріал, з якого виготовляють стент Terumo, — нержавіюча сталь 316 L. Особливістю цього стента є його одноланкова конструкція у вигляді кристала алмаза з одиничним конектором. Така конструкція забезпечує стент хорошою поздовжньою гнучкістю та високою опірністю силі радіального стиснення стента. Смужка металу в стенті Terumo має дуже низький профіль (0,08 мм), що (разом з особливостями конфігурації балона) зводить до мінімуму ймовірність ушкодження судинної стінки в місці імплантації стента.

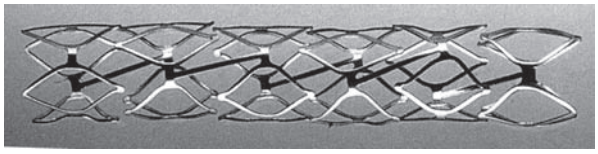


Рис. 1.56. *Стент Terumo без системи доставки*

Стент випускається змонтованим на балоні системи доставки. Проксимально дистально від країв стента є кулеподібні «пробки», що запобігають деформації стента під час його просування по артеріальному руслі. Балон циліндричної форми без звужень по краях. Довжина балона відповідає довжині стента. Така конфігурація балона зводить до мінімуму можливе ушкодження ендотелію судини поза імплантованим стентом.

На сьогодні у країнах Далекого Сходу проводяться та плануються дослідження, які дозволять оцінити результати імплантацій стента Terumo у коронарні артерії.

Стент V-FLEX Plus (Cook Group Inc., Broomfield, CO, USA)

Стент V-FLEX Plus (рис. 1.57) є балонрозширюваним трубчастим стентом, сконструйованим із зигзагоподібних кілець, які скріплені V-подібними і полоскоподібними з'єднаннями, що чергуються, завдяки чому стент має високу гнучкість і твердість. Довжина стента — 8; 12; 16; 20 і 24 мм; діаметр — від 2,5 до 3,8 мм. Площа в стентованому сегменті становить ⩽15%. Профіль стента — <1 мм.

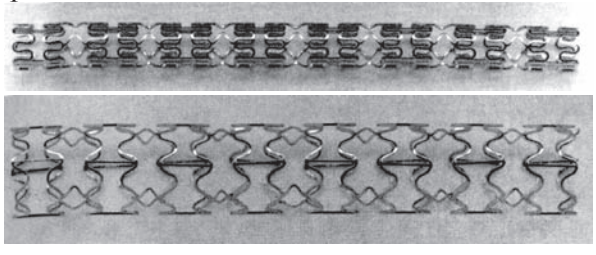


Рис. 1.57. *Стент V-FLEX Plus без системи доставки*

Стент монтується на системі доставки, яка містить балон з поліетилену, що витримує роздування при тиску 12 атм. Рекомендований тиск при першому роздуванні балона — 7 атм. Мінімальний діаметр необхідного провідникового катетера — 6 F.

Конструкція стента V-FLEX Plus розроблена наприкінці 1996 р. У лютому 1997 р. виконані перші імплантації стента у тварин; у цьому ж році проведена перша клінічна імплантація стента.

Автори стента виконали дослідження, що дозволило оцінити результати 33 спроб імплантації стента V-FLEX Plus. У цьому дослідженні 42% уражень мали тип С за класифікацією ACC/AHA. Усі спроби імплантації стентів V-FLEX Plus були

успішними; у госпітальний період тромботичні та значні кардіальні ускладнення не були відзначені.

De Scheerder і співавтори повідомили про перший досвід імплантації стентів V-FLEX Plus 100 пацієнтам, у яких було 125 уражень коронарних артерій (44% — тип С за класифікацією ACC/AHA). Усі спроби імплантації (134 стента, з яких 35% мали довжину ⩾2 мм) виконані успішно. Серйозні кардіальні ускладнення в період госпіталізації не відзначені. Частота рестенозів за 6-місячний період спостереження склала 18%.

Стенти NIR і NIROYAL (Medinol/Scimed Life Systems, Maple Grove, MN, USA)

Конструкція стента NIR є, на наш погляд, однією із найвдаліших конструкцій серед усіх стентів, які застосовують на сьогодні. Дотепер при створенні стентів використовувався принцип компромісу між двома найважливішими якостями цього інструмента — твердістю та гнучкістю. Деякі стенти (наприклад дротяні) мають велику гнучкість за рахунок твердості; інші (ранні трубчасті) — при значній твердості не мають достатньої гнучкості. Автори стента NIR справедливо відзначили, що ці дві якості, що суперечать одна одній, необхідні стенту не одночасно, а на двох різних етапах втручання. Гнучкість необхідна для підведення стента до місця ураження судини (тобто до розширення стента), а твердість потрібна вже після імплантації для створення опору силі радіального стиснення з боку стінки судини. Стент NIR сконструйований таким чином, що проходячи в стисненому стані вигнутий сегмент артерії, його гнізда, розміщені за великою кривизною судини, подовжуються (рис. 1.58*А*), а ті гнізда, які розміщені за малою кривизною, навпаки, вкорочуються (рис. 1.58*Б*). Після розширення стента за допомогою балона і його імплантації в судинну стінку гнізда набувають форми кристалічних ґрат алмаза (рис. 1.59), що надає конструкції надзвичайну твердість.

Стенти NIR мають хороші загальні характеристики. Їх виготовляють із нержавіючої сталі. Після імплантації займають 11–18% площі внутрішньої поверхні стентованого сегмента. Товщина дроту — 0,1 мм. Профіль стента в стисненому стані — <1 мм. Діаметри, що випускаються, — від 2 до 5 мм; довжина — 9; 16; 25 і 32 мм. Балонна система доставки стента потребує застосування провідникового катетера із внутрішнім діаметром 6 F. Балон має проксимальну і дистальну рентгеноконтрастні мітки.

Стенти NIROYAL від стентів NIR відрізняються наявністю золотого покриття, що значно поліпшує їх візуалізацію. За конструкцією та іншим характеристикам ці стенти не мають відмінностей.

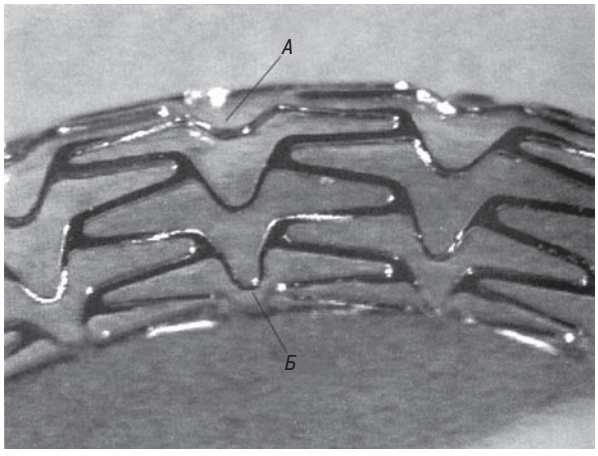


Рис. 1.58. *Стент NIR на балоні-катетері до розправлення (пояснення в тексті)*

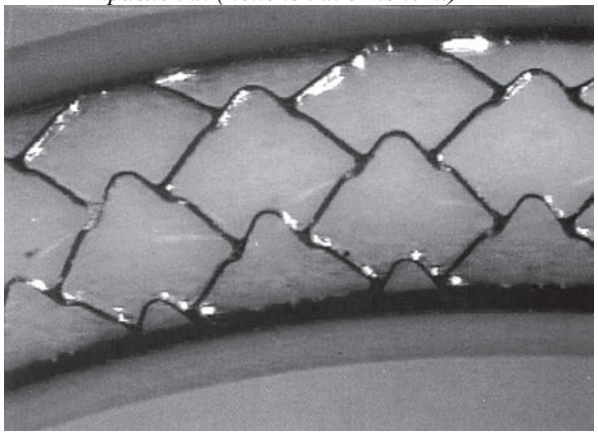


Рис. 1.59. *Стент NIR після розправлення (пояснення в тексті)*

Так як стенти NIR і NIROYAL сконструйовані зовсім недавно, офіційних даних про результати їх клінічного застосування на сьогодні немає.

Елютинг-стенти

Елютинг-стенти перебувають у центрі уваги інтервенційних кардіологів з того часу, як у вересні 2001 р. на Конгресі Європейського кардіологічного товариства повідомлені результати дослідження RAVEL. З того часу досліджені можливості великої кількості препаратів, що вивільняються з різних стентових платформ як за допомогою полімерної основи, так і без такої. У великій кількості досліджень проводили оцінку ефекту різних антипроліферативних і протизапальних субстанцій, таких як сіролімус, паклітаксел, такролімус, еверолімус та інших препаратів, таких як дексаметазон, естрадіол, батимастат, дактиноміцин, метотрексат, інгібітори тирозинкінази, вінкристин, циклоспорин і C-myc antisense-technology (Resten-ng, AVI-4126). У якості препаратів, що вивільняються зі стентів, були також запропоновані статини, абциксимаб

і трапідил. Внутрішньокоронарна імплантація за допомогою елютинг-стентів деяких антипроліферативних і протизапальних препаратів була припинена, незважаючи на сприятливі попередні експериментальні та клінічні результати, у зв'язку з тим, що клінічні дослідження виявили їх шкідливу дію (наприклад дактиноміцин у дослідженні ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS)) або недостатню ефективність (наприклад дексаметазон у дослідженні STRIDE (Study of Antirestenosis With the Biodivysio Dexamethasone-Eluting Stent); навіть високі дози дексаметазону, загруженого на стент, не приводили до істотного зниження проліферації). Результати цих досліджень показують, що препарати антипроліферативної групи неоднорідно демонструють притаманні їм властивості відносно запобігання рестенозів.

Первинні кінцеві точки рандомізованих досліджень елютинг-стентів були як ангіографічними (більш пізнє зменшення просвіту), так і клінічними (повторна реваскуляризація в стентованій судині). Для пацієнтів більш важливі клінічні прояви, ніж ангіографічні параметри. Оскільки значимість рандомізованих досліджень залежить від обраних кінцевих точок, дослідники зосередили свою увагу на рандомізованих дослідженнях, присвячених імплантації елютинг-стентів, що вивчали клінічні кінцеві точки. На сьогодні опубліковані результати тільки 4 рандомізованих досліджень, що оцінювали клінічні кінцеві точки і які мають адекватний інтервал спостереження. Паклітаксел, що не має полімерної основи, не досягав клінічної первинної кінцевої точки, на противагу позитивним ангіографічним результатам, продемонстрованим у дослідженні DELIVER-I (Drug Eluting coronary stent systems In the treatment of patients with de novo native coronary lesions). На противагу цьому, вивільнюючись із полімерної основи, паклітаксел значно поліпшив клінічні результати, як це показали дослідження TAXUS-IV і TAXUS-VI. Таким чином, не всі елютинг-стенти з паклітакселом є рівноцінними. Клінічне тестування сіролімусу проводили тільки зі стентами, що мали полімерну основу (дослідження SIRIUS). Хоча мрія — «жодного рестенозу» поки не реалізована, елютинг-стенти привели нас до поодиноких рестенозів за 9-місячний період спостереження. У реальному житті (реєстр RESEARCH) ризик повторної реваскуляризації за клінічними показниками при імплантації сіролімус-елютинг-стентів становить 3,7%. За даними реєстру Swiss рівень виживаності без значних несприятливих кардіальних подій протягом 6–9 міс спостереження склав 95,6%. При імплантації сіролімус-елютинг-стентів у передню міжшлуночкову гілку отримані показники, ідентичні тим, які були при реваскуляризації однієї судини із застосуванням шунтування. Перші результати проспективного рандомізованного порівняння стентів Cypher і Taxus (дослідження TAXi) показало, що високі рівні успіху, що досягаються при імплантації обох стентів, які отримані у раніше проведених рандомізованих дослідженнях, можуть бути перенесені у повсякденну клінічну практику. Результати цього малого дослідження, у яке включили 202 пацієнти, не продемонстрували ніяких переваг одного стента над іншим.

АНАТОМІЯ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ. КОМПЛЕКСНИЙ АНАЛІЗ КОРОНАРОГРАМ

Серце людини кровопостачається лівою і правою коронарними артеріями, які відходять від висхідного відділу дуги аорти в лівому і правому коронарних синусах (рис. 1.60–1.62). Найбільш достовірним методом прижиттєвої візуалізації коронарних артерій на сьогодні є коронарографія. Аналіз атеросклеротичних уражень, виявлених на коронарограмах, визначає тактику лікування хворих з коронарним атеросклерозом. Для одержання найбільш повноцінної інформації необхідно мати знання про анатомічну і коронарографічну анатомію коронарних артерій, а також володіти методами комплексного коронарографічного аналізу.

НОРМАЛЬНА І КОРОНАРОГРАФІЧНА АНАТОМІЯ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ. КОРОНАРОГРАФІЧНІ ПРОЕКЦІЇ

Кровопостачання серця людини здійснюється трьома практично рівноцінними судинами. Такими є передня міжшлуночкова, огинаюча гілка лівої коронарної артерії, що утворюються при перекалібровці стовбура лівої коронарної артерії, а також права коронарна артерія.

Ліва коронарна артерія

Устя лівої коронарної артерії відкривається в стінці висхідної аорти у верхній частині лівого коронарного синуса, трохи вперед, у просторі між ЛА й вушком лівого передсердя. Стовбур лівої коронарної артерії (сегмент лівої коронарної артерії від устя до місця її розподілу на передню міжшлуночкову гілку, огинаючу гілку лівої коронарної артерії) може мати різну довжину. Може закінчуватися трифуркацією, що включає, крім передньої міжшлуночкової гілки та огинаючої гілки, діагональну

гілку, що ділить кут між передньою міжшлуночковою гілкою і огинаючою гілкою лівої коронарної артерії. Як правило, від стовбура лівої коронарної артерії не відходять додаткові гілки. Устя й проксимальний сегмент лівої коронарної артерії краще визначаються в проекції «павук». У цій же проекції добре візуалізується відходження огинаючої гілки лівої коронарної артерії від основної магістралі. Ці особливості проекції можна використовувати при визначенні кута відхождення огинаючої гілки лівої коронарної артерії при установці стентів (чим гостріший кут відходження, тим складніше доставляти трубчасті стенти в уражений сегмент огинаючої гілки лівої коронарної артерії).

Передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії

Передня міжшлуночкова гілка є продовженням стовбура лівої коронарної артерії, відходячи від нього вперед і вниз і розташовуючись у передній міжшлуночковій борозні. У більшості пацієнтів ця гілка продовжується до верхівки і бере участь у кровопостачанні її переднього відділу. Іноді передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії розміщується інтраміокардіально і тоді під час систоли можна спостерігати переривчастий перебіг контрасту внаслідок стиснення цієї артерії м'язовими містками. Проксимальний відділ передньої міжшлуночкової гілки найкраще визначається в лівій передній косій проекції (LAO) (від 30 до 60°) із краніальною ангуляцією 20–30°. Середня й дистальна частини передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії краще видно в лівій передній косій проекції або правій передній косій проекції (RAO) (від 30 до 60°) без сагітальної ангуляції. Для того щоб уникнути накладання діагональних гілок у середньому відділі передньої міжшлуночкової гілки, можна в правій передній косій проекції використовувати невелику (15–20°) краніальну або каудальну ангуляцію.

Септальні та діагональні гілки

Септальні гілки відходять від передньої міжшлуночкової гілки під прямим кутом і глибоко проникають у міжшлуночкову перегородку. Кількість септальних гілок може бути різною. Іноді перша септальна гілка має діаметр, достатній для проведення ангіопластики та стентування. Наявність септальних гілок у великій артерії підтверджує, що це передня міжшлуночкова гілка. Часто саме ця ознака є диференціальною в складних випадках при аналізі коронарограм. Септальні гілки, що відходять від передньої міжшлуночкової гілки, кровопостачають ⅔ міжшлуночкової перегородки і формують анастомози із септальними гілками від задньої міжшлуночкової артерії, що відходить або від правої коронарної артерії, або від огинаючої гілки лівої коронарної артерії. Перші септальні гілки найкраще візуалізуються в лівій передній косій проекції 30° з краніальною ангуляцією 30° або в правій передній косій проекції 30° з каудальною ангуляцією 15°. Діагональні гілки (див. рис. 1.60–1.62) відходять від передньої міжшлуночкової гілки під гострим кутом і, розміщуючись під епікардом, підходять до тупого краю серця. Кількість діагональних гілок може бути різною, але зазвичай перші дві гілки досить великі для проведення ангіопластики й стентування. Проксимальний відділ першої діагональної гілки найкраще визначається в лівій передній косій проекції 30–45°. Для того щоб уникнути накладання інших артерій, краще використовувати праву передню косу проекцію 30° з каудальною (15)° або краніальною (30)° ангуляцією.

Огинаюча гілка лівої коронарної артерії

Огинаюча гілка лівої коронарної артерії відходить від стовбура під вушком лівого передсердя. Продовжується ліворуч і назад в лівій частині коронарної борозни. Після відходження кількох задніх лівошлуночкових гілок, що опускаються до тупого краю серця паралельно діагональним гілкам, які відходять від передньої міжшлуночкової гілки, огинаюча гілка лівої коронарної артерії «віддає» гілку тупого краю серця, яка проходить уздовж нього. Подальше продовження огинаючої гілки лівої коронарної артерії значно варіює. У людей з анатомічним переважанням огинаючої гілки лівої коронарної артерії, вона продовжується вираженою задньою міжшлуночковою гілкою. У більшості ж випадків огинаюча гілка закінчується малими термінальними задніми лівошлуночковими гілками й не переходить у задню міжшлуночкову борозну. Проксимальний відділ огинаючої гілки лівої коронарної артерії найкраще візуалізується в правій передній косій проекції 30° з каудальною ангуляцією 15°, у цій же проекції добре видно гілку тупого краю.

Права коронарна артерія

Від правого коронарного синуса відходять 5–6 дрібних артерій, що живлять передню поверхню правого й лівого передсердь. Устя правої коронарної артерії відкривається в передній стінці висхідної частини дуги аорти в середній частині правого коронарного синуса й розміщується трохи нижче устя лівої коронарної артерії. Права коронарна артерія продовжується вправо і проходить у правій частині AV-борозни. Пер-

шою гілкою правої коронарної артерії є конусова гілка, що кровопостачає проксимальний легеневий конус і ПШ. Іноді конусова гілка починається окремим устям і при селективній коронарографії права коронарна артерія не визначається. Від правої коронарної артерії вперед відходять 1–3 правошлуночкові гілки, що проходять по діагоналі ПШ, а ззаду — артерія синусного вузла, що проходить в краніальному напрямку до місця впадіння верхньої порожнистої вени. На межі середньої та нижньої третини правої коронарної артерії відходить велика гілка гострого краю, яка зазвичай кровопостачає тільки міокард ПШ. У більшості людей права коронарна артерія проходить уздовж діафрагмальної поверхні серця до crux (місце з'єднання правого й лівого передсердя, ПШ і ЛШ). У більшості (90%) випадків від правої коронарної артерії відходить артерія AV-вузла, після чого права коронарна артерія проходить у задній міжшлуночковій борозні у вигляді задньої міжшлуночкової гілки. Діаметр цієї артерії значно варіює, однак у більшості хворих

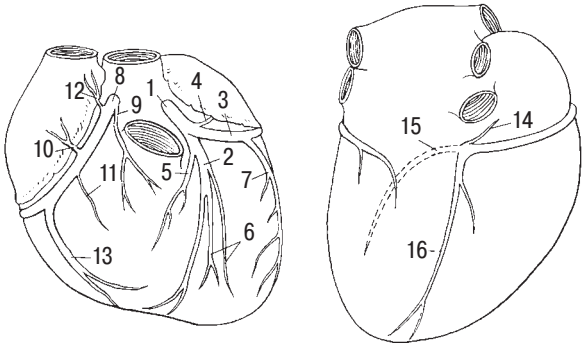


Рис. 1.60. *Топографічна анатомія коронарних артерій серця: 1 — стовбур ЛКА; 2 — ПМШГ ЛКА; 3 — ОГ ЛКА; 4 — гілка лівого передсердя; 5 — перша септальна гілка; 6 — діагональна гілка (ДГ); 7 — гілка тупого кінця; 8 — ПКА; 9 — конусова артерія; 10 — передсердна гілка; 11 — м'язові гілки; 12 — артерія синусного вузла; 13 — гілка гострого кінця; 14 — артерія AV-вузла; 15 — ліва латеральна гілка; 16 — задня міжшлуночкова гілка ПКА*

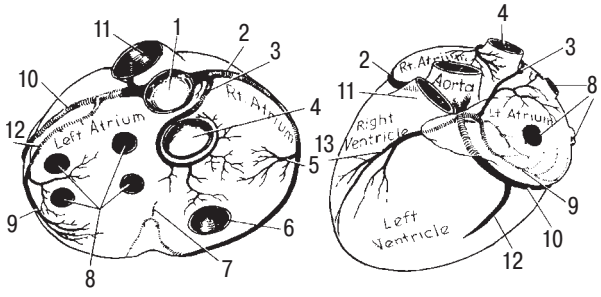


Рис. 1.61. *Топографічна анатомія артерій серця: 1 — аорта; 2 — ПКА; 3 — артерія синусного вузла; 4 — верхня порожниста вена; 5 — передсердна гілка; 6 — нижня порожниста вена; 7 — артерія AV-вузла; 8 — легеневі вени; 9 — гілка лівого передсердя; 10 — ОГ ЛКА; 11 — легенева артерія; 12 — гілка тупого кінця; 13 — ПМШГ ЛКА*

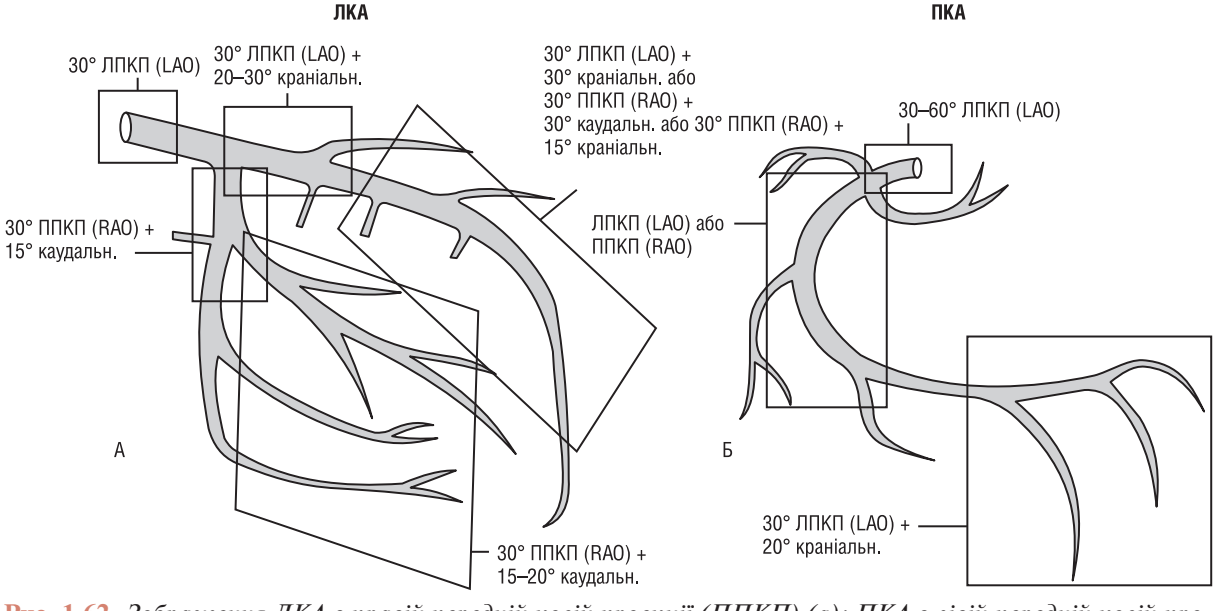


Рис. 1.62. *Зображення ЛКА в правій передній косій проекції (ППКП) (а); ПКА в лівій передній косій проекції (ЛПКП) (б)*

він досить великий для виконання ангіопластики й стентування. Проходячи в задній міжшлуночковій борозні, права коронарна артерія «віддає» септальні гілки, які, відходячи під прямим кутом, кровопостачають нижню третину міжшлуночкової перегородки. Ці гілки можуть забезпечити достатній колатеральний кровотік через септальні артерії в систему лівої коронарної артерії.

Устя й проксимальний відділ правої коронарної артерії найкраще видно в лівій передній косій проекції 45–60°. Середній відділ правої коронарної артерії добре візуалізується як у правій передній косій проекції, так і лівій. Іноді використовують латеральну проекцію для візуалізації середньої третини правої коронарної артерії, яка в ділянці crux і задньої міжшлуночкової борозни визначається в лівій передній косій проекції 30° з краніальною (20–30°) ангуляцією або в правій передній косій проекції 30° з невеликою (15–20°) краніальною ангуляцією.

АНАЛІЗ КОРОНАРОГРАМ ПРИ КОРОНАРНОМУ АТЕРОСКЛЕРОЗІ

Незважаючи на те що селективну коронарографію в кардіологічній практиці застосовують уже понад 30 років, методи аналізу коронарограм продовжують розвиватися та удосконалюватися. Цей процес нерозривно пов'язаний із впровадженням принципово нових способів лікування хворих з коронарним атеросклерозом. Прижиттєва візуалізація коронарного русла дозволила в першу чергу вірогідно констатувати сам факт атеросклеротичного ураження коронарних артерій і тим самим диференційовано підійти до лікування пацієнтів з різними формами ІХС. З розвитком кардіальної хірургії (впровадження операцій обхідного шунтування коронарних артерій) з'явилася необхідність у більш ретельному аналізі коронарограм: без відомостей про локалізацію атеросклеротичних обструкцій, ступеня ураження артерій і поширеності процесу неможливе виконання шунтувальних операцій. Упровадження й широке поширення інвазивних внутрішньокоронарних методів лікування коронарного атеросклерозу стимулював розвиток нових методів аналізу коронарограм. Так, якщо для проведення шунтувальних операцій відомостей про ступінь, локалізацію й поширеність атеросклеротичного процесу досить, то для виконання внутрішньокоронарних втручань потрібна додаткова інформація. Це зумовлено тим, що точкою прикладання внутрішньокоронарних втручань є не вся уражена коронарна судина, а безпосередньо той морфологічний субстрат, який викликав критичне зменшення просвіту артерії. Після впровадження методу ПКВ цю операцію виконували у хворих тільки з хронічною клінічною формою коронарного атеросклерозу і тільки у випадках, коли при коронарографії у них було виявлено поодиноке атеросклеротичне ураження коронарної артерії у вигляді концентричного дискретного стенозу, що звужував просвіт артерії на 50–95%. Зараз цю операцію виконують як при хронічній, так і при гострій формах коронарної хвороби; як при односудинному, так і при дво-, трьосудинному ураженні коронарного русла; як при стенозах, так і при оклюзіях коронарних артерій. Не дивно, що при цьому збільшилася кількість безуспішних спроб і ускладнень ПКВ.

Аналізуючи первинні (виконані до ПКВ) коронарограми хворих, у яких після проведення ангіопластики виникли ускладнення, дослідники звернули увагу на те, що атеросклеротичні бляшки, що були піддані дилатації, мають нетипову коронарографічну конфігурацію. Цей факт дозволив припустити, що «неправильна» конфігурація стенозів виявлена на коронарограмах, відображає морфологічні зміни, що відбуваються у цих бляшках, а саме — процеси їх руйнування і внутрішньопросвітного тромбоутворення. Дослідження Levin і Fallon, у якому проведене порівняння даних посмертного коронарографічного і патоморфологічного дослідження коронарних артерій тих самих хворих, що померли від ускладнень коронарного атеросклерозу, підтвердили правильність цих припущень. Це дослідження, а також ряд інших поклали початок впровадження методу якісного аналізу коронарограм. Цей метод, на сьогодні удосконалений, дозволяє з високим ступенем вірогідності визначити прижиттєвий морфологічний стан атеросклеротичних обструкцій коронарних артерій хворих з коронарним атеросклерозом. Прижиттєва інформація про морфологічний стан атеросклеротичних уражень важлива як для прогнозу перебігу коронарного атеросклерозу (відомо, що деструкція атеросклеротичних бляшок є основною умовою переходу хронічної форми коронарного атеросклерозу в гострі — нестабільну стенокардію та ІМ), так і для визначення показань до ПКВ і прогнозування можливих ускладнень цієї операції.

Таким чином, для того щоб вибрати правильну тактику лікування хворих з коронарним атеросклерозом і визначити показання до того чи іншого виду оперативного втручання, необхідно використовувати кілька методик аналізу коронарограм. По-перше, слід встановити загальні коронарографічні характеристики атеросклеротичного ураження коронарних артерій (кількість атеросклеротичних обструкцій і їх посегментну локалізацію в ко-

ронарному руслі). По-друге, провести кількісний коронарографічний аналіз кожної з обструкцій (визначити ступінь звуження просвіту й довжину обструкції). По-третє, проаналізувати якісні коронарографічні характеристики обструкцій (визначити ознаки руйнування атеросклеротичних бляшок і внутрішньопросвітного тромбоутворення, а також вираженість цих процесів). Крім того, на результати інтервенційних процедур впливають деякі анатомічні особливості локалізації обструкцій (розміщення обструкції в місці значного вигину артерії, дистальніше кількох вигинів, у місці біфуркації артерії і т.п.). Ці особливості також необхідно враховувати при визначенні показань до операцій.

Аналіз загальних і кількісних коронарографічних характеристик

При оцінці коронарограм слід проводити аналіз загальних і кількісних коронарографічних характеристик атеросклеротичного ураження коронарних артерій у повному обсязі. Аналізуючи загальні коронарографічні характеристики ураження коронарного русла, необхідно визначити кількість уражених коронарних артерій, кількість ушкоджень у кожній артерії, посегментну локалізацію обструкцій в епікардіальних судинах, наявність уражень в артеріях другого й третього порядку, стан дистального русла.

При виборі тактики лікування хворих з коронарним атеросклерозом дуже важлива правильна оцінка загальних коронарографічних характеристик. Так, наявність багатосудинного дифузійного ураження є, як правило, показанням до проведення шунтувальної операції (хоча необхідно відзначити, що останнім часом при багатосудинному ураженні все частіше проводять ендоваскулярні втручання); наявність же уражень у дистальних (з діаметром просвіту <1 мм) відділах артерій зазвичай є протипоказанням до їх шунтування. При звуженні стовбура лівої коронарної артерії показана як операція обхідного шунтування, так і стентування. Як уже зазначено, наявність поодинокого дискретного ураження в коронарному руслі є показанням до проведення ПКВ або інтракоронарного стентування; виконання шунтувальних операцій у цих випадках недоцільне.

Кількісний аналіз коронарограм, як і аналіз загальних коронарографічних характеристик коронарного атеросклерозу, є одним з перших методів коронарографічного аналізу, що застосовується в кардіології. Такими критеріями є ступінь звуження просвіту коронарної артерії внаслідок кожної атеросклеротичної обструкції і довжина атеросклеротичної обструкції. Ступінь звуження просвіту визначається відношенням ширини максимального звуження просвіту в зоні ураження до ширини просвіту неураженої ділянки артерії, розміщеної дистально безпосередньо біля обструкції, і виражається у відсотках (рис. 1.63). Існує кілька класифікацій ступеня стенозування коронарних артерій. Найпоширенішою з них є класифікація Conti і співавторів (1977).

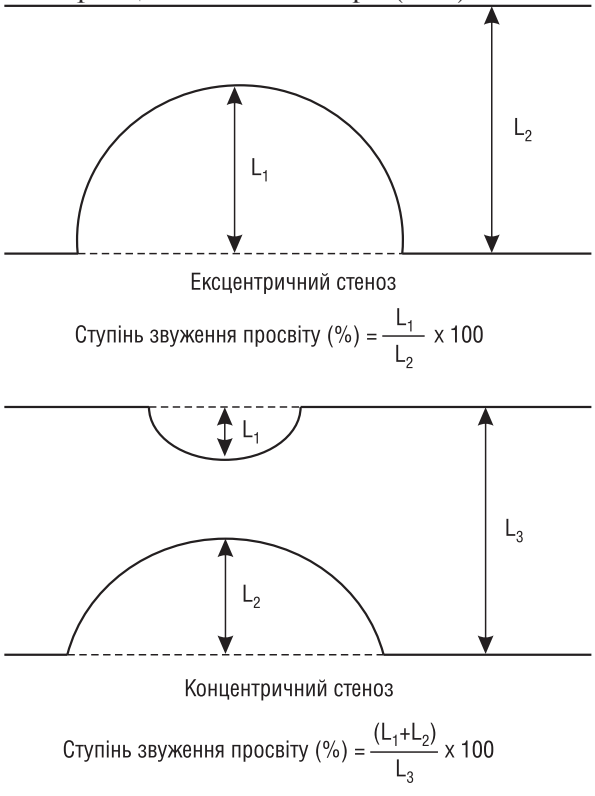


Рис. 1.63. *Визначення ступеня звуження просвіту артерії*

Довжина уражень визначається відстанню між проксимальною й дистальною точками видимої на коронарограмі зміни просвіту артерії й виражається в міліметрах. Для визначення справжнього ступеня звуження просвіту так само, як і справжньої довжини стенозу, необхідно враховувати погрішність ангіографічної і проекційної апаратури. Для цього в якості константної величини використовується співвідношення між дійсною шириною дистальної частини коронарографічного катетера і шириною цього катетера, видимого на коронарограмі. Як було встановлено в дослідженнях, у тому числі проведених у Національному науковому центрі «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска», результати коронарної ангіопластики суттєво залежать від довжини стенозу: при довжині стенозів ⩾2 см підвищується ймовірність їх неповної дилатації.

Сучасна ангіографічна апаратура оснащена пристосуваннями, які дозволяють проводити комп'ютерну обробку коронарографічних даних, що значною мірою спрощує аналіз кількісних корона-

рографічних характеристик атеросклеротичних уражень коронарних артерій. Проте на підставі даних кількісного аналізу коронарограм не можна прогнозувати розвиток гострих коронарних ішемічних синдромів, тому що відомо, що їх розвиток залежить не від ступеня тяжкості ураження коронарних артерій, а від процесів, що зумовили ускладнений ріст атеросклеротичних бляшок. Процеси руйнування атеросклеротичних бляшок і внутрішньопросвітного тромбоутворення при житті хворих з коронарним атеросклерозом можна визначити на підставі критеріїв якісного аналізу коронарограм.

Аналіз якісних коронарографічних характеристик

Прижиттєва інформація про морфологічний стан атеросклеротичних обструкцій коронарних артерій безсумнівно важлива, оскільки дозволяє прогнозувати клінічний перебіг коронарного атеросклерозу й припустити можливі несприятливі результати внутрішньокоронарних втручань. Проте кардіологи не завжди досить точно інтерпретують якісні коронарографічні характеристики коронарного атеросклерозу. Це дає підставу більш детально описати критерії якісного аналізу коронарограм, які застосовуються в сучасній кардіології.

Уже згадувалося, що дослідження, виконане Levin і Fallon у 1982 р., стало основним у розвитку якісного аналізу коронарограм. Ці автори виконали посмертну коронарографію у 39 хворих з коронарним атеросклерозом, які померли від гострого ІМ або під час проведення шунтувальних операцій. Дані посмертної коронарографії порівнювали з гістологічними зрізами в місцях уражень коронарних артерій. Проведено аналіз 73 стенозів коронарних артерій (від 50 до 99%), виявлених у цих хворих. Гістологічний аналіз зрізів коронарних артерій проводили в точній відповідності з кожною зоною звуження, визначеного на посмертних коронарограмах.

Усі стенози, виявлені на посмертних коронарограмах, автори розподілили на 2 групи: стенози типу I (прості), що мають широку основу і чіткий рівний контур (конфігурація «годинникового скла») без випинань усередину просвіту судини по контуру стенозу, і стенози типу II (складні), що мають нерівний контур у вигляді виразкових ніш і/або внутрішньопросвітних випинань. За результатами гістологічного дослідження атеросклеротичні обструкції розподілили на неускладнені (з інтактною інтимою) і ускладнені (з розривами і виразками інтими, крововиливами в тканину бляшки, внутрішньобляшковими та внутрішньопросвітними тромбами). Ангіографічне і гістологічне дослідження простих стенозів і неускладнених обструкцій збіглося у 88% випадків (31 із 35); складних стенозів і ускладнених обструкцій — у 78% випадків (30 із 38). За даними цього дослідження чутливість методу визначення морфологічного стану атеросклеротичних бляшок на посмертних коронарограмах склала 88%; специфічність — 79%.

Подібне дослідження виконано в Національному науковому центрі «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска». У цьому дослідженні, на відміну від роботи Levin і Fallon, крім співставлення результатів посмертних коронарограм і патоморфологічного дослідження, порівнювали також дані прижиттєвих коронарограм 28 хворих, що померли від ускладнень коронарного атеросклерозу. При цьому особливу увагу звертали на можливість прижиттєвого виявлення коронарографічних ознак руйнування атеросклеротичних бляшок і внутрішньопросвітного тромбоутворення, прижиттєву диференціальну діагностику ознак руйнування і ознак тромбоутворення, визначення коронарографічних ознак інтенсивності кожного із цих процесів. Крім того, аналізували можливість прижиттєвого визначення характеру оклюзії коронарних артерій (диференційована оцінка коронарографічних ознак гострого тромботичного і хронічного атеросклеротичного процесів).

Результати дослідження показали, що аналіз прижиттєвих коронарограм дозволяє з високим ступенем вірогідності (чутливість методу — 92%, специфічність — 83%) визначити ускладнений ріст атеросклеротичних бляшок і морфологічний характер оклюзії, диференціювати ознаки руйнування бляшок і внутрішньопросвітного тромбоутворення, встановити інтенсивність цих процесів.

На підставі даних наведених морфологічних досліджень, а також ряду клінічних досліджень, присвячених застосуванню методу якісного аналізу коронарограм як для прогнозування клінічного перебігу ІМ і нестабільної стенокардії, так і для визначення ймовірності можливих несприятливих результатів коронарної ангіопластики при гострих і хронічних клінічних формах коронарного атеросклерозу, ми пропонуємо наступну схему якісного аналізу коронарограм:

- визначення морфологічного типу стенозу (за класифікацією Ambrose, 1985);
- диференційоване визначення коронарографічних ознак руйнування атеросклеротичних бляшок і внутрішньопросвітного тромбоутворення, а також встановлення вираженості кожного із цих процесів;

• вирахування індексу виразковості (вкриття виразками) атеросклеротичних бляшок (за методикою Wilson);

• визначення коронарографічних ознак морфологічного стану оклюзії (диференціація гострої тромботичної і хронічної атеросклеротичної оклюзії).

За класифікацією Ambrose всі стенози, що визначаються на коронарограмах, поділяються на наступні типи (рис. 1.64):

• концентричні;
• ексцентричні типу I;
• ексцентричні типу II;
• стенози із множинними звуженнями.

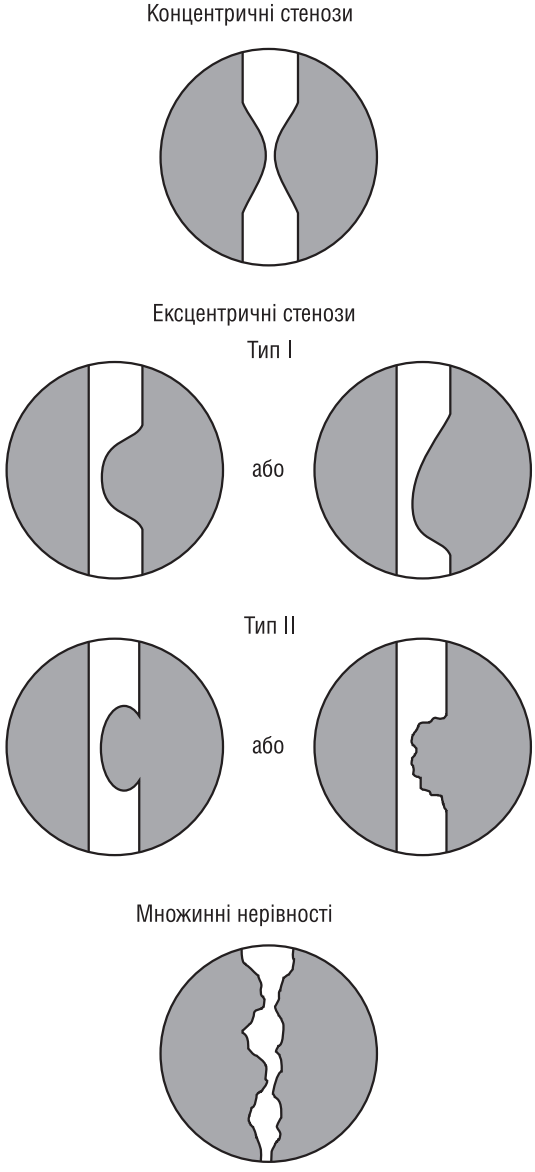


Рис. 1.64. *Морфологічні типи стенозів (за класифікацією Ambrose, 1985)*

Концентричними (рис. 1.65) вважаються ті стенози, при яких просвіт артерії симетрично звужений по контуру обох стінок судини, при цьому концентричність стенозу визначається у всіх коронарографічних проекціях. Ексцентричними вважаються стенози, що звужують просвіт судини по контуру однієї з його стінок, або якщо звуження просвіту по контуру однієї судинної стінки значно перевищує звуження по контуру протилежної. Для ексцентричних стенозів типу I (рис. 1.66, 1.67) характерна наявність широкої основи і чіткого рівного контуру. Ексцентричні стенози типу II характеризуються або нерівністю контуру (при цьому звуження просвіту артерії чергується з деяким його розширенням і наступним повторним звуженням), або вузькою основою і нависаючими над стінкою судини проксимальним і/або дистальним краями. Стенози із множинними звуженнями характеризуються декількома (⩾3) звуженнями в межах одного ураження.

Згідно з цією класифікацією концентричні стенози та ексцентричні стенози типу I є неускладненими (простими) і відображають відсутність деструктивних процесів в атеросклеротичній бляшці; ексцентричні стенози типу II, а також стенози із множинними звуженнями вважаються ускладненими (складними) і відображають або процес руйнування атеросклеротичної бляшки, або більш-менш виражене внутрішньопросвітне тромбоутворення в зоні деструкції. Необхідно відзначити, що стенози із множинними звуженнями на коронарограмах хворих з коронарним атеросклерозом відзначають досить рідко; наявність подібних стенозів, як правило, супроводжується коронарографічними ознаками кальцинозу в зонах цих обструкцій (IV стадія атеросклеротичного процесу).

Класифікація Ambrose дозволяє виявити коронарографічні ознаки деструкції атеросклеротичних бляшок. Однак, щоб прогнозувати ускладнений перебіг коронарного атеросклерозу й особливо ризик розвитку можливих ускладнень коронарної ангіопластики, необхідно вірогідно визначити вираженість внутрішньопросвітного тромбоутворення в зонах атеросклеротичної обструкції. У дослідженні Cowley і співавторів проведена спроба систематизувати коронарографічні ознаки тромбоутворення. У клініко-морфологічному дослідженні, виконаному в Національному науковому центрі «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска», встановлено, що кожному етапу ускладненого перебігу коронарного атеросклерозу відповідає певна ангіографічна

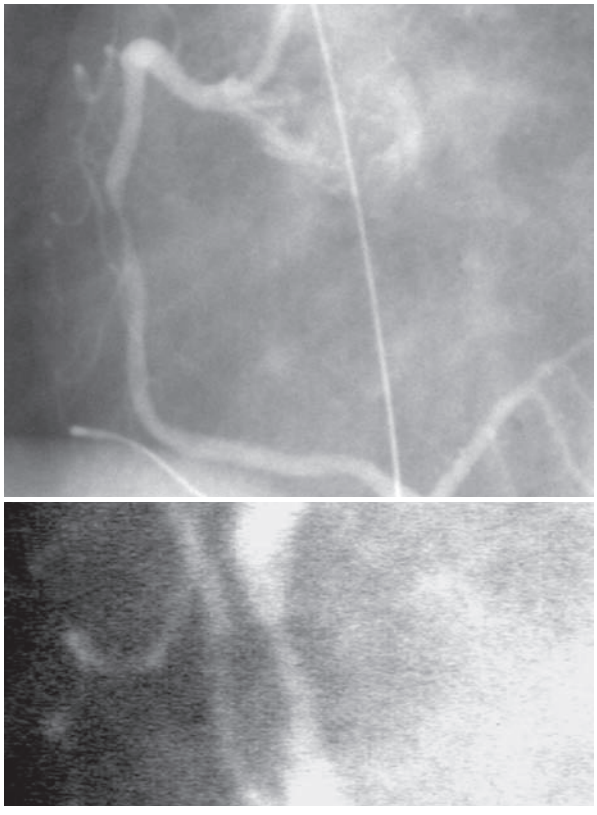


Рис. 1.65. *Коронарограма хворого В.: концентричний стеноз*

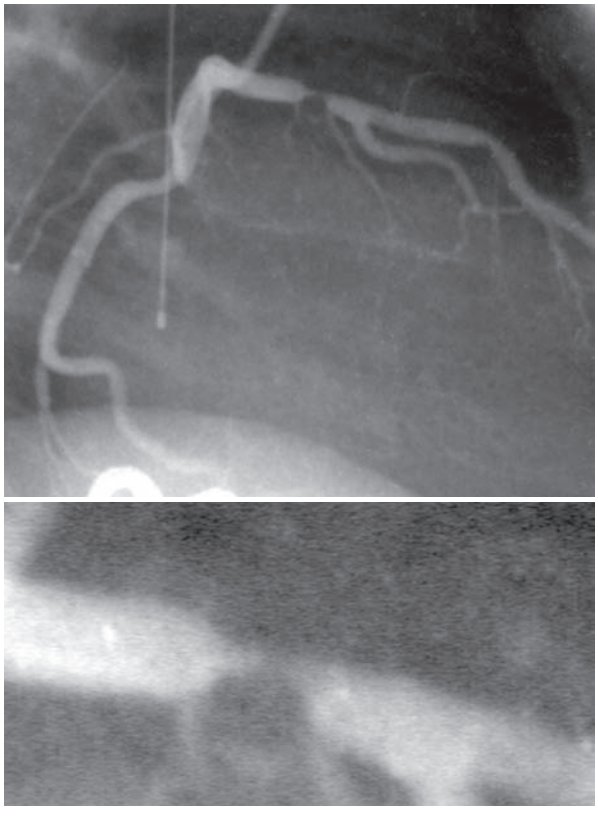


Рис. 1.66. *Коронарограма хворого С.: ексцентричний стеноз типу I*

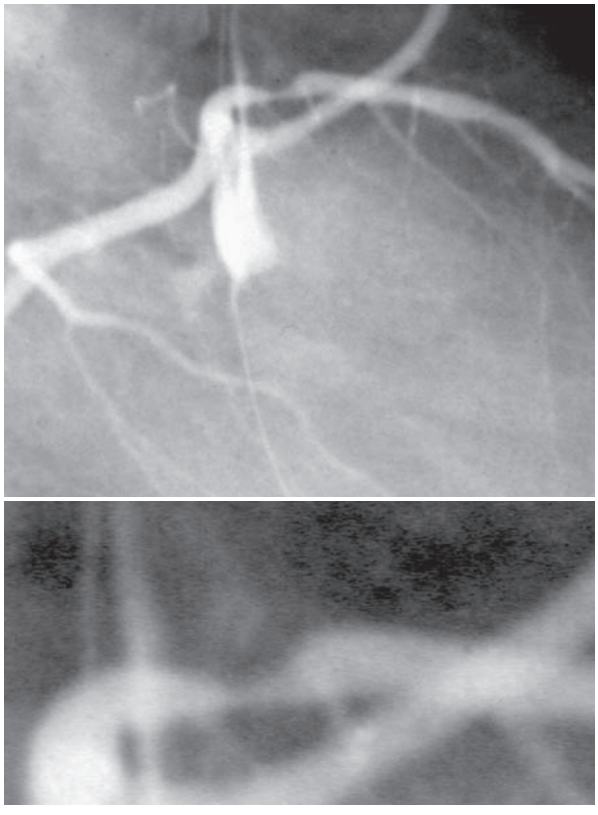


Рис. 1.67. *Коронарограма хворого К.: ексцентричний стеноз типу I*

картина. Коронарографічними ознаками руйнування атеросклеротичних бляшок є:

• негомогенність контрастування або нечіткий («розмитий») контур стенозу (рис. 1.68);

• нерівний контур стенозу, що має поглиблення у вигляді виразкової ніші (симптом «мінус тканина») (рис. 1.69*а*, *б*).

Рис. 1.68. *Коронарограма хворого Н.: негомогенне контрастування, розмитий контур стенозу*

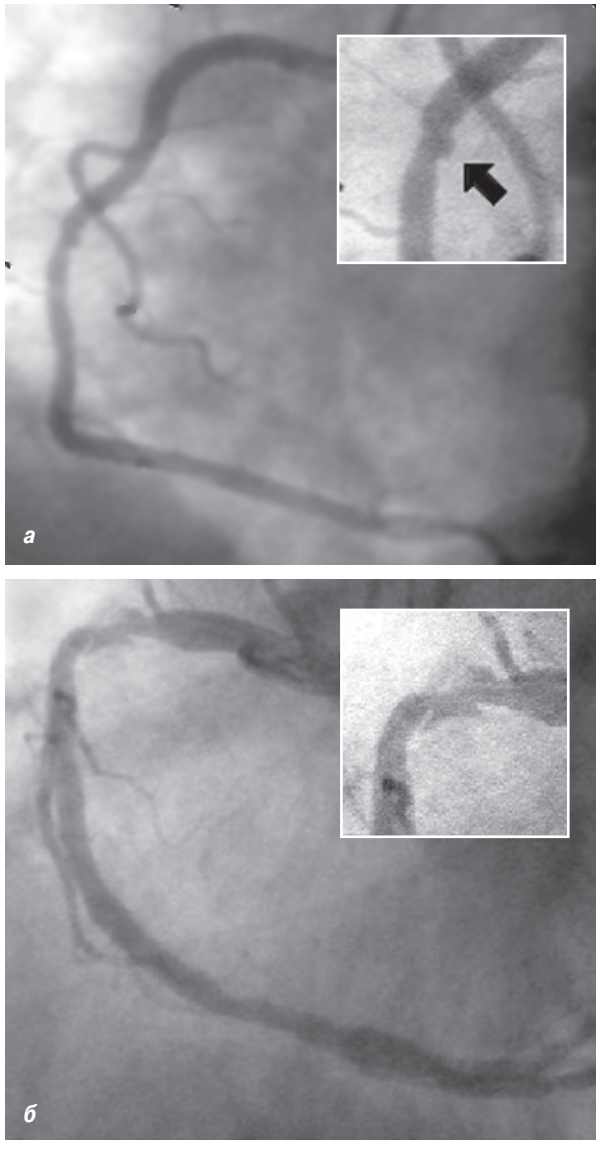


Рис. 1.69. *Коронарограма хворого П.: симптом «мінус тканина»; виразкова ніша (а). Коронарограма хворого З.: симптом «мінус тканина»; виразкова ніша з тромбом у бляшці (б)*

До коронарографічних ознак внутрішньопросвітного тромбоутворення належать:

• нерівність контуру стенозу у вигляді внутрішньопросвітних випинань (симптом «плюс тканина») (рис. 1.70*а*, *б*);

• стенози з вузькою основою і нависаючими над стінкою артерії проксимальним і/або дистальним краями (рис. 1.71*а*, *б*);

• внутрішньопросвітні дефекти наповнення, що проявляються на коронарограмах у вигляді дискретних внутрішньопросвітних утворень, оточених гомогенним непрозорим контрастом, які локалізуються на стенозі або безпосередньо поруч із ним (рис. 1.72*а*, *б*).

Результати цього дослідження також показали, що негомогенність контрастування просвіту й нечіткий контур стенозу є ознаками незначного руйнування атеросклеротичних бляшок, у той час як наявність виразкової ніші свідчить про глибоке руйнування атеросклеротичної бляшки із проникненням деструкції в м'язовий шар коронарної артерії. Нерівність контуру у вигляді внутрішньопросвітних випинань є ознакою незначного внутрішньопросвітного тромбоутворення, а наявність стенозів з нависаючими краями або внутрішньопросвітних дефектів наповнення — значного внутрішньопросвітного тромбозу.

Важливим показником якісного аналізу коронарограм є визначення індексу виразковості за методикою Wilson. У дослідженні Wilson і співавторів, виконаному в 1986 р., встановлено, що при наявності коронарографічних ознак значного руйнування атеросклеротичних бляшок (виразкова ніша, симптом «мінус тканина») доцільно визначати індекс виразковості, оскільки за даними дослідження величина цього показника перебуває в обернено пропорційній залежності від імовірності загострення клінічного перебігу коронарного атеросклерозу. Індекс виразковості (за Wilson) визначається як відношення ширини просвіту в місці найменшого звуження до максимальної ширини просвіту в межах аналізованого стенозу (рис. 1.73). У дослідженні Wilson і співавторів виявлено, що при стенозах, які зумовили розвиток ІМ, величина індексу виразковості склала 0,61±0,03, у той час як при стенозах, що не викликали гострих порушень коронарного кровообігу, — 0,90±0,02. Величина індексу виразковості в артеріях, що зумовили нестабільну стенокардію, склала 0,62±0,05, а у хворих зі стабільною стенокардією — 0,96±0,05.

Прижиттєве морфологічне визначення обструкцій коронарних артерій, що зумовили їх повну оклюзію, також є важливим етапом якісного аналізу коронарограм. У дослідженнях Ellis і співавторів, Ryan і співавторів встановлено, що при визначенні показань для проведення ПКВ необхідно враховувати характер оклюзії: ймовірність успішного виконання коронарної ангіопластики значно вища при гострій тромботичній оклюзії на відміну від хронічної атеросклеротичної оклюзії.

У дослідженні, проведеному Ю.М. Соколовим і співавторами, встановлено, що якісний аналіз прижиттєвих коронарограм дозволяє диференціювати ці види оклюзії: гострий тромботичний характер оклюзії на коронарограмі проявляється у вигляді різкого обриву просвіту артерії з перпендикулярним стінці або опуклим у прокси-

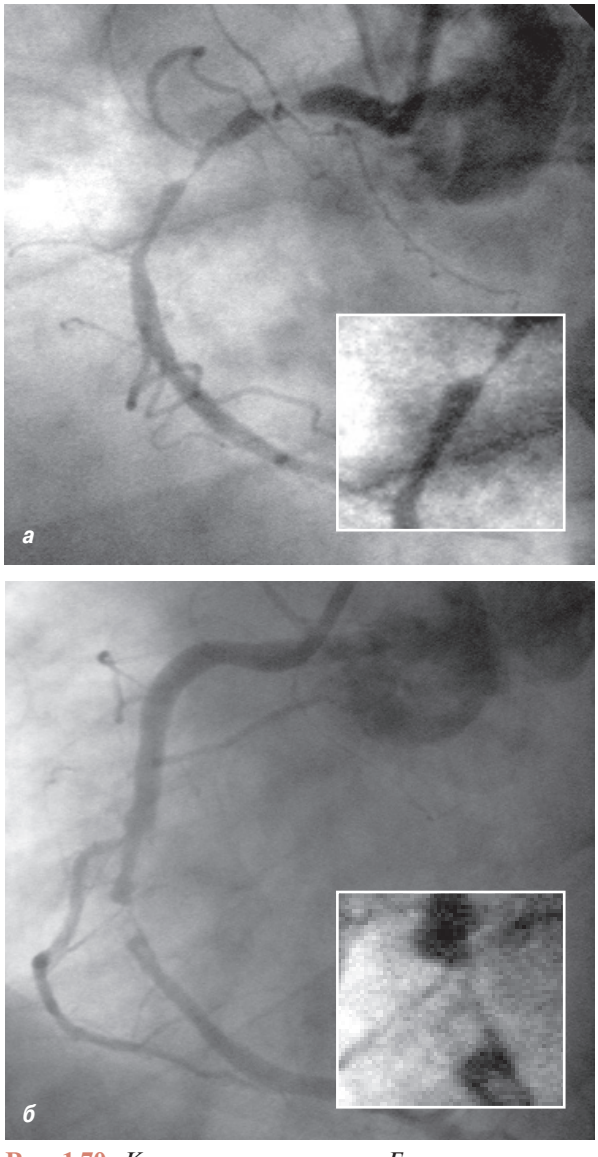


Рис. 1.70. *Коронарограма хворого Б.: симптом «плюс тканина»; внутрішньопросвітне випинання (а). Коронарограма хворого К.: симптом «плюс тканина»; внутрішньопросвітне випинання (б)*

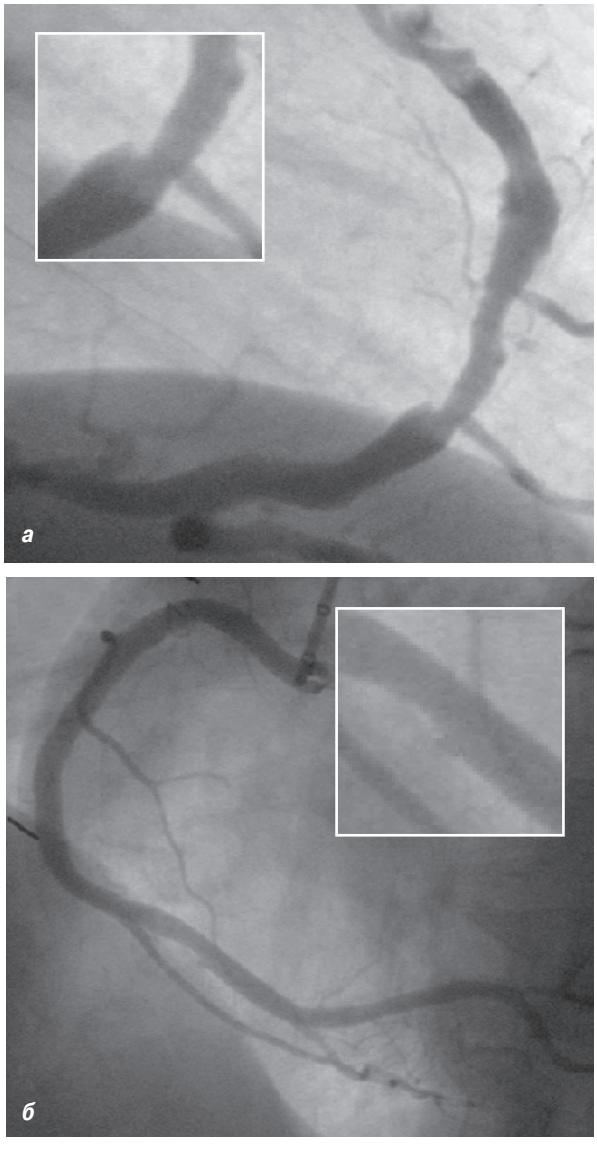


Рис. 1.71. *Коронарограма хворого А.: нависаючий дистальний край стенозу (а). Коронарограма хворого С.: нависаючий дистальний край стенозу (б)*

мальний бік її краєм (рис. 1.74); хронічний атеросклеротичний характер оклюзії проявляється поступовим «конусоподібним» звуженням просвіту артерії до її повної оклюзії (див. рис. 1.74).

Аналіз якісних коронарографічних характеристик атеросклеротичних уражень коронарних артерій має велику інформативну цінність, проте є досить трудомісткою процедурою. Його проведення вимагає дотримання ряду умов. Під час вивчення коронарограми слід вибрати ту проекцію, у якій ознаки деструкції аналізованої атеросклеротичної бляшки проявляються найбільш виражено. Якщо аналіз коронарограми проводять по кінофільму, то після вибору оптимальної проекції необхідно відібрати 6 кінокадрів, відповідних кінцю діастоли, коронарографічну картину збільшити в 3 рази відносно дійсних розмірів і за отриманим зображенням провести якісний аналіз коронарограм. Крім того, враховуючи суб'єктивність методу, рекомендується, щоб якісний аналіз коронарограм проводив лікар (краще — група лікарів), який не ознайомлений з клінічним перебігом захворювання у цього пацієнта і який не виконував коронарографію. Проте, незважаючи на деяку громіздкість і суб'єктивність, якісний аналіз коронарограм на сьогодні є єдиним методом, який з високим ступенем вірогідності дозволяє визначити прижит-

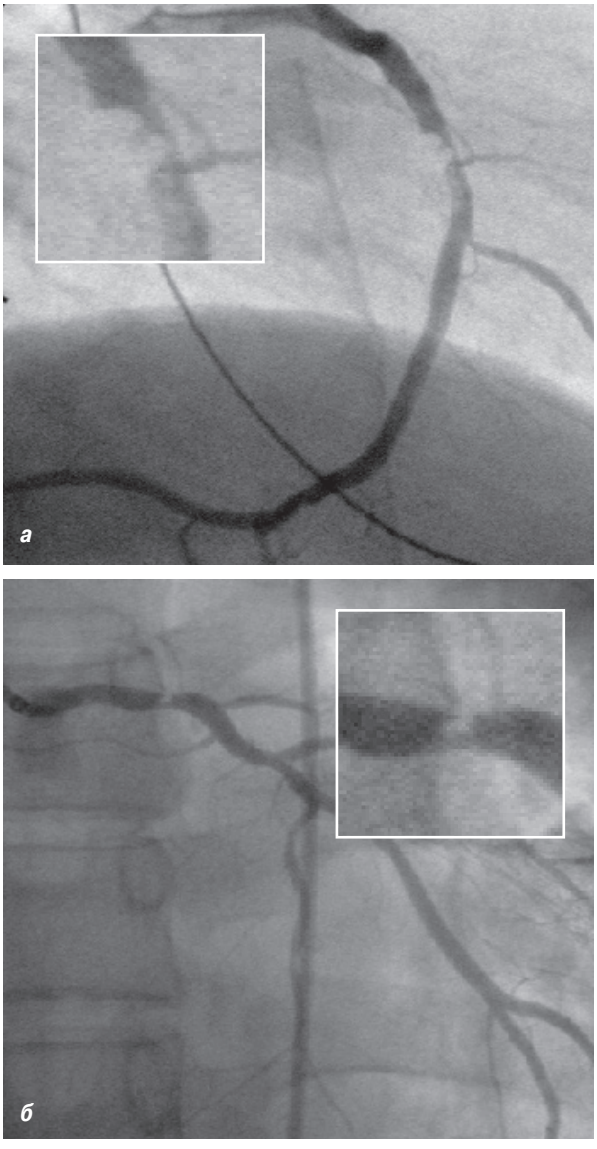


Рис. 1.72. *Коронарограма хворого Т.: внутрішньопросвітний дефект наповнення (а). Коронарограма хворого Я.: внутрішньопросвітний дефект наповнення (б)*

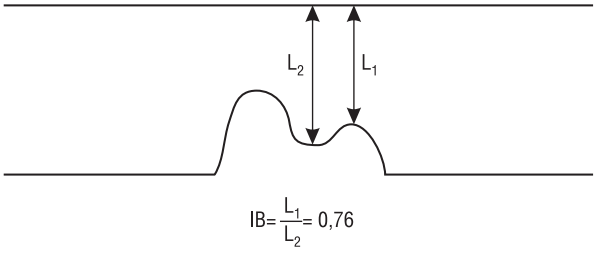


Рис. 1.73. *Визначення індексу виразковості (IB) (вкривання виразками) за методикою Wilson (1986)*

тєвий морфологічний стан атеросклеротичних уражень коронарних артерій у хворих з коронарним атеросклерозом.

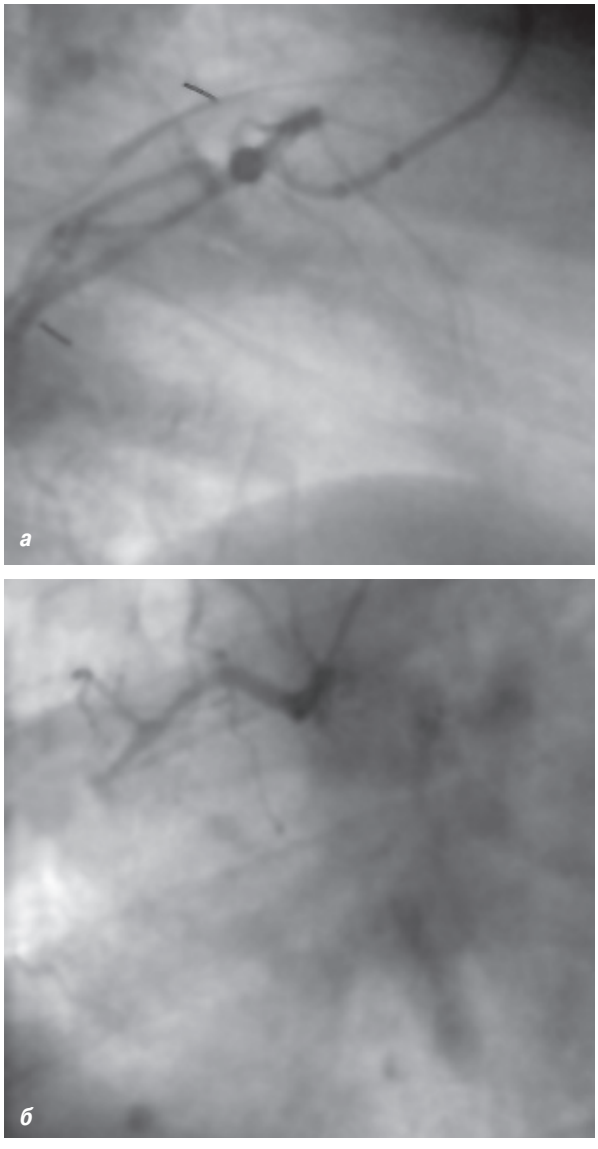


Рис. 1.74. *Коронарограма хворого Р.: гостра тромботична оклюзія у проксимальному сегменті ПМШГ ЛКА (а). Коронарограма хворого Т.: хронічна оклюзія у проксимальному сегменті ПКА (б)*

Аналіз анатомічних особливостей локалізації атеросклеротичних уражень у коронарному руслі

Досвід виконання внутрішньокоронарних лікувальних втручань при коронарному атеросклерозі показав, що на їх результати значно впливають анатомічні особливості локалізації атеросклеротичних обструкцій: ураження дистальніше значної звивистості коронарної артерії (⩾2 вигини) (рис. 1.75); локалізація в місці значного вигину судини (рис. 1.76); в місці біфуркації коронарної артерії (рис. 1.77); в усті епікардіальної судини (рис. 1.78).

При визначенні звивистості коронарної артерії враховують кількість вигинів, що розта-

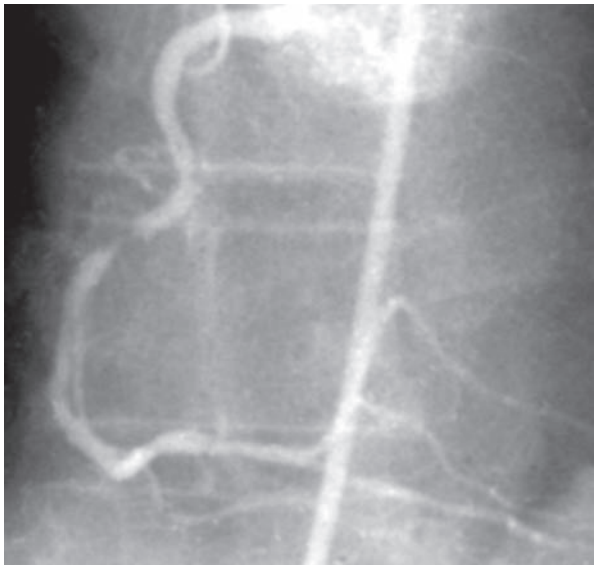


Рис. 1.75. *Локалізація атеросклеротичного ураження дистальніше 2 вигинів коронарної артерії*

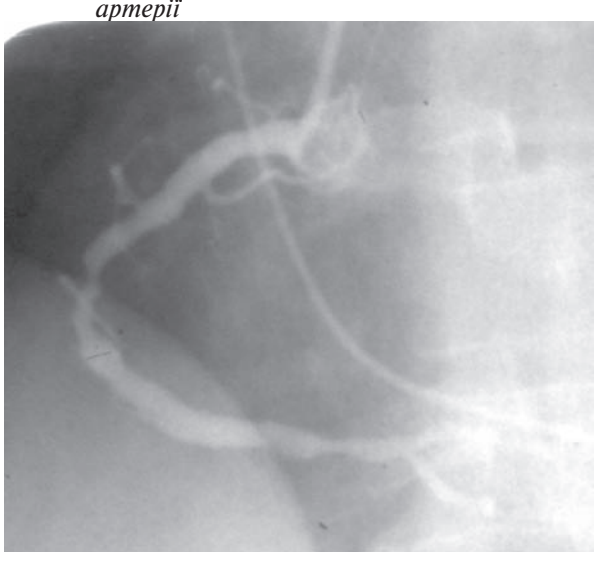


Рис. 1.76. *Локалізація атеросклеротичного ураження в місці значного вигину коронарної артерії*

шовуються проксимальніше атеросклеротичної обструкції. Звивистість проксимального відділу артерії вважається значною в тому випадку, якщо в цьому відділі визначають ⩾2 вигини. У випадку локалізації атеросклеротичної обструкції в місці вигину коронарної артерії необхідно визначити його кут. Вигин артерії визначається кутом, який утворений відрізком прямої, що є продовженням поздовжньої осі відділу артерії, розміщеної проксимальніше вигину, і відрізком поздовжньої осі артерії дистальніше вигину (рис. 1.79). Вигин артерії вважається значним, якщо рівний або перевищує 60°. Біфуркаційними вважаються ті сте-

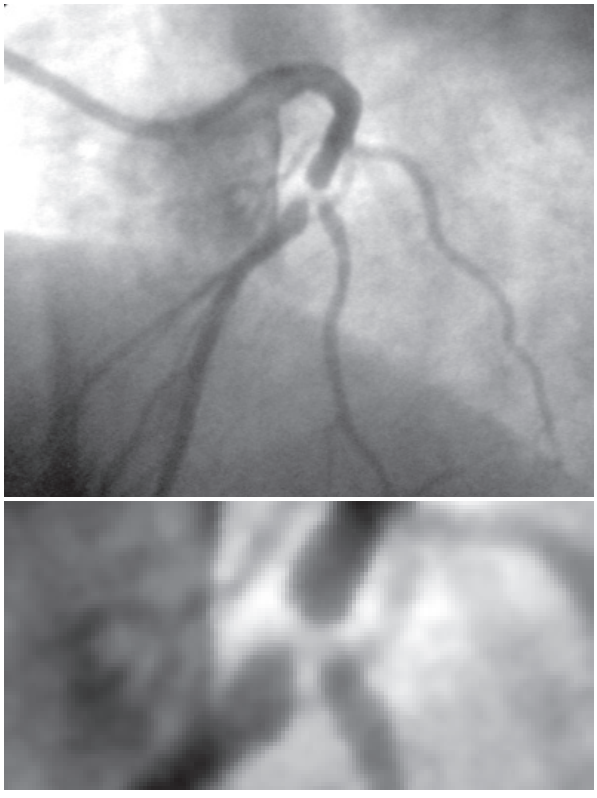


Рис. 1.77. *Локалізація атеросклеротичного ураження в місці біфуркації коронарної артерії*

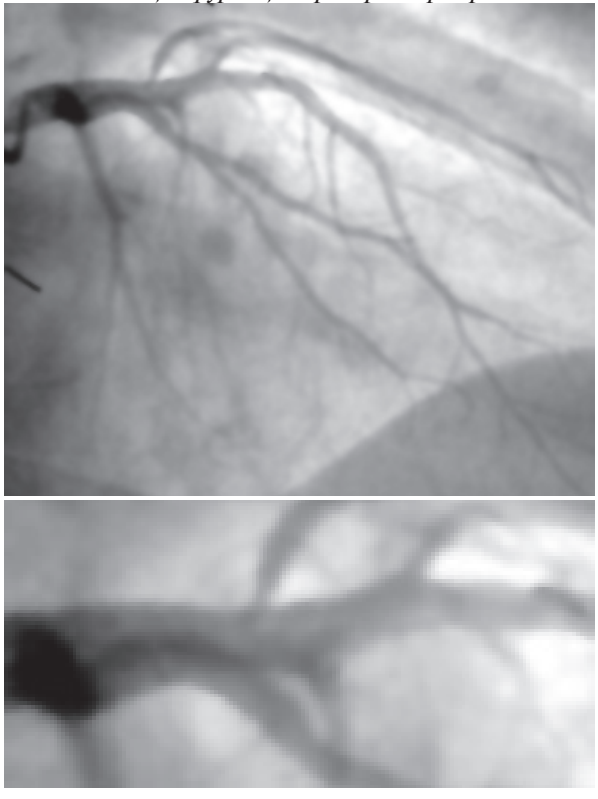


Рис. 1.78. *Локалізація атеросклеротичного ураження в усті ДГ ЛКА*

нози, які локалізуються в місці перекаліброви епікардіальної артерії і уражують устя обох дочірніх артерій. Стенозами устя артерії є стенози, що розміщуються в місцях перекаліброви коронарної артерії і які уражують устя однієї з гілок.

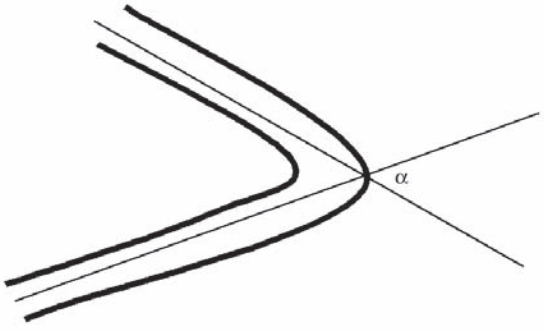


Рис. 1.79. *Визначення кута вигину коронарної артерії*

Комплексний аналіз коронарограм

У табл. 1.11 представлені критерії комплексного аналізу коронарограм, які повинні бути відображені в коронарографічному протоколі з урахуванням загальних, кількісних, якісних і анатомічних характеристик атеросклеротичного ураження коронарних артерій. На підставі цих критеріїв визначають імовірність безуспішних спроб і ускладнень внутрішньокоронарних втручань. Крім того, у протоколі коронарографічного аналізу повинно бути приведене зображення стенозів і оклюзій (у випадку аналізу кінокоронарограм — зображені в трикратному збільшенні на міліметровому папері).

Таблиця 1.11

Критерії комплексного аналізу коронарограм, які необхідно відображати в коронарографічному протоколі

Критерії аналізу коронарограм	
Кількісні	**Якісні**
- ступінь звуження просвіту артерії; - довжина стенозу	Стенози: - тип стенозу за класифікацією Ambrose; - ознаки руйнування або тромбоутворення (для стенозів типу II за класифікацією Ambrose); - індекс виразковості за Wilson; - рівень перфузії за шкалою TIMI Оклюзії: - тип оклюзії
Анатомічні	
- кут артерії у місці деструкції - кількість проксимальних вигинів - стеноз біфуркації - стеноз устя - кальцифікація - колатеральний кровотік	

Згідно з результатами деяких досліджень прогнозувати ускладнення клінічного перебігу коронарного атеросклерозу можна тільки на підставі комплексного аналізу коронарограм. На підставі загального й кількісного аналізу можна визначити тяжкість атеросклеротичного ураження коронарного русла, однак припустити можливість розвитку гострих коронарних ішемічних синдромів на підставі цих даних не можна. Прогнозувати розвиток ІМ і нестабільної стенокардії можна на підставі аналізу якісних коронарографічних характеристик: ознаки руйнування атеросклеротичних бляшок і внутрішньопросвітного тромбоутворення дозволяють припустити ускладнення клінічного перебігу коронарного атеросклерозу. Ця інформація дозволяє визначити строки проведення внутрішньосудинних втручань у хворих з коронарним атеросклерозом. На підставі комплексного аналізу коронарограм можна прогнозувати невдалі спроби та ускладнення внутрішньокоронарних лікувальних процедур. Великий відсоток невдалих спроб коронарної ангіопластики відзначений при дилатації хронічної атеросклеротичної оклюзії, а також локалізації стенозів у місцях значних вигинів артерій або дистальніше значної звивистості судини. Ускладнення ПКВ у вигляді гострої тромботичної оклюзії в місці частково відкритого просвіту артерії часто відзначають при дилатації стенозів з коронарографічними ознаками вираженого тромбоутворення. Таким чином, комплексний аналіз коронарограм дає можливість прогнозувати як клінічний перебіг коронарного атеросклерозу, так і результати ендоваскулярних втручань. Без комплексної коронарографічної оцінки не можна вибрати адекватну тактику лікування хворих з коронарним атеросклерозом, визначити показання й строки виконання тих або інших оперативних втручань.

ЗАСТОСУВАННЯ ВНУТРІШНЬОСУДИННОГО УЛЬТРАЗВУКУ ДЛЯ ОЦІНКИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИХ УРАЖЕНЬ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ І РЕЗУЛЬТАТІВ СТЕНТУВАННЯ

Внутрішньосудинне УЗД — інвазивний діагностичний метод, що забезпечує прижиттєву візуалізацію структур, які перебувають усередині просвіту та стінки судин. Для виконання внутрішньосудинного УЗД необхідні інструменти малих розмірів. Створенню мініатюрної ультразвукової апаратури, що

має високу розрізняльну здатність, сприяв розвиток п'єзоелектричної і мікроелектронної технології.

Техніка виконання внутрішньосудинного УЗД полягає в стандартній селективній катетеризації судини з наступним підведенням ультразвукового датчика до досліджуваного об'єкта (атеросклеротичної бляшки). На відміну від ангіографії, при якій досягається силуетне зображення ураження судинної стінки на фоні заповненого контрастом просвіту, внутрішньосудинне УЗД дозволяє візуалізувати зміни судинної стінки в проекції поперечного зрізу, тобто томографічно. Такий спосіб візуалізації дає можливість визначити не тільки лінійні параметри (діаметр просвіту), але й площу поперечного перерізу просвіту в місці звуження артерії. Крім того, ґрунтуючись на відмінності тканин за ехогенною щільністю, внутрішньосудинне УЗД дозволяє отримати картину морфологічного складу атеросклеротично зміненої інтими артерії.

Концепція про можливість УЗД судин з боку просвіту висловлена ще в початковий період застосування ультразвуку в кардіологічній практиці. У 1960 р. Cieszynski повідомив про перші досвіди застосування внутрішньосудинного ультразвуку для визначення розмірів камер серця у собак. Проводячи це дослідження, автор користувався ультразвуковим датчиком, розміщеним на верхівці внутрішньосудинного катетера. Прототип сучасних ультразвукових внутрішньосудинних катетерів розроблений Bom і співавторами в 1972 р. Однак у ті ж роки широку популярність набув метод неінвазивного трансторакального УЗД серця (ехоКГ), тому метод внутрішньосудинного УЗД виявився тимчасово незатребуваним.

Наприкінці 70-х років XX ст. з'явилися і отримали всесвітнє визнання нові інвазивні методи лікування хворих з атеросклерозом, що сприяло відродженню інтересу до внутрішньосудинних УЗД, тому що для нових лікувальних процедур була потрібна особлива інформація про стан судинного русла та характер атеросклеротичних уражень. У середині 80-х років XX ст. створено кілька груп, що займалися удосконаленням внутрішньосудинної ультразвукової апаратури, і в 1988 р. Yock і його співробітники представили перші результати використання нового покоління внутрішньосудинної ультразвукової техніки *in vivo*. Зменшення розмірів і підвищення гнучкості ультразвукових катетерів зробили процедуру внутрішньосудинного УЗД рутинною.

Інструментарій

Принцип роботи внутрішньосудинної та інших видів ультразвукової апаратури ґрунтується на генеруванні і прийманні ультразвукових хвиль, після чого проводиться обробка інформації і отримання зображення. Внутрішньосудинне УЗД відрізняється частотними параметрами: внутрішньосудинна ультразвукова апаратура працює в режимі 10–40 МГц, а не в режимі 2–10 МГц (як звичайна ультразвукова апаратура) з тенденцією до підвищення частоти для поліпшення просторового розрізнення.

Головною технічною відмінністю звичайної ультразвукової апаратури від внутрішньосудинної є те, що в останній ультразвукові датчики розміщуються на катетерах, що доставляють датчики в просвіт досліджуваної судини до місця її ураження. Діаметр перших зразків внутрішньосудинних ультразвукових катетерів був досить великим — 5 F. Сучасні ультразвукові катетери мають малі діаметри — від 2,9 до 3,5 F. Ці катетери не тільки легкі в керуванні, але й сприяють кращій якості зображення.

Для того щоб отримати зображення поперечного перерізу судини, ультразвуковий імпульс від датчика направляють у певну точку, від якої сигнал відображається та фіксується. При обертанні датчика цей процес послідовно багаторазово повторюють, поки не досягається зображення поперечного перерізу судини. Напрямок, по якому проходить ультразвуковий імпульс, прийнято називати ультразвуковим променем.

Удосконалювання внутрішньосудинної ультразвукової апаратури зумовило 2 технічно різних дизайни цієї апаратури: ті, що механічно обертаються і багатооболонкові електронні системи (рис. 1.80). Механічні ультразвукові системи виготовляють багато фірм; багатоелементні електронні катетери — «Endosonics Corp., Rancho Cordova», США. Електронні катетери мають хорошу гнучкість і керованість, проте зображення, яке можна отримати при використанні цих катетерів, нижчої якості.

Як і в усі катетерні системи, в комплект інструментарію, призначеного для внутрішньосудинного УЗД, входять дротяні провідники. За розміщенням провідника відносно ультразвукового датчика (стрижня катетера) розрізняють 4 типи внутрішньосудинних ультразвукових систем:

1. Системи з фіксованими провідниками.
2. Системи з концентрично розміщеними провідниками (багатошарові електронні катетери).
3. Системи з ексцентричними провідниками (механічні катетери).
4. Системи з ексцентричними провідниками й рухливими датчиками (рис. 1.81)

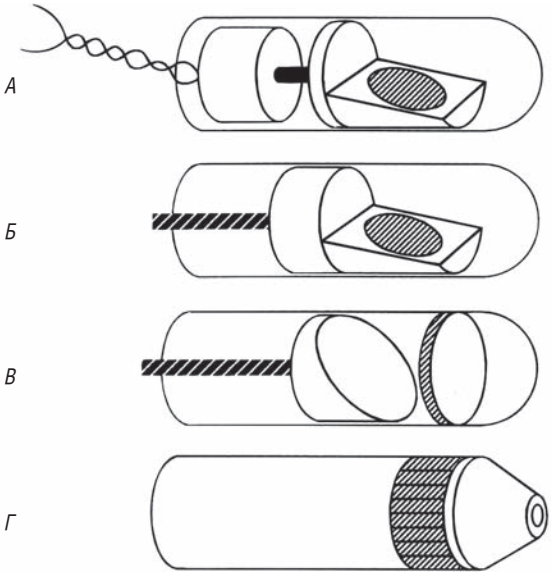


Рис. 1.80. *Основні типи ультразвукових внутрішньосудинних систем: механічні ультразвукові системи (А–В); багатооболочкова електронна ультразвукова система (Г); система, що використовує мікромотор (А); системи кабельного керування (Б, В); система з обертовим трансдюсером (Б); система з обертовим дзеркалом (В)*

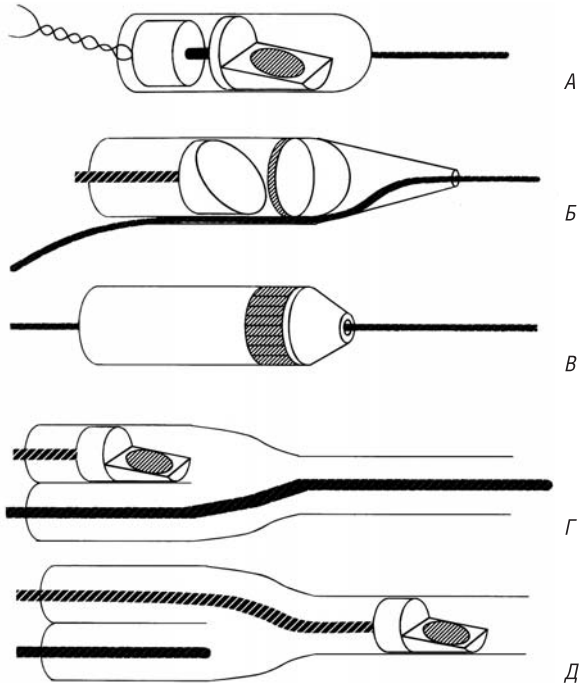


Рис. 1.81. *Провідники для ультразвукових внутрішньосудинних систем: фіксований центральний провідник (А); ексцентрично розміщений провідник (Б, Г, Д); центрально розміщений провідник (В); датчик в активному положенні (Г); провідник в активному положенні (Д)*

Артефакти, що виникають під час внутрішньосудинного УЗД, і обмеження методу

Використання сучасної внутрішньосудинної ультразвукової апаратури може викликати артефакти, які негативно позначаються на якості зображення. Механічні датчики під час обертання призводять до осциляції — феномену, відомого за назвою «неоднорідне осциляційне викривлення», який виникає при механічному гальмуванні керуючого вала катетера під час будь-якої фази ротаційного циклу. Неоднорідне ротаційне викривлення проявляється найсильніше, коли вал катетера, що обертається, перебуває у звивистому сегменті судини; при цьому зображення має вигляд неправильного овалу, розтягнутого з одного боку і стисненого — з іншого (рис. 1.82).

Причиною іншого артефакту є акустичні осциляції, вихідні від п'єзоелектричного матеріалу датчика. Ці осциляції викликають високоамплітудні сигнали, які роблять зображення прилеглого поля тьмяним, і його акустичні розміри перевищують фізіологічні.

Обмеженням інформативності всіх внутрішньосудинних ультразвукових систем є вигнуте зображення, що отримується внаслідок косого розміщення датчика відносно поперечного перерізу судини. Коли ультразвуковий потік розміщений не ортогонально відносно судинної стінки, зображення має вигляд еліпса.

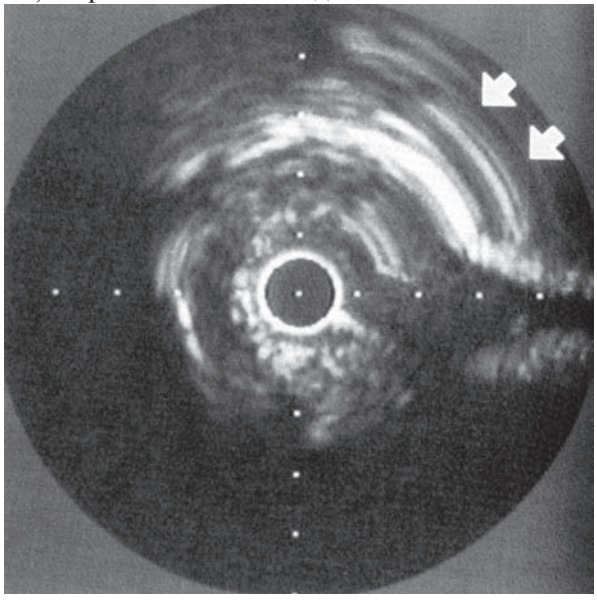


Рис. 1.82. *Неоднорідне осциляційне викривлення. Розтягнення зображення викликане обертанням датчика (вказано стрілками)*

Спосіб отримання ультразвукового зображення також є причиною обмеження інформативності внутрішньосудинного ультразвукового зображення. Дія всіх ультразвукових систем ґрунтуються на переведенні у відеозображення інформації, отриманої на підставі відбиття ульт-

развуку тканинами, які мають різну акустичну щільність. У результаті цього можна отримати схоже зображення тканин, які мають різну структуру, але однакові акустичні властивості. Тому важливо розуміти, що внутрішньосудинне ультразвукове зображення демонструє ехогенність і акустичну щільність досліджуваних структур судинної стінки, а не їх гістологічний склад.

У деяких дослідженнях повідомлялося про те, що під час внутрішньокоронарних УЗД приблизно в 5% випадків відбувається транзиторна ішемія міокарда, ультразвуковий датчик може тимчасово закрити або різко зменшити просвіт коронарної артерії під час його просування в зоні твердого стенозу або в гілці артерії малого діаметра. Якщо катетер швидко вилучити, хворі зазвичай не пред'являють скарг на загрудинний біль. Після внутрішньокоронарного введення нітрогліцерину ішемія швидко проходить.

Незважаючи на відносну безпеку внутрішньосудинного УЗД, цей метод, як і будь-який інший, при якому проводяться внутрішньосудинні маніпуляції, пов'язаний з ризиком ушкодження судинної стінки. Тому щоб уникнути розвитку клінічних ускладнень персонал повинен бути готовий до проведення ургентного ПКВ.

Внутрішньокоронарне УЗД

Ультразвукова морфологія коронарних артерій

Ультразвукове зображення неураженої коронарної артерії має вигляд правильного кола, у якому відсутні структури зі значною акустичною щільністю (рис. 1.83). Хоча просвіт судини звукопроникний, датчики, у яких використовується частота ⩾25 МГц, проявляють усередині просвіту деяку ехогенність. Причиною цієї ехогенності є рух крові, що визначається у вигляді туманної, вихреподібної ехогенної щільності. Нечітке димкоподібне зображення може утруднити ідентифікацію елементів судинної стінки, особливо в тих випадках, коли ці структури сполучаються із просвітом судини, наприклад при дисекції інтими.

Є публікації, у яких описана ультразвукова картина неураженої стінки коронарної артерії. У більшості людей ендотелій неураженої судинної стінки з багатошаровою структурою. У деяких пацієнтів (особливо молодого віку) при УЗД виявляють одношарову структуру внутрішнього шару судинної стінки; цей факт, імовірно, свідчить про те, що ендотелій неушкоджених коронарних артерій є одношаровим. Товщина ендотелію в нормі становить 0,15±0,07 мм; межа товщини нормального ендотелію — 0,25–0,3 мм.

У всіх атеросклеротично змінених коронарних артеріях на ультразвуковому зображенні визначається тришарове потовщення інтими. Типова атеросклеротична бляшка виглядає як ехогенне випинання («вторгнення») всередину просвіту артерії (рис. 1.84–1.86). Під атеросклеротичною бляшкою виявляють звукопроникну смугу, яка, як встановлено в дослідженнях *in vitro*, відповідає м'язовому шару артерії.

Коронарні атероми, ехогенна щільність яких нижча щільності адвентиції, називаються м'якими бляшками (див. рис. 1.84). Ці бляшки з високою звукопроникністю містять велику кількість ліпідів. Ехогенна щільність таких бляшок може значно варіювати. Зі зменшенням кількості ліпідів і збільшенням кількості колагену ехогенність бляшки підвищується.

Бляшки з високою акустичною щільністю називаються твердими (див. рис. 1.85). У дослідженнях встановлено, що у твердих бляшках утримується велика кількість фіброзної тканини. Такі бляшки вимагають іншого підходу під час проведення лікувальної процедури, наприклад більш високого тиску при дилатації.

При проведенні гістологічних досліджень у бляшках, що містять ділянки дуже високої ехогенності, виявляли кальцифікати (див. рис. 1.86). Кальцифіковані бляшки мають виражену ригідність; при їх дилатації необхідний дуже високий тиск. Щільна кальцифікована атерома виявляє виражений тканинний опір при виконанні спрямованої атеректомії, тому атеротом Сімпсона для усунення подібних уражень не застосовують.

Внутрішньосудинне УЗД дозволяє виявити атеросклеротичні зміни коронарних артерій навіть у тих випадках, коли ці зміни неможливо визначити ангіографічно. Кількісна коронарографічна оцінка ураженого сегмента ґрунтується на порівнянні звуженої ділянки артерії з роміщеним поряд здоровим сегментом. Коронарографічна оцінка стану здорового сегмента не завжди буває достовірною. Glagov і співавтори довели, що наявність атеросклеротичної бляшки в стінці не завжди змінює ширину просвіту судини, що пояснюється компенсаторним ремоделюванням судинної стінки, яке дозволяє зберегти просвіт артерії незміненим. Крім того, ангіографічний аналіз не завжди дозволяє вірогідно визначити ступінь звуження просвіту при наявності дифузного атеросклеротичного ураження артерії. У цьому випадку судина звужена на значній ділянці і фокальні стенози на коронарограмах виявити важко.

Вимірювання кількісних показників просвіту артерії при її атеросклеротичному ураженні

Внутрішньосудинне УЗД дозволяє визначити площу поперечного перерізу просвіту в місці зву-

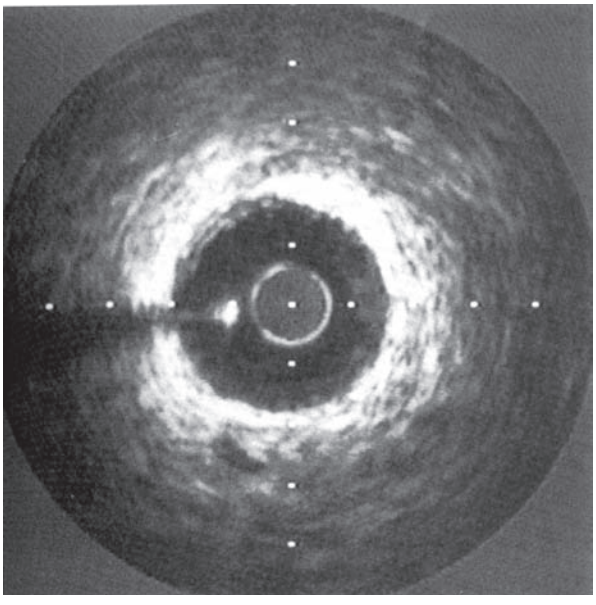


Рис. 1.83. *Ультразвукове зображення неураженої коронарної артерії. Простір між мітками складає 1 мм. Товщина інтими не повинна перевищувати 0,25 мм*

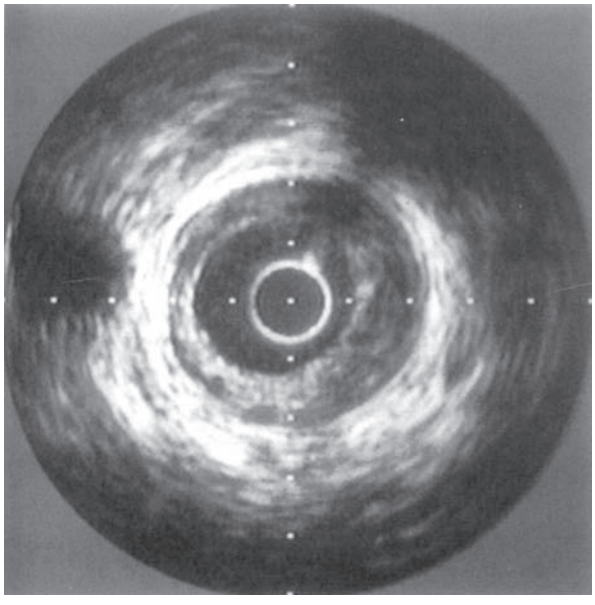


Рис. 1.84. *М'яка атерома. Максимальне атеросклеротозне ущільнення розміщене на «3 години». Ехогенність атероми нижча ехогенності адвентиції*

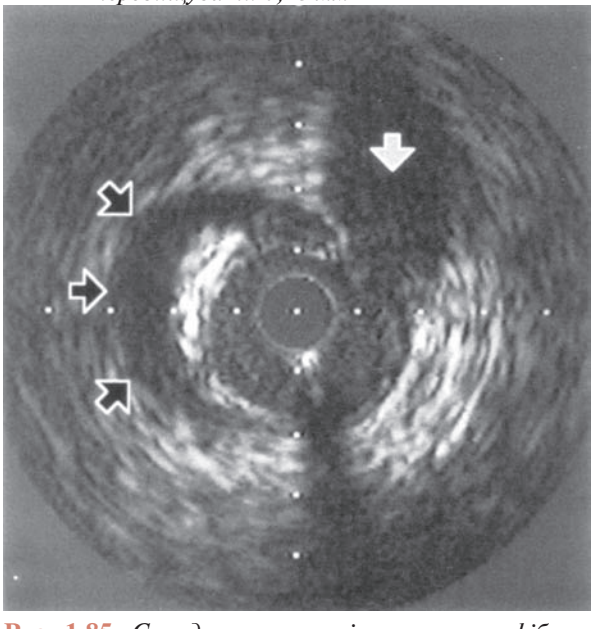


Рис. 1.85. *Складна атерома із жорсткою фіброзною капсулою і звукопроникною зоною (чорні стрілки). Біла стрілка вказує на бічну гілку*

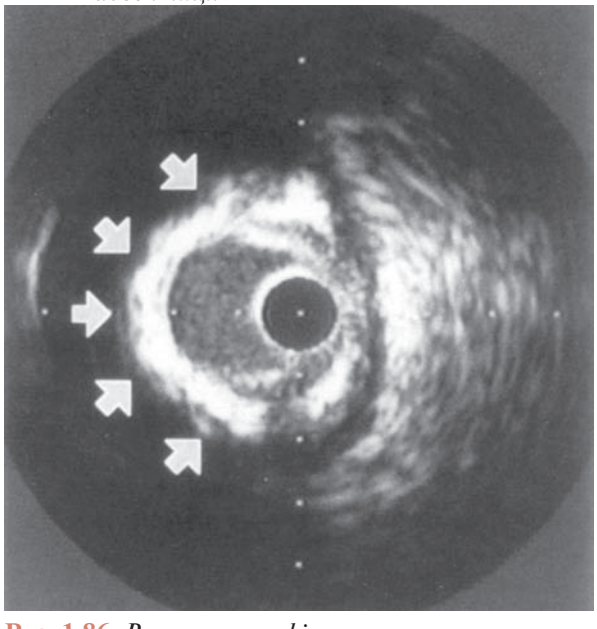


Рис. 1.86. *Висококальцифікована атерома*

ження артерії, на підставі чого можна визначити резерв коронарного кровотоку. Цей кількісний показник є більш достовірним, ніж конкретизація діаметра просвіту судини на підставі ангіографічного аналізу, навіть при використанні декількох проекцій. Було проведене дослідження, у якому визначали розбіжність в оцінці ступеня звуження просвіту коронарних артерій за ульразвуковими та коронарографічними даними. Майже повний збіг цих даних відзначають при наявності концентричних стенозів (r=0,92). При наявності ексцентричних стенозів розбіжність в оцінці ступеня звуження на підставі ультразвукових і коронарографічних даних збільшувалася (r=0,78); зниження кореляції в таких випадках може бути пояснено тим, що ексцентричні стенози часто мають неправильну томографічну форму. Внутрішньосудинне УЗД дозволяє точ-

ніше, ніж коронарографія, визначити ступінь залишкового стенозу після коронарної ангіопластики: оцінка залишкового стенозу, за даними коронарографічного дослідження і УЗД, має досить низьку кореляцію: r=0,40–0,60.

Визначення розміру інструмента (наприклад дилатаційного балона), необхідного для виконання операції, ґрунтується на оцінці просвіту в неураженому сегменті артерії, розміщеному поруч з ураженим. При оцінці неураженого сегмента, за даними коронарографічного дослідження і УЗД, встановлена середня кореляція результатів: r=0,70. Порівняння цих даних виявило досить велику стандартну похибку — близько 0,5 мм. Цей факт являє собою досить серйозну проблему для інтервенціоністів, які повинні вибрати інструментарій для операції максимально точного розміру: використання інструментів малих розмірів може не дати бажаних результатів, на відміну від інструментів великого діаметра, при застосуванні яких можуть розвинутися різні ускладнення.

Проведення внутрішньокоронарного УЗД при виконанні внутрішньокоронарних втручань

Розглянемо критерії внутрішньокоронарного УЗД, на підставі яких визначають показання до ендоваскулярних втручань, що виконуються при лікуванні хворих з коронарним атеросклерозом, а також проведемо ультразвукову оцінку результатів цих втручань.

Балонна ангіопластика. Визначення ступеня залишкового стенозу на підставі діаметра звуженого сегмента (за силуетним методом) і площі поперечного перерізу (за томографічним методом) є стандартною технікою оцінки результатів ангіопластики. У дослідженні, проведеному Tobis і співавторами, встановлена дуже низька кореляція між ультразвуковою та коронарографічною оцінкою ступеня залишкового стенозу (r=0,30). Ця невідповідність, як вважають автори, зумовлена різницею оцінки як залишкового стенозу, так і розміщеного поруч неураженого сегмента артерії.

Причиною невідповідності при оцінці залишкового стенозу є форма просвіту артерії (рис. 1.87). Внутрішньосудинне УЗД демонструє різний спектр морфологічних змін, які відбулися в результаті ангіопластики. Ці зміни включають складні розриви інтими та дисекцію судинної стінки. Максимальне викривлення форми просвіту, що відзначається при ангіопластиці, може стати причиною суперечливого трактування післяопераційної ангіографічної картини. Наявність контрастних екстравазатів в інтимі, м'язовому шарі та під адвентицією може дати хибне уявлення про збільшення діаметра просвіту судини на коронарограмі. У таких випадках визначається широкий просвіт судини, проте контури судини нечіткі. УЗД при цьому може виявляти мінімальне збільшення просвіту судини.

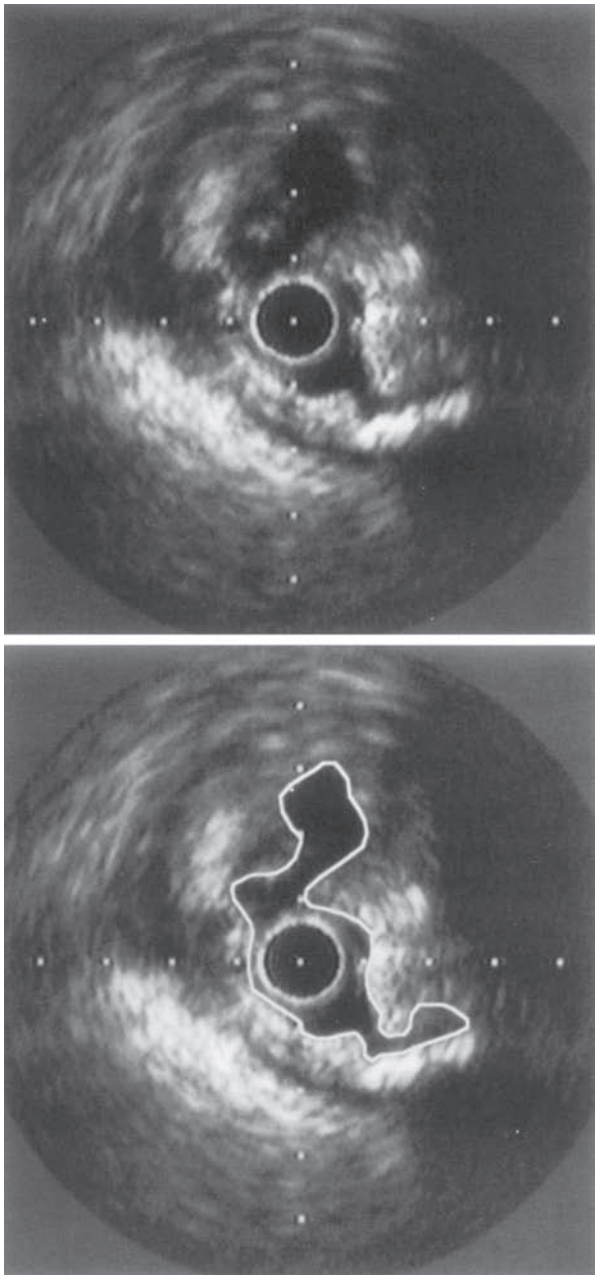


Рис. 1.87. *Складна дисекція коронарної артерії після ПКВ*

На підставі результатів внутрішньокоронарного УЗД можна оцінити механізм, завдяки якому в кожному конкретному випадку відбувається збільшення просвіту судини після дилатації. У багатьох випадках головним (а іноді і єдиним) механізмом збільшення просвіту при ангіопластиці є розрив інтими. При цьому за даними УЗД можна легко визначити глибину травматизації, яка варіює від поверхневого розриву

інтими до вираженого периадвентиціального щілиноутворення. При дисекції бляшки зазвичай відзначають одиничний розрив, однак бувають випадки утворення декількох щілин. Типовим місцем дисекції є зона з'єднання твердих і м'яких елементів бляшки.

За результатами УЗД у деяких хворих виявляють альтернативний механізм збільшення просвіту судини після ангіопластики. Цим механізмом є розтягання (стретчинг) судинної стінки. Аналіз внутрішньосудинної картини підтверджує подібний ефект при збільшенні адвентиціального діаметра в місці ангіопластики.

У деяких хворих просвіт судини збільшується після ангіопластики в результаті зменшення площі поперечного перерізу атеросклеротичного ураження. Це явище відзначається як внаслідок дійсного стиснення тканин бляшки, так і через осьовий перерозподіл цих тканин; думки з цього питання досить суперечливі.

Спрямована атеректомія. УЗД успішно застосовують при проведенні спрямованої атеректомії. Оптимальною метою спрямованої атеректомії є ексцентрична бляшка. Проте відомо, що поширеність атероми, визначена ангіографічно, не завжди відповідає ультразвуковій картині. Так, стенози, які на коронарограмі мають вигляд концентричних, на ультразвуковому зображенні можуть мати вигляд ексцентричних і навпаки. Слабка кореляція поширеності атеросклеротичного процесу, за даними коронарографічного дослідження та УЗД, відображає недоліки силуетного методу порівняно з томографічним.

На результати спрямованої атеректомії і її вираженість впливає наявність кальцифікації судинної стінки. Значна кальцифікація коронарної артерії, виявлена під час рентгенологічного дослідження, традиційно є протипоказанням до виконання цієї операції. Проте у дослідженнях, у яких використовують внутрішньокоронарний ультразвук, встановлено, що значна кальцифікація насправді буває частіше, ніж її виявляють під час рентгенологічного дослідження. На відміну від рентгенографії, УЗД дозволяє визначити локалізацію кальцифікату за окружністю судини і виявити глибину ураження. Як було зазначено, поширена кальцифікація судинної стінки робить неможливим проведення спрямованої атеректомії, проте у судинах з великими, але глибоко розміщеними кальцифікатами проведення атеректомії можливе. Навпаки, при поверхово розміщених кальцифікатах атеректомія не показана, а саме такі кальцифікати важко виявити на ангіограмах.

За результатами внутрішньокоронарного УЗД можна визначити локалізацію, ступінь і поширеність атеросклеротичного ураження, що дозволяє підібрати відповідний розмір інструмента і правильно зорієнтувати атеректомічний ніж. Однак використовувати цю операційну техніку може тільки досвідчений хірург з проведенням ретельної оцінки стану пацієнта. Хоча за даними УЗД можна отримати досить повну інформацію, проблема орієнтації інструмента щодо будь-яких маркерів, визначених на ультразвуковому зображенні, на сьогодні до кінця не вирішена. Досвідчені дослідники ретельно аналізують уражений сегмент для виявлення анатомічних орієнтирів з метою їх використання під час операції. Наприклад, за даними УЗД, виявлено, що атеросклеротична бляшка розміщена в передній міжшлуночковій гілці коронарної артерії в місці відходження септальної гілки на контралатеральній стінці. Знаючи це, хірург правильно розмістить інструмент відносно ураженої ділянки артерії.

Ротаційна абляція. Ультразвукова оцінка ураженого сегмента коронарної артерії дозволяє правильно визначити показання до ротаційної абляції, що позитивно відображається на результатах цієї операції. Застосування ротаблатора особливо ефективне при наявності кальцифікатів. Як відзначалося вище, внутрішньосудинне УЗД дозволяє визначити локалізацію та ступінь кальцифікації судинної стінки. Визначення точного розміру просвіту судини дозволяє відібрати для операції бур необхідного розміру. УЗД, проведене після кожної маніпуляції ротаблатором, дозволяє з'ясувати розміри новоствореного просвіту та морфологічний стан атеросклеротичної бляшки, що залишилася (рис. 1.88).

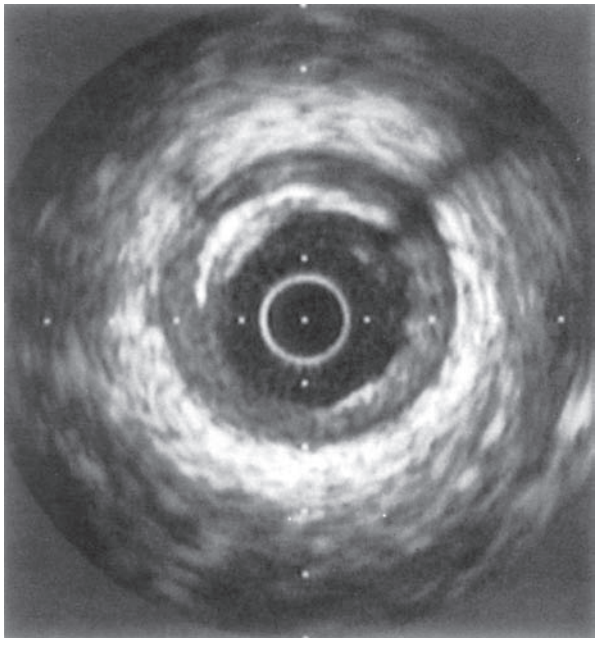


Рис. 1.88. *Круглий просвіт артерії після ротаційної абляції*

На основі цих даних для продовження операції хірург може вибрати інструментарій необхідного розміру. Якщо після перших маніпуляцій ротаблатором кальцифікатів не залишилося, то для продовження операції можна використовувати атеротом Сімпсона. Навпаки, поширена кальцифікація вимагає продовження ротаційної абляції з можливим доповненням її ангіопластикою.

Імплантація стентів. Оцінка результатів імплантації стентів на основі аналізів коронарограм не завжди буває точною, тому що просвіт артерії може бути штучно збільшений за рахунок структури самого стента. Післяопераційне УЗД дозволяє більш точно визначити адекватне розтягання стента і впровадження його в судинну стінку (рис. 1.89). На цій підставі можна зробити висновок про необхідність повторної дилатації в місці стентування коронарної артерії. УЗД дозволяє визначити необхідність проведення інтракоронарного стентування для профілактики ускладнень ангіопластики, оскільки це дослідження дає можливість вірогідно судити про інтенсивність післяопераційної дисекції і стан просвіту судини після ангіопластики.

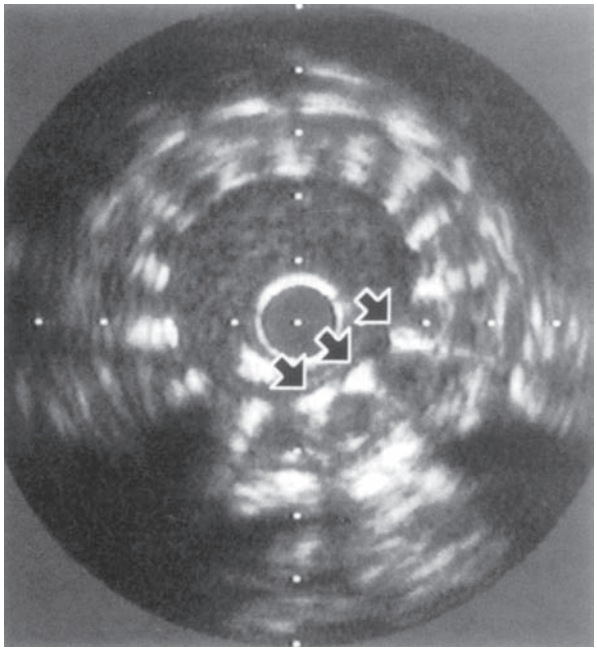


Рис. 1.89. *Неповна імплантація стента в стінку коронарної артерії: видно 3 виступи неповністю розправленого стента (зазначено стрілками)*

Внутрішньосудинне УЗД дозволяє суттєво доповнити дані інших методів (неінвазивних та інвазивних), проведених при обстеженні хворих з коронарним атеросклерозом. Це дає можливість уточнити показання до тих або інших видів інтракоронарних втручань, що виконуються при атеросклеротичному ураженні коронарних артерій. Так, за результатами цього методу обстеження, що забезпечує зображення сегмента артерії в поперечному розрізі, можна визначити площу поперечного перерізу просвіту судини, що є більш точним кількісним показником, ніж діаметр просвіту ураженого сегмента, який визначається на силуетному зображенні ураженого сегмента. УЗД, використовуючи принцип різної акустичної щільності тканин, дає можливість визначити морфологічну структуру атеросклеротичної бляшки. Крім того, внутрішньокоронарне УЗД дозволяє оцінити результати втручань, що виконуються при атеросклеротичному ураженні коронарних артерій. Ця інформація особливо цінна при виконанні коронарної ангіопластики, оскільки за даними УЗД можна визначити дійсні розміри просвіту після дилатації, а також оцінити інтенсивність і глибину дисекції.

На жаль, на підставі цього методу обстеження не можна вірогідно визначити ознаки руйнування атеросклеротичної бляшки, а також ознаки тромбоутворення як у тканинах бляшки, так і всередині просвіту артерії. Інформацію про дестабілізацію атеросклеротичної бляшки може дати аналіз коронарограм, хоча критерії цього методу є непрямими, тому що вони базуються на оцінці силуетного зображення атеросклеротичних уражень коронарних артерій. Безумовно, удосконалення внутрішньосудинного ультразвукового інструментарію дасть можливість одержати більш детальне зображення атеросклеротичного ураження судин, що дозволить визначити прямі ознаки дестабілізації бляшки.

ПКВ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ІХС

Епоха ПКВ, що виконуються при коронарному атеросклерозі, займає надзвичайно малий історичний відрізок часу: всього близько 30 років від дня першої балонної ангіопластики, виконаної в клініці A. Gruentzig. За цей час процедура нехірургічного відновлення просвіту коронарних артерій не тільки отримала глобальне визнання і небувале поширення в усьому світі, але й значно удосконалилася технічно. Зараз важко назвати галузь природничих наук, яка не задіяна у створенні нового інструментарію для ПКВ. Кожний із новостворених інструментів вирішував якусь проблему, що виникала на шляху розвитку ПКВ. Так, проблема проходження коронарного провідника, балона або системи «стент на балоні» через уражений сегмент коронарної артерії призвела до створення нових провідникових катетерів, здатних збільши-

ти підтримку проходження, нових коронарних провідників, нових конструкцій стентів, що мають підвищену гнучкість при збереженні необхідної жорсткості. Розроблено ряд небалонних систем для механічної або термічної (у тому числі лазерної) ремоделяції атеросклеротичних бляшок (хоча практика показала, що основним недоліком застосування цих інструментів є надмірно високий рівень наступних рестенозів).

Однією з головних проблем, з якою довелося стикнутися інтервенційним кардіологам при реваскуляризації міокарда, стали тромботичні ускладнення, що виникають як під час ангіопластики, так і в ранній післяпроцедурний період (протягом від першої години до першої доби після процедури). Головною причиною гострих тромбозів, що розвиваються після балонної ангіопластики, є мікро- або макротріщини (дисекції) інтими, що виникають після роздування балона. Механізм утворення тромбів у цій ситуації такий самий, як і при природному руйнуванні атеросклеротичних бляшок з наступним тромбозом і, як наслідок, розвитком гострого коронарного синдрому. Необхідно відзначити, що балонна ангіопластика складних стенозів (тобто таких, які мають ангіографічні ознаки руйнування атеросклеротичної бляшки із пристінковим тромбозом) набагато частіше ускладнювалася тромбозом, ніж дилатація простих стенозів. Так, балонна ангіопластика нестабільних атеросклеротичних бляшок (бляшка зі зруйнованою поверхнею та пристінковим тромбом при частково збереженому просвіті артерії) часто закінчувалася тотальним тромбозом артерії і розвитком гострого ІМ, а то й смертю хворого на операційному столі. Ця обставина стала причиною обмеження застосування ангіопластики при нестабільній стенокардії. На сьогодні від періпроцедуральних тромботичних ускладнень практично вдалося позбутися завдяки двом нововведенням: імплантації стентів і принципово новому медикаментозному супроводі ПКВ.

Інша серйозна проблема інтервенційних процедур, що виконуються при коронарному атеросклерозі — рестенози. Рестенози (повторні пізні звуження просвіту артерії, що розвиваються як природна відповідь на механічне ушкодження стінки судини гіперплазією її тканин) розвивалися в 30–45% випадків балонної ангіопластики. ПКВ із застосуванням стентів знизили цей показник до 12–15%. Однак у деяких анатомічних і клінічних ситуаціях (хронічні оклюзії, ураження в судинах малого діаметра, довгі ураження, цукровий діабет) рівень рестенозів, що розвиваються після стентування, залишався, як і раніше, високим (40–45%). Для розв'язання цієї проблеми розроблені стенти нового покоління. Застосування нових стентів, покритих лікарською речовиною, яка блокує гіперплазію і може дозовано виділятися (елютинувати) у стінку артерії, призвело до чергового розширення показань до виконання ПКВ при коронарному атеросклерозі.

Елютинг-стенти, суттєво вплинувши на розвиток рестенозів, поставили перед вченими нове завдання: з'ясувалося, що цитостатична властивість елютинуючих лікарських речовин є причиною пізніх рестенозів, тому що нарівні з блокуванням гіперплазії тканин стінки судини блокується ріст ендотелію, що покриває стент. Зараз проводяться випробування стентів, які елютинують цитостатики і одночасно з цим розсмоктуються. Є підстави вважати, що в недалекому майбутньому ці стенти будуть широко застосовуватися в клінічній практиці.

На сьогодні показання до ПКВ при хронічній ІХС розглядаються в основному в аспекті анатомічних і морфологічних особливостей атеросклеротичного ураження коронарних артерій. Під анатомічними особливостями мається на увазі наявність одно- або багатосудинного ураження коронарного русла, ураження стовбура коронарних артерій, біфуркаційні ураження, ураження артерій малого діаметра. До морфологічних особливостей належать довгі атеросклеротичні ураження, дифузні ураження, ураження зі складною ангіографічною морфологією (з ознаками руйнування атеросклеротичної бляшки й тромбоутворення), хронічні оклюзії коронарних артерій. Окрему групу складають хворі із супутнім цукровим діабетом.

ПКВ ПРИ ОДИНИЧНИХ ДИСКРЕТНИХ УРАЖЕННЯХ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ, ДИФУЗНИХ СТЕНОЗАХ, БАГАТОСУДИННОМУ УРАЖЕННІ ПРИ ІХС

ПКВ при односудинному ураженні при ІХС і одиничних дискретних стенозах

З моменту виконання першої коронарної ангіопластики визначені основні коронарографічні показання до проведення цього втручання. До уражень, при яких показане проведення балонної ангіопластики, належать одиничні проксимальні гемодинамічно значимі дискретні некальцифіковані стенози у пацієнтів зі збереженою функцією ЛШ. Подібні ураження, за даними сучасних досліджень, і зараз є найбільш сприятливими для ПКВ. Однак рідко згадується про те, що під терміном «проксимальні сте-

нози» A. Gruentzig розумів ураження стовбура лівої коронарної артерії, тобто саме того сегмента коронарного русла, ураження якого згодом стало протипоказанням до проведення втручання. На сьогодні у великих клініках проводять ангіопластику стенозів, розміщених у стовбурі коронарної артерії, як під прикриттям коронарного шунта, так і у пацієнтів без попереднього АКШ. Цей приклад ілюструє, як динамічно, у міру накопичення клінічного досвіду і розвитку катетерних технологій, змінюються погляди в інвазивній кардіології.

У пацієнтів з односудинним ураженням при ІХС відзначений хороший рівень виживаності (смертність не більше 1% на рік). Проте єдиний гемодинамічно значимий стеноз у коронарній артерії може зумовити розвиток вираженої стенокардії напруження, а іноді й спокою, різко знизити толерантність до фізичного навантаження (рис. 1.90*а*, *б*; 1.91*а*, *б*). Потенційно єдиний стеноз у коронарній артерії може викликати дестабілізацію хворих і, можливо, розвиток ІМ у зоні звуження. Отже, при наявності одного гемодинамічно значимого стенозу в епікардіальній артерії серця може розвинутися резистентність пацієнта до медикаментозної терапії, що визначає абсолютні показання для проведення коронарної ангіопластики (рис. 1.92*а–в*; 1.93*а–в*). У цій ситуації ПКВ дає ранній позитивний результат, що робить цей вид лікування в таких хворих найкращим.

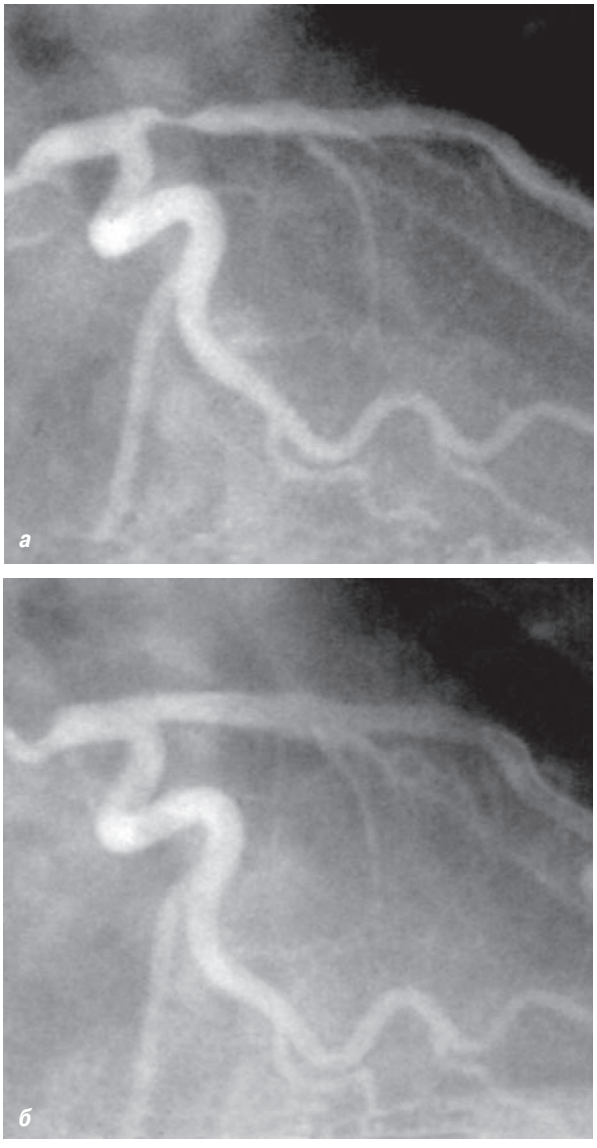


Рис. 1.90. *Коронарограма хворого із односудинним ураженням ПМШГ ЛКА до ангіопластики (а) та після ангіопластики (б)*

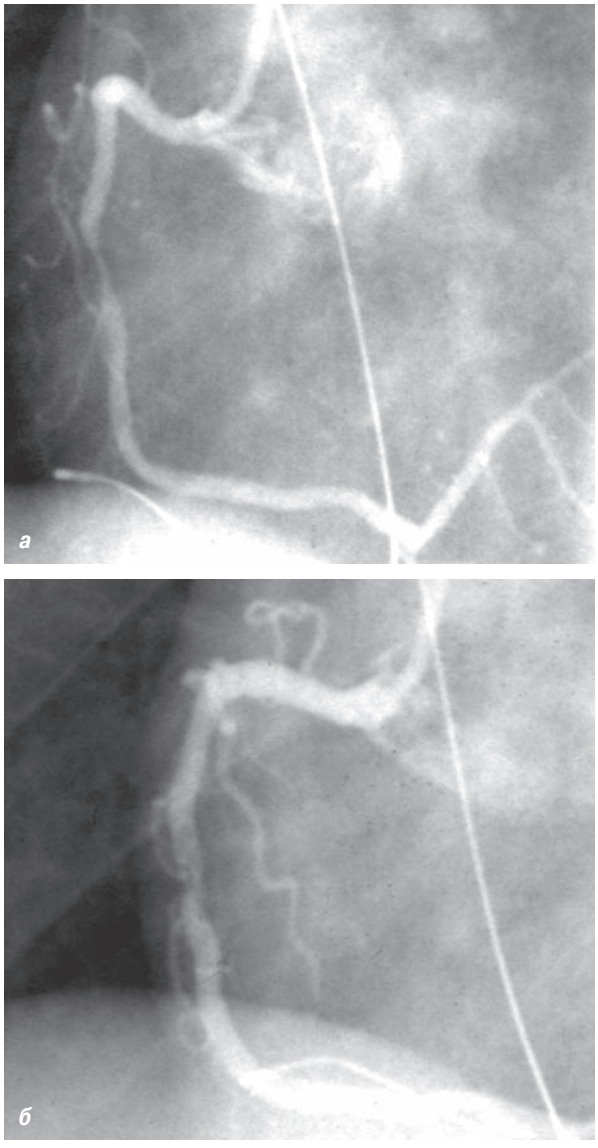


Рис. 1.91. *Коронарограма хворого із односудинним ураженням ПКА до ангіопластики (а) та після ангіопластики (б)*

У дослідження ACIP (Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot) включили пацієнтів з тяжкою щоденною ішемією. Хворі, що ввійшли у це дослідження, поділені на групи стресіндуктивної стенокардії та німої ішемії (принаймні один епізод німої ішемії, відзначений під час холтерівського

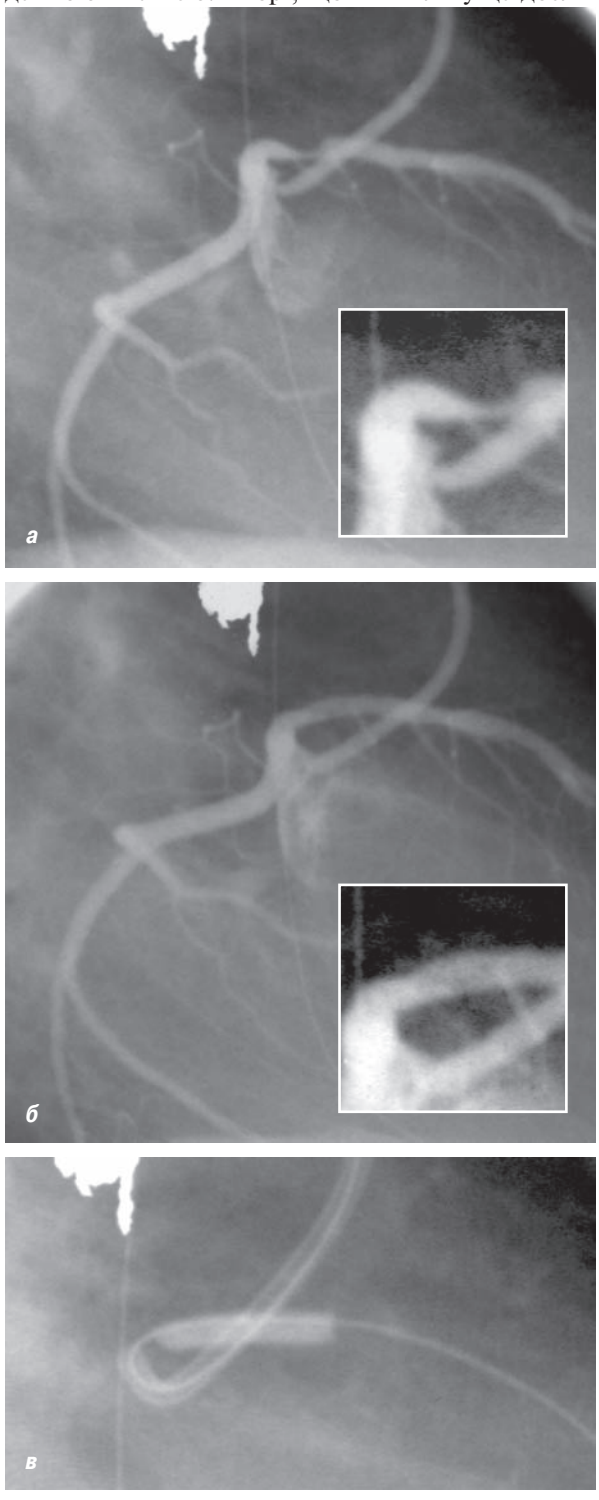


Рис. 1.92. *Коронарограма хворого зі стенозом у проксимальному сегменті ПМШГ ЛКА 75% до проведення ПКВ (а) та після проведення ПКВ (б); момент роздування балона-катетера при проведенні ангіопластики (в)*

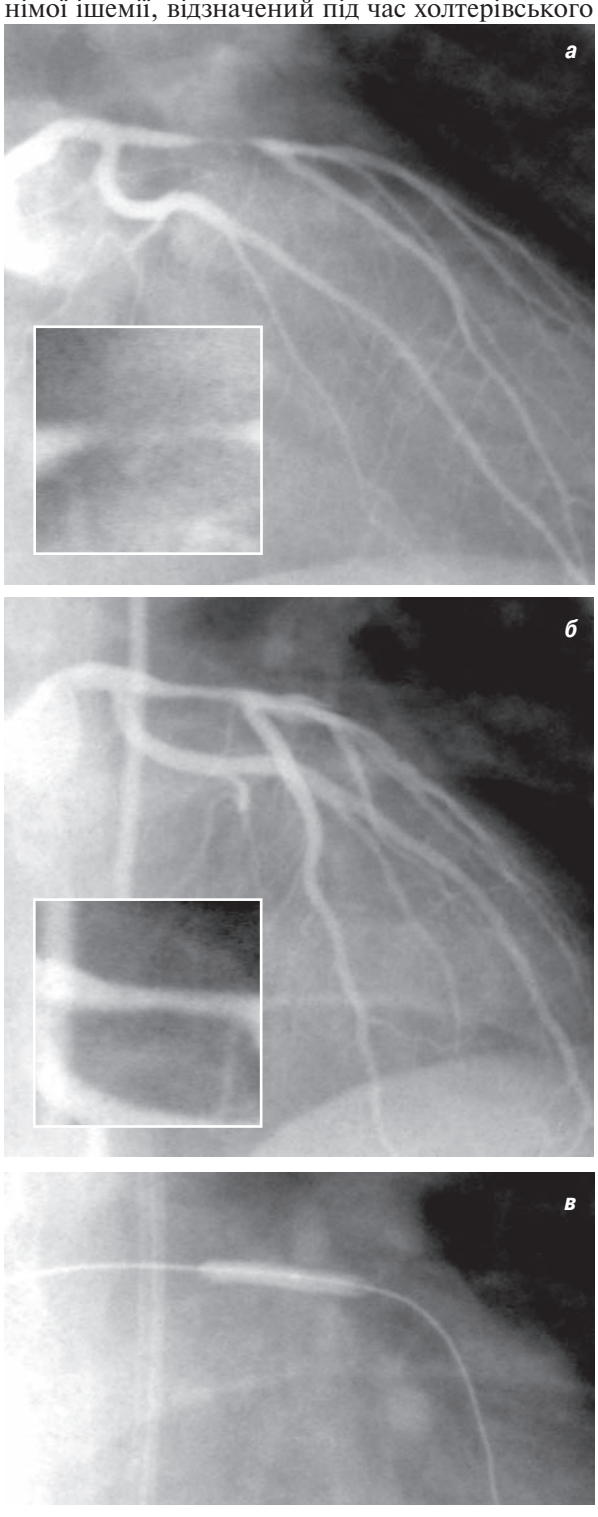


Рис. 1.93. *Коронарограма хворого зі стенозом у проксимальному сегменті ПМШГ ЛКА 75% до проведення (а) та після проведення ПКВ (б); момент роздування балона-катетера при проведенні ангіопластики (в)*

моніторування протягом 24 год). Протягом 2-річного спостереження смертність у групах хворих, що отримували медикаментозне лікування, склала 6,6% (хворі із симптомами стенокардії) і 4,4% (хворі з ЕКГ-ознаками ішемії міокарда); у групі хворих, яким була проведена реваскуляризація, цей показник склав 1,1% (рекомендації для проведення ПКВ при об'єктивно вираженій ішемії: I A).

Якщо односудинне ураження з одиничним дискретним стенозом є абсолютним показанням до ПКВ, то при наявності дифузного ураження навіть в одній коронарній артерії не всі види ПКВ є однаково безпечними та ефективними. На коронарограмах дифузні ураження проявляються у вигляді довгих стенозів, які мають кілька звужень, що чергуються з розширеннями просвіту. За критеріями якісного аналізу коронарограм такі стенози належать до складних і відображають наявність атеросклеротичних бляшок із застарілим руйнуванням структур і сформованими раніше пристінковими тромбами, що проросли сполучною тканиною і частково кальцифіковані. Подібні ураження можуть займати декілька сегментів артерії, що розміщені поруч. Виконання ПКВ в таких випадках не показане, тому що балонна дилатація в місцях таких складних атеросклеротичних бляшок є причиною значних дисекцій стінки судини з наступним розвитком гострих тромботичних ускладнень. Імплантація непокритих металевих стентів у подібні сегменти також не показана через високу ймовірність розвитку рестенозів. У цих випадках оптимальним видом ПКВ є імплантація елютинг-стентів великої довжини або стентування кількома елютинг-стентами за методом «жакетування» (накладання дистального відділу наступного стента на проксимальний відділ попереднього). Імплантація елютинг-стентів за методом «жакетування» проводиться також, якщо на коронарограмі визначається кілька стенозів, розміщених поруч в одній коронарній артерії, що часто відзначається у хворих на цукровий діабет.

ПКВ при багатосудинному ураженні при ІХС

Однією з дискусійних проблем сучасної інтервенційної кардіології є питання проведення багатосудинної ангіопластики у пацієнтів з розповсюдженим коронарним атеросклерозом. Вирішення цього питання вимагає аналізу багатьох факторів: визначення багатосудинного ураження, можливість і доцільність проведення повної і неповної реваскуляризації міокарда, аналіз віддалених результатів багатосудинної ангіопластики і т.п. Ці фактори слід враховувати при відборі пацієнтів для проведення багатосудинної коронарної ангіопластики.

Поняття «багатосудинне ураження» коронарних артерій у різних дослідженнях має різне трактування. Існує 3 основні визначення багатосудинного ураження. Ураження вважається багатосудинним при наявності:

- стенозу >70% у 2 коронарних артеріях (70%–70%);
- стенозу >70% в одній і >50% в другій коронарній артерії (70%–50%);
- стенозу >50% у 2 коронарних артеріях (50%–50%).

Безумовно, відновлення коронарного кровотоку по всіх судинах серця є найбільш ефективним способом реваскуляризації міокарда і саме повна реваскуляризація — основна мета ангіопластики і АКШ (рис. 1.94*а–г*; 1.95*а–г*). Проте анатомічні особливості коронарних артерій, клінічний стан хворого й технічні можливості клініки не завжди дозволяють відновити коронарний кровотік у всіх уражених артеріях. Основною причиною використання тактики неповної реваскуляризації міокарда є анатомічна неможливість дилатації стенозу або реканалізації оклюзії в ураженому сегменті коронарної артерії. Однак обговорюється й інша причина розвитку неповної реваскуляризації міокарда при багатосудинному ураженні, пов'язана насамперед із рестенозом. У більше ніж ⅓ пацієнтів після коронарної ангіопластики діагностують рестеноз у раніше ураженому сегменті, що вимагає повторного обстеження і лікування. При багатосудинному ПКВ підвищується ймовірність утворення повторних звужень у найближчий період після лікування. Більше того, рестенотичне ушкодження уражених сегментів буває більш гемодинамічно значимим, ніж раніше наявний стеноз (якщо його первинний розмір не перевищує 75%). У деяких клініках не вважають обов'язковим проводити ангіопластику в уражених сегментах <70%, щоб не провокувати повторне, рестенотичне звуження цього сегмента в найближчі 3–6 міс.

Концепція повної та неповної реваскуляризації вперше запропонована й обговорювалася в перші роки появи коронарної хірургії. Використання цих стратегій значно поліпшувало стан пацієнтів з ІХС, підвищувало толерантність до фізичного навантаження після АКШ.

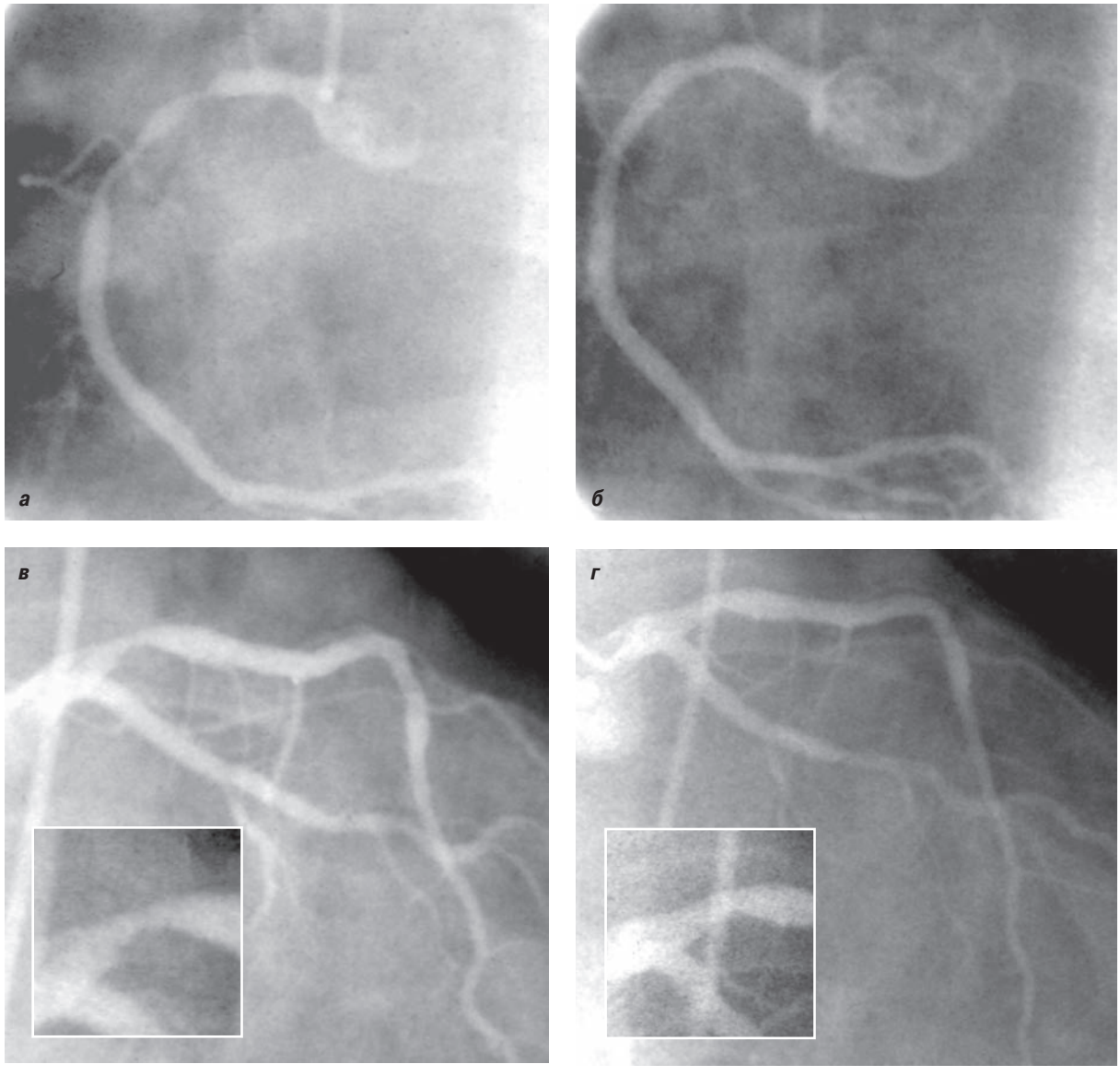


Рис. 1.94. *Коронарограма ПКА хворого М. із багатосудинним ураженням до (а) та після (б) першого ПКВ в ПКА; коронарограма ЛКА хворого М. зі стенозом у проксимальному сегменті ПМШГ ЛКА із багатосудинним ураженням до проведення другого ПКВ в ПМШГ ЛКА (в) та після проведення другого ПКВ в ПМШГ ЛКА (г)*

Згодом досвід ПКВ підтвердив концепцію повної та неповної реваскуляризації. У період розвитку коронарної ангіопластики неповну реваскуляризацію проводили у пацієнтів груп високого ризику (вік, низька функція ЛШ, виражена супутня патологія, складна коронарна морфологія). У багатьох дослідженнях вивчали ступінь реваскуляризації і її вплив на виживаність пацієнтів, але відмінності у виживаності пацієнтів без гострого ІМ при проведенні повної реваскуляризації не виявлені. Однак повторні ангіопластики або АКШ у групах неповної реваскуляризації виконували частіше, ніж у пацієнтів після повної реваскуляризації міокарда.

На сьогодні реваскуляризацію поділяють на 3 групи: повна анатомічна, повна функціональна та неповна функціональна (табл. 1.12). На жаль, на сьогодні немає точного визначення оптимальної реваскуляризаційної стратегії, однак можна припустити, що ключовим фактором у виборі стратегії буде функція ЛШ.

Отже, повна реваскуляризація міокарда є основною метою коронарної ангіопластики. У міру розширення показань до інтервенційних втручань при ІХС усе частіше застосовують спосіб повної функціональної реваскуляризації міокарда, який значно зменшує вираженість, а іноді повністю усуває симптоми захворювання.

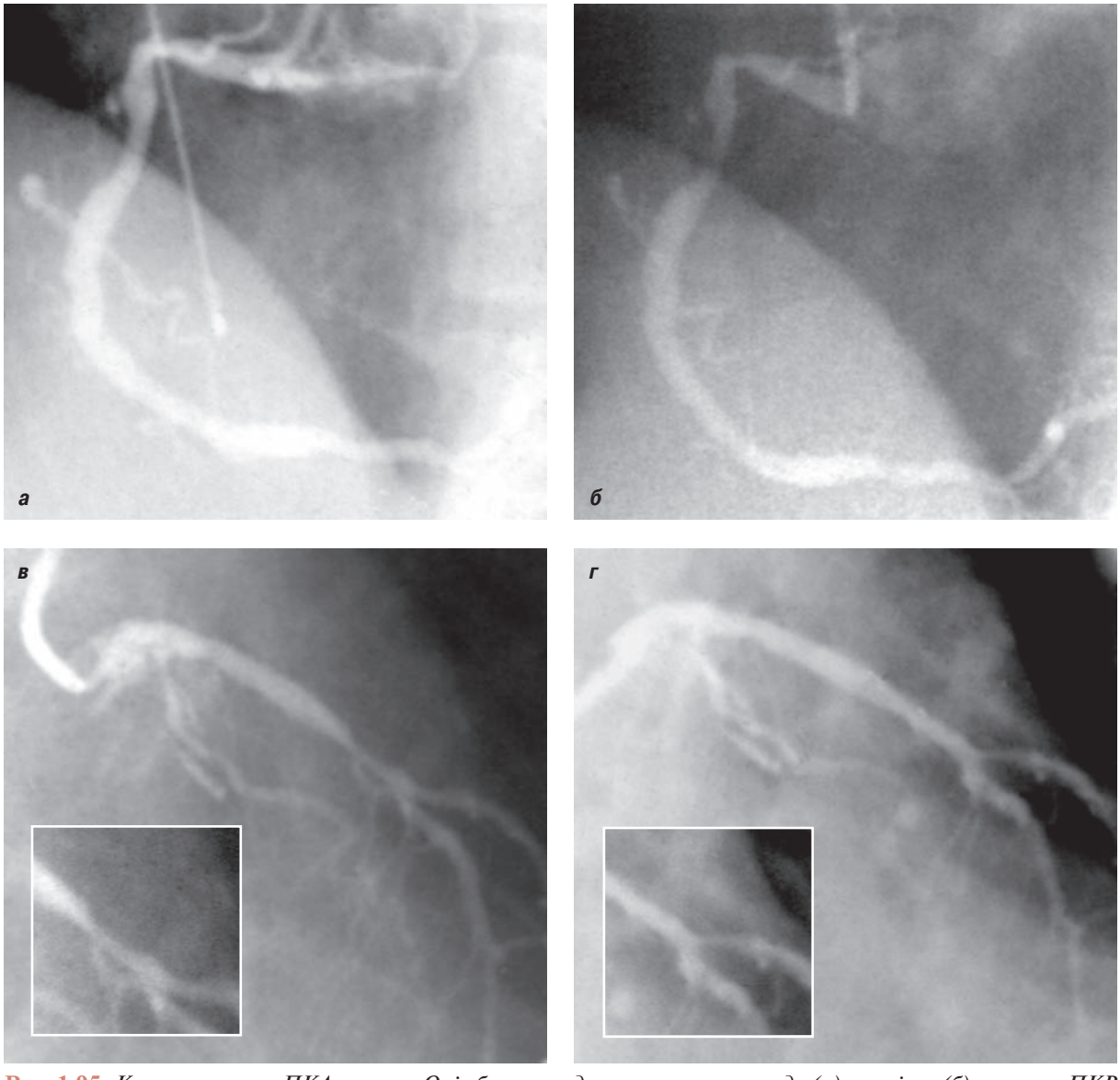


Рис. 1.95. *Коронарограма ПКА хворого О. із багатосудинним ураженням до (а) та після (б) першого ПКВ в ПКА; коронарограма ЛКА зі стенозом у середньому сегменті ПМШГ ЛКА хворого М. із багатосудинним ураженням до проведення другого ПКВ в ПМШГ ЛКА (в) та після проведення другого ПКВ в ПМШГ ЛКА. Діагностовано спазм в усті ДГ після проведення ангіопластики (г)*

Таблиця 1.12

Перкутанна реваскуляризаційна стратегія

Реваскуляризаційна стратегія	Визначення	Очікуваний клінічний результат
Повна анатомічна реваскуляризація	Дилатація всіх стенозів >50% у судинах не менше 1,5 мм у діаметрі	Відповідає повній функціональній реваскуляризації
Повна функціональна реваскуляризація	Дилатація тільки тих стенозів, які можуть бути причиною ішемії	Такий самий результат, як і при повній анатомічній реваскуляризації, у пацієнтів із збереженою функцією ЛШ. Анатомічна реваскуляризація більш доцільна у пацієнтів з вираженою дисфункцією ЛШ
Неповна функціональна реваскуляризація	Неможливість дилатувати всі стенози, які викликають ішемію	Результат гірше, ніж у 2 попередніх групах

Неповну функціональну реваскуляризацію, як правило, використовують у тих клінічних ситуаціях, коли технічно неможливо відновити кровотік по одному (декільком, але не всім)

з уражених сегментів коронарного русла. Однак для зменшення вираженості симптоматики та часткового відновлення кровопостачання міокарда проводять неповну реваскуляризацію в якості паліативного втручання (рис. 1.96*а*). Таким чином, на схемі визначається оклюзія правої коронарної артерії з одночасною наявністю субтотального стенозу передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії (див. рис. 1.96*а*). Після інфаркту задньої стінки ЛШ оклюзія правої коронарної артерії призвела до акінезії інфарктної зони при наявності субтотального стенозу в передній міжшлуночковій гілці лівої коронарної артерії. Відновлення кровотоку по передній міжшлуночковій гілці лівої коронарної артерії в цьому випадку може привести до повного зникнення симптомів стенокардії. Це буде повна функціональна реваскуляризація, тому що адекватно усунуте основне джерело, пов'язане з ішемізацією міокарда (субтотальний стеноз передньої міжшлуночкової гілки). Проте, якщо оклюзована права коронарна артерія у пацієнта буде забезпечена колатеральним кровотоком з лівої коронарної артерії і буде визначатися контрактильність задньої стінки ЛШ, то ангіопластика в передній міжшлуночковій гілці буде розцінена як неповна функціональна реваскуляризація (рис. 1.96*б*). Але навіть у цьому випадку адекватність втручання може визначатися ступенем колатерального кровотоку та гемодинамічною значимістю правої коронарної артерії. Наприклад, виражений колатеральний кровотік з передньої міжшлуночкової гілки і наявність лівого типу кровопостачання задньої стінки ЛШ може визначити цей варіант реваскуляризації як адекватний. Подібний приклад колатерального кровотоку третього ступеня з передньої міжшлуночкової гілки в оклюзовану праву коронарну артерію наведений на рис. 1.97*а*, *б*.

Серед пацієнтів, у яких ангіопластику виконують для поліпшення віддаленої виживаності, підвищення толерантності до фізичного навантаження, неповна, але адекватна реваскуляризація (повна функціональна реваскуляризація) абсолютно виправдана і досягає своєї мети. У доповіді CASS Registry зазначено, що не існує різниці у віддалених клінічних результатах АКШ у пацієнтів із трисудинним ураженням і проведенням повної анатомічної і повної функціональної реваскуляризації. У пацієнтів з вираженою стенокардією і зниженою функцією ЛШ повна реваскуляризація (шунтування ⩾3 артерій) була пов'язана з покращанням виживаності при використанні багатоваріантного аналізу. Публікації співробітників клініки Mayo (Bell, 1990) підтверджують, що у пацієнтів з тяжким перебігом стенокардії після ангіопластики також відзначені кращі результати при використанні методики повної реваскуляризації (повна анатомічна), ніж у пацієнтів зі стенокардією середнього ступеня тяжкості. Серед 867 пацієнтів з ІХС і багатосудинним ураженням, у яких успішно проведена коронарна ангіопластика,

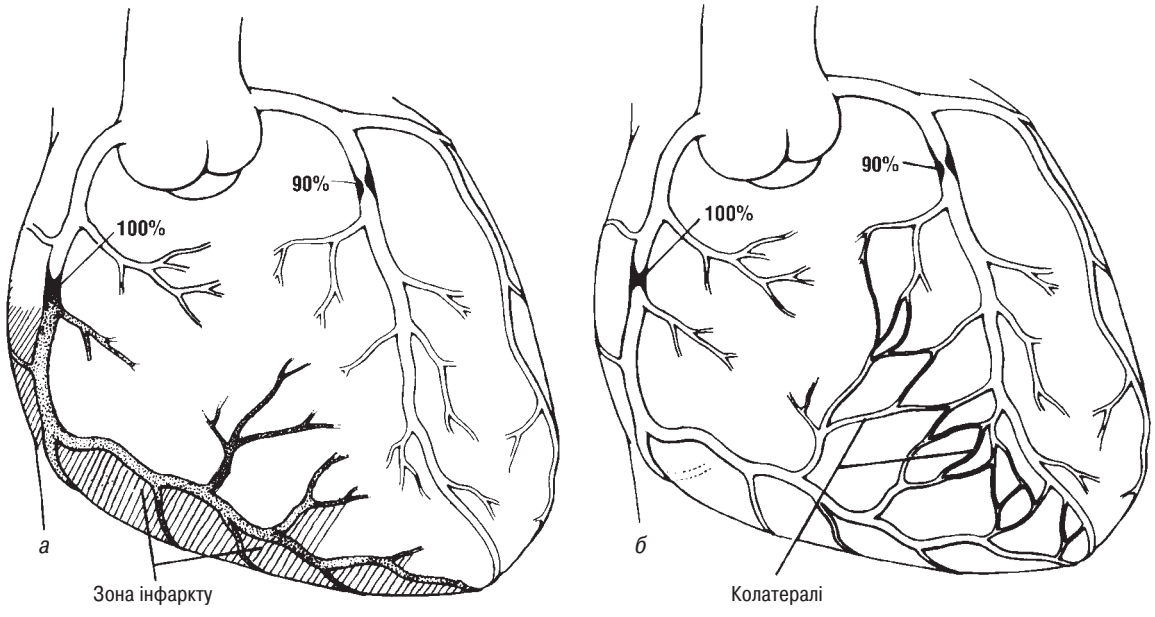


Рис. 1.96. *Коронарні артерії серця: оклюзія ПКА, субтотальний стеноз у ПМШГ ЛКА та відсутність колатерального кровотоку (а); оклюзія ПКА, субтотальний стеноз у ПМШГ ЛКА і колатеральний кровотік зі звуженої ПМШГ в оклюзовану ПКА (б)*

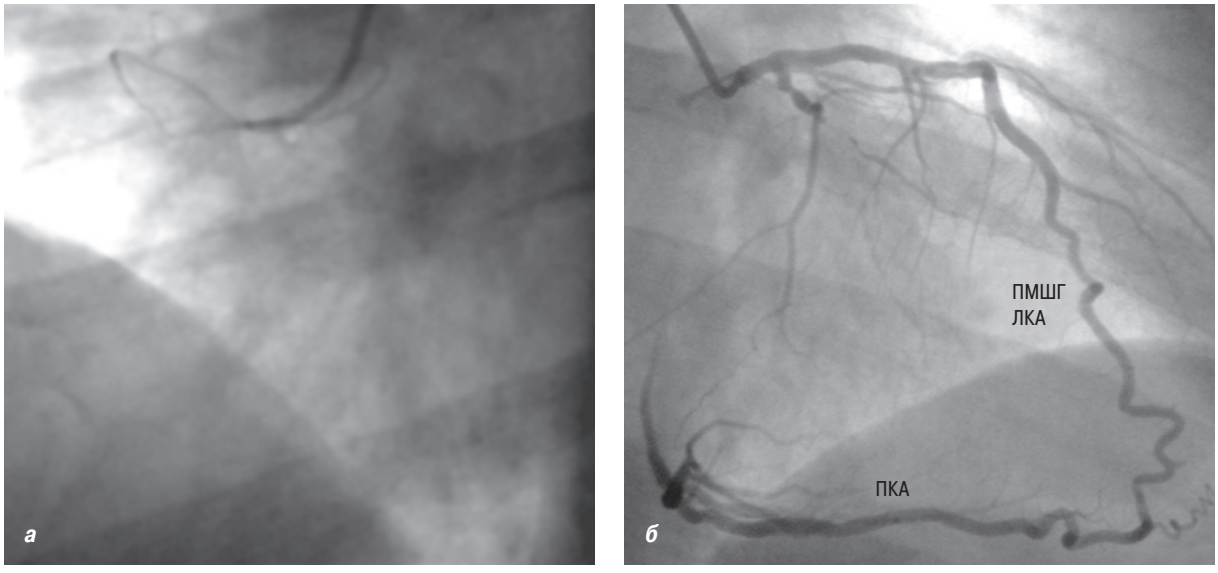


Рис. 1.97. *Коронарограма ЛКА хворого з колатеральним кровотоком 3-го ступеня із ПМШГ в оклюзовану ПКА (а); коронарограма хворого із оклюзією ПКА і колатеральним кровотоком (б)*

повна функціональна реваскуляризація не була пов'язана зі збільшенням кількості ускладнень протягом кількох років після проведення втручання. Проте за даними багатоваріантного аналізу виявлено, що у 937 пацієнтів після коронарної ангіопластики з вихідною стенокардією спокою тактика неповної реваскуляризації була прямо пов'язана з ускладненнями захворювання, які розвинулися в найближчі кілька років після коронарної ангіопластики. Таким чином, клінічний стан хворих, тобто тяжкість стенокардії, може визначати віддалені результати лікування, якщо проводять повну функціональну реваскуляризацію міокарда. Чим більше виражені симптоми стенокардії і чим нижча фракція ЛШ, тим більш повну ревакуляризацію необхідно проводити у цих хворих для досягнення стійкого віддаленого результату лікування. У пацієнтів зі стенокардією середнього ступеня вираженості неповну (але функціонально виправдану) реваскуляризацію можна більш широко використовувати у складних випадках, коли проведення анатомічно повної реваскуляризації міокарда за допомогою катетерної техніки неможливе.

Вплив кількості уражених артерій на ускладнення, які виникають в період проведення коронарної ангіопластики, проаналізовано у 1764 пацієнтів у другому дослідженні (**NHLBI** (the National Heart, Lung, and Blood Institute) **PTCA** (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty) **Registry**) за період з 1985 по 1986 р. (табл. 1.13).

Таблиця 1.13

Залежність ускладнень ПКВ від кількості уражених артерій, що виникають у період проведення коронарної ангіопластики (NHLBI PTCA Registry за період з 1985 по 1986 р.)

Ускладнення	Ураження , %			p
	одно-судинне (n=838)	дво-судинне (n=559)	три-судинне (n=367)	
Смерть	2 (0,2)	5 (0,9)	8 (2,2)	<0,001
Нефатальний ІМ	29 (3,5)	29 (5,2)	19 (5,2)	Недостовірно
Термінове АКШ	24 (2,9)	22 (3,9)	16 (4,4)	Недостовірно

Серйозні ускладнення (смерть, нефатальний ІМ або екстрене АКШ) відзначені у 5,5% пацієнтів з односудинним ураженням, у 8,1% — з двосудинним і у 9,3% — із трисудинним. Периферичні ускладнення, тобто ті, які пов'язані з пункцією стегнової артерії і потребують хірургічного втручання на периферичних судинах, або необхідність у проведенні гемотрансфузії виникали приблизно у 2,5% пацієнтів з багатосудинним ураженням після проведення ПКВ.

Багатосудинна ангіопластика у пацієнтів зі збереженою функцією ЛШ

З метою визначення оптимального способу реваскуляризації обстежили >4000 пацієнтів з ІХС і багатосудинним ураженням коронарного русла, які були рандомізовані в 6 дослідженнях. У кожному дослідженні порівнювали результати багатосудинної коронарної ангіопластики (ПКВ) і АКШ. Критерії включення і виключення паці-

єнтів з цих досліджень наведені в табл. 1.14, а базові характеристики — у табл. 1.15 і 1.16.

Коронарну ангіопластику проводили, як правило, у судинах зі стенозом >50% і діаметром не менше 1,5 мм. Більше того, виживаність тканини міокарда в зоні ураженого сегмента судин визначали за допомогою неінвазивних методів. Нестандартні способи для відновлення кровотоку у звужених коронарних артеріях такі, як атеректомія і стенти, застосовували тільки в дослідженнях CABRI (Coronary Angioplasty Bypass Revascularization Investigation) і BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation). Внутрішню грудну артерію використовували при проведенні АКШ у 75%, крім дослідження GABI (German Angioplasty Bypass Surgery Investigation) — 37%.

Таблиця 1.14

Рандомізовані дослідження ПКВ порівняно з АКШ: критерії включення та виключення пацієнтів з дослідження

Назва дослідження	n	Критерій
RITA	1011	Включення: одно-, дво- і трисудинного ураження (75% стеноз). Уражена артерія кровопостачає не менше 20% міокарда. У всіх пацієнтів є стенокардія і об'єктивні ознаки ішемії міокарда. Реваскуляризація можлива як при ПКВ, так і при АКШ. Виключення: попередні ПКВ або АКШ, ураження стовбура ЛКА, виражені гемодинамічні ураження клапанів серця
ERACI	127	Включення: багатосудинна коронарна хвороба (⩾2 судин із ⩾70% стенозом). Виключення: дилатаційна ішемічна кардіоміопатія, виражене трисудинне ураження з ФВ ⩽35%, значне звуження стовбура ЛКА, виражене ураження клапанного апарату, гострий ІМ
GABI	358	Включення: вік <75 років, стенокардія II ФК, багатосудинне ураження коронарних артерій (⩾2 судин зі стенозом ⩾70%). Виключення: попередня ПКВ або АКШ, повна оклюзія, стеноз стовбура ЛКА ⩾30%, ФВ ЛШ >50%, довжина ураження >2 см, дифузна коронарна хвороба, ІМ протягом 4 тиж
CABRI	1054	Включення: вік до 76 років, багатосудинне ураження (не менше 2 судин зі стенозом >50%). Виключення: попередня ПКВ або АКШ, ураження стовбура ЛКА ⩾50%, перші 10 днів гострого ІМ, ФВ — 35%, нещодавно перенесений інсульт, різна супутня патологія
EAST	392	Включення: дво- або трисудинне ураження, стенокардія, об'єктивно підтверджена результатами неінвазивних методів діагностики. Виключення: попередня ПКВ, не більше 2 тотальних оклюзій, ФВ — 25%, ІМ протягом перших 5 днів
BARI	1011	Включення: вік від 17 до 80 років, багатосудинне ураження (судини зі стенозом не менше 50%) з клінічно підтвердженою стенокардією (ФК III–IV, нестабільна стенокардія). Нещодавно перенесений не-*Q*-ІМ або стенокардія напруження (I–II ФК) з вираженою ішемією під час навантажувального тестування. Нещодавно перенесений *Q*-ІМ або ФВ ЛШ <50% або без стенокардії, але з вираженою ішемією, яка підтверджена результатами неінвазивного тестування. Виключення: екстрена реваскуляризація, стеноз стовбура — 50%, первинний коронарний спазм, виражена аортальна кальцифікація

Таблиця 1.15

Рандомізовані дослідження ПКВ порівняно з АКШ: дизайн дослідження та базові характеристики

Показник	RITA	ERACI	GABI	CABRI	EAST	BARI
Кількість хворих, n	1011	127	359	1054	392	1829
Дизайн дослідження						
Запланований період спостереження, років	10	3	1	5–10	5	10
Необхідність у повній реваскуляризації	Так	Ні	Так	Ні	Ні	Ні
Включення пацієнтів з тотальними оклюзіями	Так	Так	Ні	Так	Ні	Так
Використання нових пристроїв	Ні	Ні	Ні	Так	Ні	Так
Втручання на внутрішній грудній артерії, %	74	77	37	81	90	82
Базові характеристики						
Вік, років	57	57	—	60	61	61
Чоловіки, %	81	54	80	78	73	74
Попередній ІМ, %	43	31	47	43	41	55
Нестабільна стенокардія, %	59	53	14	15	62	65
ФВ ЛШ, %	—	61	56	63	62	57
1 уражена артерія, %	45	0	0	0	0	0
2 уражені артерії, %	43	55	82	58	60	59
3 уражені артерії, %	12	45	18	40	40	41

Таблиця 1.16

Рандомізовані дослідження ПКВ порівняно з АКШ: ефективність ПКВ та ступінь реваскуляризації

Назва дослідження	Ефективність ПКВ (%)	Ступінь реваскуляризації
RITA	87	Повна функціональна реваскуляризація у пацієнтів із дво- і трисудинним ураженням. ПКВ проведений відповідно в 81 і 63% випадків
ERASI	92	Повна функціональна реваскуляризація досягнута у 89% випадків
GABI	92	Повна анатомічна реваскуляризація досягнута у 86% випадків
CABRI	91	Повна функціональна реваскуляризація
EAST	88	Повна функціональна реваскуляризація
BARI	88	Повна функціональна реваскуляризація

Результати лікування в госпітальний період

Особливості госпітального періоду пацієнтів після багатосудинної ангіопластики зумовлені насамперед тим, що дилатація артерії в ураженому сегменті часто призводить до мікроскопічних дисекцій у місці дилатації. Одним з механізмів коронарної ангіопластики, що визначає збільшення просвіту артерії після втручання, є мікроскопічне розтріскування стінки артерії після роздування балона. Щоб знизити ризик великої дисекції, деякі дослідники використовують балон-катетер за розміром менший передбачуваного діаметра артерії або тиск у балоні нижчий номінального. Проте подібна практика успішна тільки при наявності дуже м'яких атеросклеротичних бляшок. Найчастіше такий спосіб призводить до вираженого залишкового стенозу (рис. 1.98*а*, *б*) і поверненню клінічних проявів у результаті активації «зворотної тяги» (стретчинг) артерії.

Однак у деяких випадках дисекція може бути досить великою і видимою на ангіограмі. У цьому випадку існує небезпека різкого порушення кровотоку в цій артерії і виникнення гострого тромбозу дилатованого сегмента. Процес тромбоутворення, як правило, відбувається протягом 1-ї години–1-ї доби після втручання (тобто в період госпіталізації). Саме тому дуже важливо оцінювати результати лікування в госпітальний період після багатосудинної ангіопластики.

У рандомізованих дослідженнях ПКВ була успішною у 87–92% випадків, смертність склала 0,7–5%, ІМ розвинувся в 2,3—6,3% випадків (у період госпіталізації), екстрене АКШ виконане у 1,5–10,3% хворих (див. табл. 1.16; 1.17). Летальність у групах хворих після ангіопластики і АКШ була приблизно однаковою, хоча у пацієнтів після ангіопластики відзначена нижча частота госпітальних ІМ і коротший період перебування в стаціонарі.

Віддалені результати

У клінічних спостереженнях протягом 1–3 років пацієнтів після АКШ та ангіопластики не відзначені серйозні відмінності за такими показниками, як смертність, ІМ, толерантність до фізичного навантаження. Проте, порівнюючи результати АКШ та коронарної ангіопластики, необхідно відзначити, що в групі ПКВ більше пацієнтів з рекурентною стенокардією, ніж у групі АКШ (30–40% порівняно з 20–25%), у 3–10 раз частіше проводили повторну реваскуляризацію тієї ж артерії в групі ПКВ (32–

Таблиця 1.17

Рандомізовані дослідження ПКВ порівняно з АКШ: внутрішньогоспітальні результати

Назва дослідження	Метод	Ускладнення, %			Коментарі
		Смерть	ІМ	АКШ	
RITA	ПКВ АКШ	0,7 1,2	3,5 2,4	4,5 —	Тривалість госпіталізації: ПКВ — 4 дні, АКШ — 12 днів
ERASI	ПКВ АКШ	1,5 4,6	6,3 6,2	1,5 —	Інсульт: ПКВ — 1,5%, АКШ — 3,1%
GABI	ПКВ АКШ	1,1 2,5	2,3 8,1*	2,8 —	Інсульт: ПКВ — 0%, АКШ — 1,2%; пневмонія після ПКВ — 1,1%, після АКШ — 10,6%, p<0,001; госпіталізація: ПКВ — 5 днів, АКШ — 19 днів; стенокардія після ПКВ — 18%, після АКШ — 7%, p<0,005
CABRI	ПКВ АКШ	1,3 1,3	— —	3,3 —	—
EAST	ПКВ АКШ	1 1	3 10,3*	10,1 —	Інсульт: ПКВ — 0,5%, АКШ — 1,5%
BARI	ПКВ АКШ	1,2 1,3	2,1 4,6*	6,3 —	Інсульт: ПКВ — 0,2%, АКШ — 0,8%; дихальна недостатність після ПКВ — 1%, АКШ — 2,2%, p<0,05

*p<0,01.

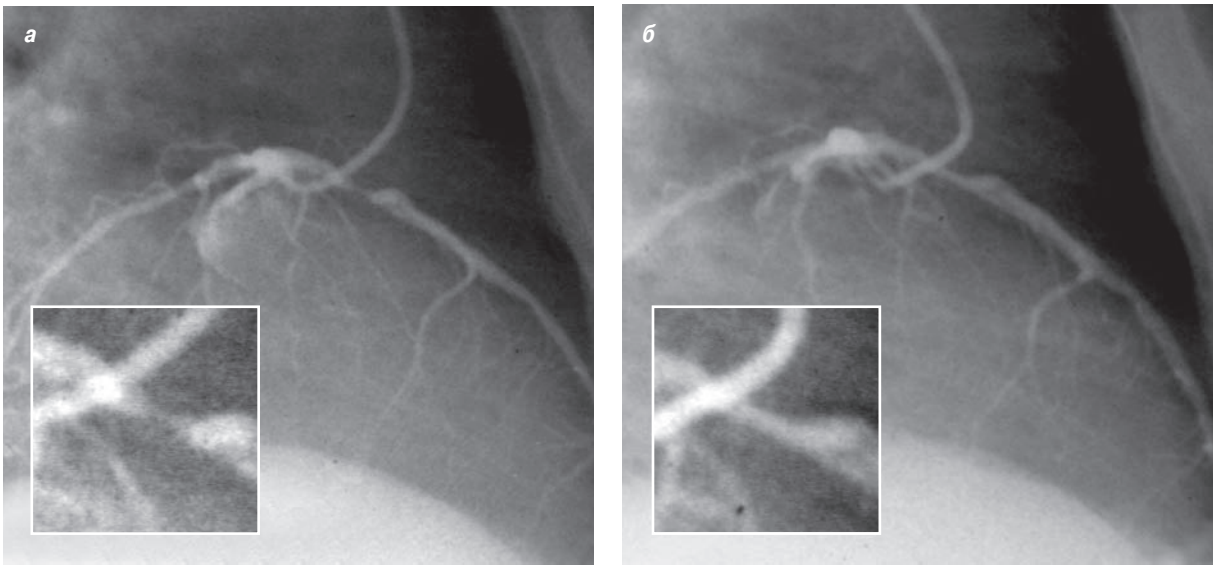


Рис. 1.98. *Коронарограма хворого з 90% стенозом у проксимальному сегменті ПМШГ ЛКА до ангіопластики (а) та після ангіопластики. Залишковий стеноз — 50% (б)*

54% — у групі ПКВ і 2–13% — у групі АКШ). Проведення АКШ було показане приблизно 20% хворих після коронарної ангіопластики (табл. 1.18).

Таблиця 1.18

Рандомізовані дослідження ПКВ порівняно з АКШ: віддалені результати

Назва дослідження	Час спостереження, років	Метод	Ускладнення, %			
			Смерть	ІМ	Повторна реваскуляризація	Відсутність симптомів захворювання
RITA	2,5	ПКВ	3,1	3,6	35	69
		АКШ	3,6	3,9	3,8	79
ERASI	1	ПКВ	3,2	3,2	32	—
		АКШ	0	1,8	3,2	—
GABI	3	ПКВ	—	—	37	60
		АКШ	—	—	3,2	80
	1	ПКВ	2,6	4,5	44	71
		АКШ	6,5	9,4	6	74
CABRI	1	ПКВ	3,9	4,9	35,6	67
		АКШ	2,7	3,5	2,1	75
EAST	3	ПКВ	7,1	14,6	54	80
		АКШ	6,2	19,6	13	88
BARI	5	ПКВ	14	8	54	—
		АКШ	11	9	8	—
	Пацієнти з цукровим діабетом	ПКВ	35	—	62	—
		АКШ	19	—	8	—

Allis і співавтори проаналізували результати 2-річного лікування 350 пацієнтів з ІХС і багатосудинним ураженням та багатосудинною ангіопластикою з метою визначення частоти виживаності. Після аналізу ангіографічних і клінічних даних визначені незалежні предиктори серйозних коронарних подій (смерть, ІМ або необхідність проведення АКШ). У такий спосіб у всіх пацієнтів без стенокардії спокою, цукрового діабету і стенозу в проксимальному сегменті передньої міжшлуночкової гілки відзначена 97% дворічна виживаність без нападів стенокардії. У період спостереження всі пацієнти цієї групи були живі. У пацієнтів з 2 і більше із перерахованих факторів (стенокардія спокою, цукровий діабет і стеноз у проксимальному сегменті передньої міжшлуночкової гілки) показник 2-річної смертності становив >25%, а виживаності з відсутністю стенокардії — <50%. Збережена функція ЛШ була найбільш потужним протектором виживаності.

У роботі B. Meier і співавторів частота задовільних віддалених результатів через 14 міс після ангіопластики склала 84% (критерії: зникнення нападів стенокардії, значне поліпшення результатів функціональних тестів), проте вона була вірогідно нижчою, ніж відсоток успішних віддалених результатів після АКШ (94% пацієнтів без симптомів захворювання через 26 міс після операції АКШ).

Протилежні результати встановлені в дослідженні D. Holmes і співавторів. Серед обстежених пацієнтів через 1 рік після ангіопластики у 96% хворих не відзначена клініка стенокардії порівняно з 88% пацієнтів, у яких було виконане АКШ. Аналогічні дані наводяться в іншому багатоцентровому дослідженні, проведеному в США.

Функціональне покращання та зникнення симптомів стенокардії були відзначені у 88% па-

цієнтів через 3–18 міс після ангіопластики. З них у 9,4% пацієнтів проводили повторний ПКВ і у 6,3% — АКШ у той самий період. Згідно з даними Американського реєстру коронарної ангіопластики у 74% пацієнтів через 24 міс після коронарної ангіопластики відзначені хороші та задовільні віддалені результати. За результатами дослідження M. Bertrand у 86% пацієнтів через 6 міс після втручання не відзначали клінічних симптомів стенокардії та об'єктивних ознак ішемії міокарда.

Дані різних центрів і результати багатоцентрових досліджень щодо кардіальних ускладнень і рецидивів стенокардії протягом 1 року після коронарної ангіопластики наведені в табл. 1.19.

Таблиця 1.19

Результати досліджень щодо кардіальних ускладнень і рецидиву стенокардії протягом 1 року після коронарної ангіопластики

Клінічні фактори	NHLBI (США)	Рочестер (Великобританія)	Лілль (Франція)	Середні дані
Повторна ангіопластика, %	12	10	22	14
АКШ, %	11	12	1	9
ІМ, %	3	3	1	2

Тезис про залежність віддалених результатів коронарної ангіопластики від ступеня реваскуляризації міокарда побічно підтверджується при порівнянні цих результатів після ангіопластики поодиноких і множинних уражень коронарного русла. Через 1–5 років після втручання при поодиноких ураженнях у 70–85% пацієнтів були відсутні симптоми захворювання, а при множинних ураженнях зникнення симптомів стенокардії через 1–6 років після ангіопластики відзначене у 50–75% пацієнтів (табл. 1.20, 1.21).

При багатосудинному ураженні коронарного русла віддалені результати після коронарної ангіопластики були дещо гірші (див. табл. 1.21). Незважаючи на більш високий відсоток пацієнтів без симптомів захворювання після ангіопластики односудинних уражень, інші показники, зокрема смертність, частота ІМ і повторних втручань (ПКВ або АКШ), порівнянні в групах з одно- і багатосудинними ураженнями.

При тривалому спостереженні 2271 хворого K. Kent і співавтори дійшли висновку, що після 1 року спостереження відзначена значна потреба в повторній реваскуляризації міокарда (14% — при повторній ангіопластиці та 12% — при АКШ). При цьому у 67% хворих відзначали стійке покращання. Частота смертності протягом 1 року склала 1,6%. J. Talley і співавтори отримали аналогічні результати при 5-річному спостереженні 424 хворих після ПКВ.

Таблиця 1.20

Віддалені результати коронарної ангіопластики у пацієнтів з односудинним ураженням коронарного русла

Автор (рік)	Кількість хворих, n	Період спостереження, років	Смертність, %	ІМ, %	АКШ, %	Коронарна ангіопластика,%	Без симптомів, %
Kent et al. (1984)	1115	2	2,2	3,4	12	14	74
Faxon et al. (1983)	214	1,5	2,6	9,5	38	9	82
Gruentzig et al. (1987)	98	6	3,0	—	12	18	62
Talley et al. (1988)	369	5	3,5	5,5	16	20	84
Mabin et al. (1985)	87	1,2	0,1	3,0	10	17	74
Detre et al. (1988)	709	1,0	1,3	1,7	5,5	21	76
Середні дані			2,1	4,6	15,6	18,5	75,3

Таблиця 1.21

Віддалені результати коронарної ангіопластики у пацієнтів з багатосудинним ураженням коронарного русла

Автор (рік)	Кількість хворих, n	Період спостереження, років	Смертність, %	ІМ, %	АКШ, %	Коронарна ангіопластика,%	Без симптомів, %
Hartzler et al. (1983)	90	1,0	2,0	—	6	8	—
Vliestra et al. (1983)	100	0,5	—	2,0	12	19	56
Kent et al. (1986)	282	2,0	6,4	6,0	38	14	56
Dorros et al. (1984)	285	1,0	—	0,3	6	20	—
Cowley et al. (1985)	44	2,0	—	2	18	10	48
Gruentzig et al. (1987)	71	6,0	8	—	7	13	72
DiSciascio et al. (1988)	50	0,5	4	4,0	4	30	74
Detre et al. (1988)	703	1,0	2,6	3,4	7,4	—	76
Середні дані			2,6	3,0	12,3	16,3	60,7

K. Detre і співавтори аналізували віддалені результати коронарної ангіопластики у хворих з одно- (46%) і багатосудинним ураженням коронарного русла (54%). Більш успішний результат відзначений у хворих з односудинним ураженням. За результатами спостереження протягом 1 року встановлено, що у хворих з багато- і односудинним ураженням летальність склала відповідно 4,6

і 1,8%, частота нефатального ІМ — 8,8 і 5,4%, частота повторної коронарної ангіопластики — 18,8 і 18,1%, кількість операцій АКШ — 15,3 і 10,7%. Слід зазначити, що подібні дослідження проводили також багато інших авторів.

ПКВ у пацієнтів з ІХС і багатосудинним ураженням та/або цукровим діабетом

У хворих із багатосудинним ураженням та іншими ознаками високого ризику ускладнень виконання АКШ, порівняно з ПКВ, дає кращі показники виживаності. Однак відмінності стосовно вартості лікування і якості життя між результатами АКШ і ПКВ втрачаються протягом 10–12-річного спостереження. Рішення про повну реваскуляризацію або про відновлення просвіту тільки в тій артерії, яка викликає ішемію, приймається індивідуально.

Хоча формальні дані порівняння результатів ПКВ і АКШ при цукровому діабеті відсутні, інваріабельний аналіз post hoc показав, що результати ПКВ гірші, ніж результати АКШ. У дослідженні ARTS (Artery Revascularization Therapies Study), у якому порівнювали результати ПКВ і АКШ у пацієнтів з багатосудинним ураженням та цукровим діабетом, виявили, що результати обох видів лікування не є задовільними; при цьому результати ПКВ гірші результатів АКШ. Смертність протягом 3 років після ПКВ 7,1%; після АКШ — 4,2%. Відзначена значима відмінність у показниках виживаності без ускладнень: у групі ПКВ цей показник склав 52,7%; у групі АКШ — 81,3%. У випадках багатосудинного ураженням, коли є 1 або 2 гемодинамічно значимих стенози (фракційний резерв кровотоку <0,75), результати ПКВ такі ж сприятливі, як і результати АКШ, яке виконується при ⩾3 значимих стенозах, незважаючи на однакову ангіографічну поширеність хвороби (Рекомендації для ПКВ при багатосудинному ураженні та/або цукровому діабеті: клас IIb, рівень доказовості C). Дані про застосування елютинг-стентів у пацієнтів з багатосудинним ураженням та/або цукровим діабетом, що надходять, можуть змінити цю ситуацію.

Порядок дилатації коронарних стенозів при багатосудинному ураженні

Черговість, з якою відбувається дилатація коронарних стенозів, прямо пов'язана з безпекою та ефективністю ангіопластики. Повні оклюзії, які забезпечуються колатералями з інших артерій, дилатують у першу чергу, потім дилатації піддають гемодинамічно значимі стенози в артеріях, які кровопостачають іншу частину міокарда. Якщо основний гемодинамічний стеноз розміщений в артерії, яка кровопостачає невелику частину міокарда, ми пропонуємо проводити дилатацію стенозованих сегментів у найбільш важливих артеріях, тобто в тих, які відповідають за найбільш функціональні ділянки міокарда (передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії і т.д.). Якщо 2 стенози розміщені в судинах однакового діаметра, то в першу чергу ангіопластику проводять у сегменті артерії з кращим колатеральним кровотоком. При наявності проксимального й дистального стенозу однієї артерії ми пропонуємо спочатку проводити ангіопластику дистального стенозу (це правило не поширюється на стентування стовбура лівої коронарної артерії). У цьому випадку можна обмежитися використанням лише одного балона-катетера, який може успішно пройти через проксимальний стеноз, і провести дилатацію в дистальному сегменті, а потім після тракції вже використаного балона провести ангіопластику в проксимальному сегменті коронарної артерії. Однак у деяких ситуаціях, коли використовувати один балон при дилатації двох стенозів в одній артерії неможливо (значна зміна калібру сегмента в 2 уражених ділянках артерії), черговість ангіопластики не має великого значення для клінічного та ангіографічного ефекту втручання.

Нечасті випадки багатосудинної хвороби і ангіопластика: ПКВ артерії, коли інші артерії оклюзовані

У деяких дослідженнях оцінювали результати коронарної ангіопластики єдиної прохідної артерії в тому випадку, якщо інші артерії були оклюзовані. Згідно з даними табл. 1.22 успіх і ускладнення цих втручань цілком порівнянні. Проте багато лікарів направляють таких пацієнтів для проведення АКШ, особливо якщо оклюзована артерія кровопостачає велику зону міокарда, функція ЛШ низька, а підходящий для коронарної ангіопластики стеноз має складну морфологію (пристінковий тромбоз, розміщення на вигині артерії і т.д.). Проте можливе і проведення інвазивних втручань (див. табл. 1.22) з достатньою ефективністю та безпекою. Однак кожний із пацієнтів повинен мати вичерпну інформацію про можливість повторних втручань і про те, що при успішному проведенні коронарної ангіопластики існує реальна можливість повторення реваскуляризації (включаючи АКШ), що може виникнути у 30–40% випадків.

ПКВ ПРИ ХРОНІЧНИХ ОКЛЮЗІЯХ

На сьогодні частота ПКВ хронічної повної оклюзії становить до 20% усіх ангіопластик

Таблиця 1.22

ПКВ однієї великої артерії при оклюзії інших артерій

Дослідник (рік)	Метод лікування	Кількість пацієнтів, n	Госпітальний період, %	Віддалений період, %		Немає стенокардії, %
			Смерть/*Q*-ІМ/АКШ	Місяці спостереження	Смерть/*Q*-ІМ/ПКВ/АКШ	
Lafont (1993)	ПКВ ПМШГ ЛКА або ПКА, коли друга артерія оклюзована	193	0,5/0,5/5,7	33	4,7/3,7/23,6/13,1	76
	ПКВ ПМШГ + ПКА	214	0,5/0,5/3,3		5,3/4,3/11,6/8,2	80
	АКШ ПМШГ + ПКА	194	1,5/1,0/0		8,5/3,7/1,6/2,1	74
DeBruyne (1991)	ПКВ ПМШГ або ОГ ЛКА, коли ПКА оклюзована	61	0/0/4,9	5	–/–/25/5	65
Teirstein (1990)	ПКВ ЛКА:					
	ПКА оклюзована	65	1,5/–/0	17	8/3/–/18	61
	ПКА неоклюзована	105	0/–/1,5		7/1/–/9	84

(рис. 1.99*а*, *б*). Хоча в багатьох клінічних ситуаціях добре розвинутий колатеральний кровотік забезпечує достатнє кровопостачання відповідної ділянки міокарда в стані спокою або при помірному фізичному навантаженні, проте інтра- та інтеркоронарні колатералі часто неадекватно функціонують в періоди різкого підвищення потреби міокарда в кисні, що є причиною виникнення постоклюзійної стенокардії.

Розглядаючи проблему реканалізації оклюзованих артерій необхідно чітко визначити природу оклюзії. Стан артерії до виникнення повної оклюзії значною мірою визначає клінічні прояви хвороби, наявність колатерального кровотоку, виживаність міокарда та природу коронарної обструкції. Розглянемо 2 типи утворення оклюзії.

Перший тип (табл. 1.23, рис. 1.100) — гостра оклюзія, що виникла в результаті утворення тромбу в місці помірного стенозу коронарних артерій. У більшості випадків оклюзія такого типу клінічно проявляється у вигляді гострого ІМ. Колатеральний кровотік зазвичай відсутній або слабко виражений. Відновлення кровотоку по оклюзованій артерії після гострої оклюзії протягом 4, 6 або 12 год сприяє значному поліпшенню прогнозу при гострому ІМ. Патофізіологічно тромботична обструкція складається зі зруйнованої бляшки та свіжих тромботичних мас. Подібного типу оклюзії добре реканалізуються провідниками звичайного типу, успіх втручання становить >90%. Ефективність реканалізації коронарної артерії, що зумовила інфаркт, з часом (місяці, роки) знижується, що пов'язано з реорганізацією свіжих тромбів, які зазнають фіброзу та кальцифікації.

Другий тип (див. табл. 1.23; рис. 1.101) оклюзії коронарної артерії можна визначити як повну хро-

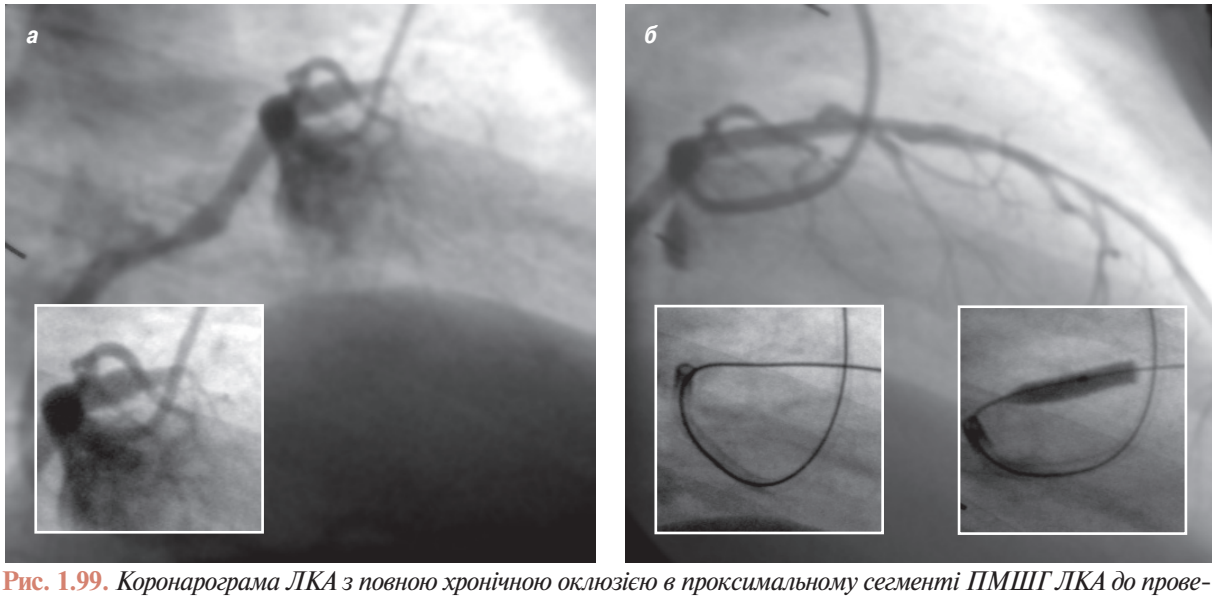


Рис. 1.99. *Коронарограма ЛКА з повною хронічною оклюзією в проксимальному сегменті ПМШГ ЛКА до проведення ПКВ (а); коронарограма ЛКА після проведення реканалізації ПМШГ ЛКА (наведено момент проведення коронарного провідника (Magnum — Meier) та момент дилатації балоном-катетером) (б)*

Таблиця 1.23

Повна коронарна оклюзія: клінічні і патоморфологічні особливості

Показник	Гостра оклюзія	Хронічна оклюзія
Прояви	Гострий ІМ	Зміни ангінозного статусу. Зазвичай стенокардія напруження (недостатність колатерального кровотоку)
Гістологія	Зруйнований фіброзний ковпачок м'якої атероматозної бляшки. Як правило, оклюзуючий тромб у просвіті артерії	Складний комплекс у вигляді фіброзних і кальцинованих ділянок атеросклеротичної бляшки з організованими тромбами, розміщеними пошарово
Спонтанна реканалізація	Достатньо часто	Рідко
Інтракоронарні колатералі	Рідко	Достатньо часто (місткоподібні колатералі)
Інтеркоронарні колатералі	Іноді	Як правило
Виживаність тканини міокарда	Дуже рідко, при наявності колатерального кровотоку	Часто: колатералі підтримують виживаність. Можлива нормальна скоротність стінки лівого шлуночка у випадку дуже вираженого колатерального кровотоку в оклюзованій артерії
Ефективність ПКВ	Висока	Варіює. Залежить від часу утворення і морфології оклюзії

нічну оклюзію, що утворилася в результаті тривалого перебігу захворювання в місці субтотального звуження коронарної артерії. Клінічно виникнення хронічної оклюзії найчастіше проявляється зміною ангінозного статусу і рідше — гострим ІМ. Як правило, добре розвинутий колатеральний кровотік може забезпечувати дистальне заповнення артерії, що відповідає стенозу 90–95%. Це приводить до збереження виживаності міокардіальної тканини і запобігає розвитку стенокардії спокою. Загальна скоротлива здатність міокарда може бути нормальною (при вираженому колатеральному кровотоці) або помірно зниженою, регіональна скоротність, як правило, змінена і пов'язана з гібернацією міокарда або субендокардіальним ІМ. Патофізіологічно більшість хронічних оклюзій утворюється в місці розміщення кальцинованої атеросклеротичної бляшки. Ці обструкції, як правило, виявляються резистентними до проходження внутрішньокоронарного провідника, що зумовлює нижчу (від 50 до 70%) ефективність реканалізації.

Перкутанна реканалізація оклюзованих артерій

Показання і результати втручання

Основні показання:

- стенокардія, рефрактерна до медикаментозної терапії;
- наявність великої площі ішемізованої зони за даними неінвазивних досліджень;
- наявність ангіографічних особливостей оклюзії, які можуть сприяти успішній реканалізації (рис. 1.102).

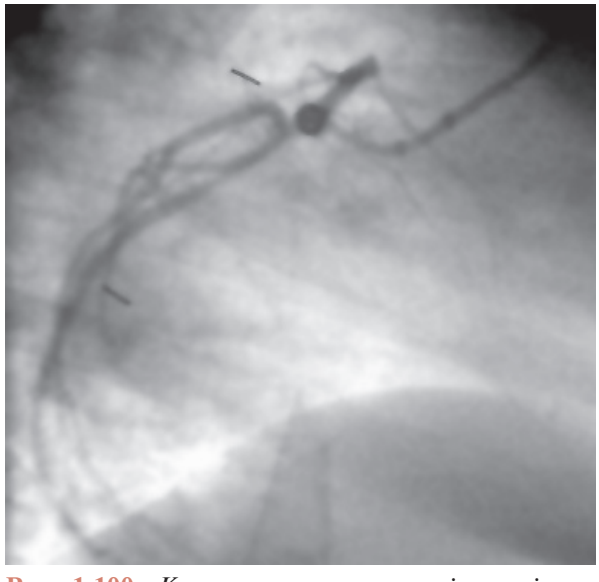


Рис. 1.100. *Коронарограма хворого із хронічною оклюзією в ПМШГЛКА*

Рис. 1.101. *Коронарограма хворого із тромботичною оклюзією в ПМШГЛКА*

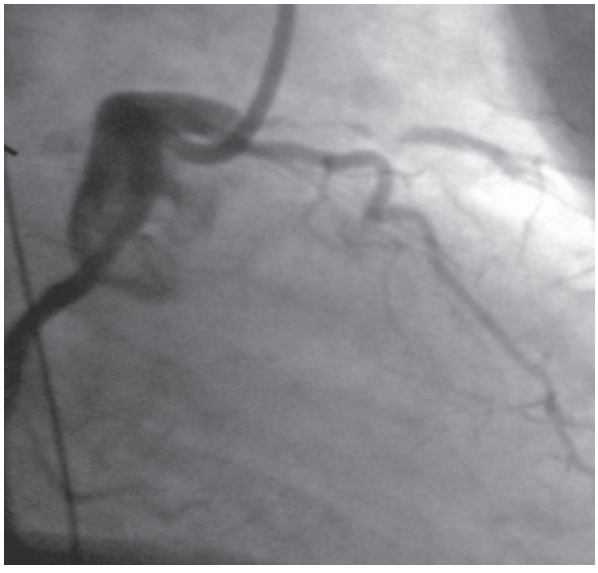


Рис. 1.102. *Коронарограма хворого з функціональною оклюзією в ПМШГ ЛКА*

Очікувані результати успішного втручання:

• зменшення вираженості або зникнення стенокардії напруження;

• покращання функції ЛШ і підвищення толерантності до фізичного навантаження;

• зменшення необхідності у проведенні АКШ на 50%.

Можливі результати успішного втручання:

• потенціальне джерело колатерального кровотоку до інших судин;

• покращання процесів ремоделювання ЛШ після гострого ІМ;

• покращання виживаності пацієнтів без стенокардії.

Успіх втручання

За даними порівняльного аналізу ефективність реваскуляризації функціональних та повних хронічних оклюзій, на жаль, залишається невисокою (табл. 1.24). Опубліковані серії досліджень, які загалом становлять 4400 хронічних коронарних оклюзій, підтверджують, що в середньому рівень успіху становить >69% (від 47 до 81%) (табл. 1.25).

Найбільш частою (80%) причиною невдалої реканалізації коронарної артерії є неможливість проведення коронарного провідника через оклюзію. Одна із причин (15%) невдалої реканалізації — неможливість проведення балона через зону оклюзії, а також неможливість дилатувати оклюзію (5%) в результаті її вираженої кальцифікації.

Предиктори успіху (табл. 1.26–1.28). Вибір пацієнта для проведення реканалізації повністю оклюзованої артерії залишається найбільш важливим предиктором успішної ангіопластики. Залежно від наявності клінічних і ангіографічних умов частота реканалізації становить 18–87% (див. табл. 1.26–1.28, рис. 1.102). Важливою умовою успішної реканалізації є «вік» оклюзії (див. табл. 1.26). Чим «молодша» оклюзія, тим вища

Таблиця 1.24

Коронарна ангіопластика неповних, функціональних та повних хронічних оклюзій: негайні результати

Автор дослідження (рік)	Група	Кількість оклюзій, n	Ефективність, %	Ускладнення, % Смерть/ІМ/АКШ	Гостра оклюзія, %
Berger (1996)	Неповна	1295	—	0/0,14/0	—
	Повна	139	—	0/1,5/0,3	—
Favereau (1995)	Неповна	2065	96	1,4	1,8
	Повна	292	67	1,7	8
Tan (1995)	Неповна	1157	93	0,4/0,7/2,1	3,3
	Повна	91	66	0/0/0	0
Ruocco (1992)	Неповна	1429	82	0,7/4,8/3,5	1,5
	Повна	271	59	1,8/3,6/3,3	4,1
Myler (1992)	Неповна	779	94	1,7	—
	Повна	122	76	1,6	—
Plante (1991)	Неповна				
	Стабільна стенокардія	637	—	4	—
	Нестабільна стенокардія	442	—	8	—
	Повна				
	Стабільна стенокардія	44	48	2,5	—
	Нестабільна стенокардія	46	65	2	—
Stone (1990)	Неповна	6950	96	0,9/1,5/1,7	—
	Повна	905	72	0,8/0,6/0,8	—
Safian (1988)	Неповна	711	90	0,4/3/2	—
	Функціональна	102	78	1/3/3	—
	Повна	169	63	0/0/2	—

Неповна оклюзія — 51–99% (TIMI ⩾2). Функціональна оклюзія — 99% (TIMI=1). Повна оклюзія — 100% (TIMI=0).

Таблиця 1.25

Коронарна ангіопластика хронічних повних оклюзій: негайні результати

Автор дослідження (рік)	Кількість пацієнтів, n	Ефективність, %	Ускладнення, % Смерть/ІМ/АКШ	Інші ускладнення
Berger (1996)	139	—	0/1,4/2,9	—
Favereau (1995)	367	67	1,7	—
Kinoshita (1995)	443	81	0,3/0/0	Тампонада серця (1%)
Tan (1995)	91	66	0/0/0	Гостра оклюзія (0%)
Ishizaku (1994)	111	62	0/1,6/0	Не-*Q*-ІМ (5%)
Tan (1993)	312	61	0,3/—/1,6	—
Shimizu (1993)	468	75	—	—
Stewart (1993)	100	47	1/0/—	Не-*Q*-ІМ (5%)
Maiello (1992)	365	64	0/0,6/0,3	Перфорація 0,6%
Myler (1992)	122	76	1,6	—
Ivanhoe (1992)	480	66	1/2/—	—
Ruocco (1992)	271	59	2/1/2	Гостра оклюзія (4%)
Bell (1991)	354	66	0,3/1,7/2,5	—
Stone (1990)	971	72	0,8/0,6/0,8	—
Усього	4450	69		

Таблиця 1.26

Вплив «віку» оклюзії на результати коронарної ангіопластики

Автор дослідження (рік)	«Вік» оклюзії	Кількість оклюзій, n	Ефективність, %
Tan (1995)	<3 міс	42	76
	>1 міс	49	57
Ishizaku (1994)	<1 міс	11	91
	>1 міс	100	56
Myler (1992)	<1 тиж	99	87
	1–12 тиж	73	88
	>3 міс	49	59
Bell (1992)	<1 тиж	60	74
	1–4 тиж	15	93
	1–3 міс	243	67
	>3 міс	45	64
Maiello (1992)	<1 міс	73	89
	1–3 міс	77	87
	>3 міс	110	45
Stone (1990)	<12 тиж	29	90
	>12 тиж	39	74

ймовірність її успішної реканалізації. Оптимальний період для проведення реканалізації — 3 міс від передбачуваного моменту оклюзії артерії. Не менш важлива особливість успішної реканалізації повністю оклюзованої коронарної артерії — адекватні рентгеноморфологічні умови втручання (див. табл. 1.28; рис. 1.103).

Таблиця 1.27

Хронічна повна коронарна оклюзія: предиктори успішної ангіопластики

Ефективність втручання	Неефективність втручання
Функціональна оклюзія	Повна оклюзія
Оклюзія <12 тиж	Оклюзія >12 тиж
Довжина не більше 15 мм	Довжина >15 мм
Конусоподібна кукса	«Обрубана» кукса
Відсутня бічна гілка у місці оклюзії	Присутня бічна гілка у місці оклюзії
Немає інтеркоронарних місткоподібних колатералей	Виражені місткоподібні колатералі («голова медузи»)

Функціональна оклюзія

Функціональна оклюзія (рис. 1.102–1.104) — це варіант ураження коронарної артерії, при якому перешкодою кровотоку є ступінь стенозу близько 99%, що призводить до часткового заповнення дистальної частини артерії контрастною речовиною та візуалізації постоклюзійного сегмента артерії із затримкою контрастної речовини в дистальній частині судини (див. рис. 1.104). У різних клінічних дослідженнях визначали, що ймовірність реканалізації функціональної оклюзії вища, ніж повної оклюзії (76% порівняно з 67%). Основною диференціальною особливістю функціональної оклюзії є наявність інтракоронарних (внутрішньобляшкових) каналів (див. 1.104). Основною ознакою хро-

Таблиця 1.28

Вплив різних характеристик оклюзії на результат реканалізації

Автор дослідження (рік)	Ефективність втручання, %							
	Довжина оклюзії		Тип оклюзії		Оклюзія конусоподібної кукси		«Місткоподібні» колатералі	
	коротка	довга	функціональна	повна	Так	Ні	Так	Ні
Kinoshita (1995)	—	—	—	—	—	—	75	83
Tan (1993)	—	—	—	—	69	43	70	20
Maiello (1992)	71	60	68	69	83	51	67	29
Ivanhoe (1992)	—	—	78	60	73	60	—	—
Stone (1990)	85	69	83	74	88	59	18	85

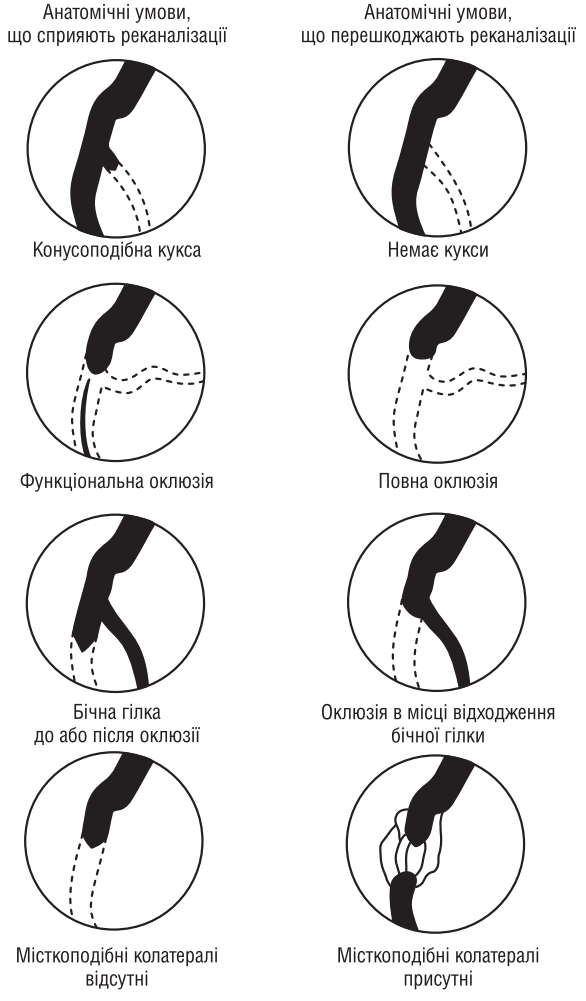


Рис. 1.103. *Анатомічні умови, які сприяють або перешкоджають проведенню реканалізації коронарної оклюзії*

нічної повної оклюзії можуть бути інтеркоронарні канали, які часто називають місткоподібними колатеральними судинами (розміщуються вздовж артерії і сприяють заповненню дистального русла оклюзованої судини із проксимального сегмента в антеградному напрямку).

Час від початку оклюзування (вік оклюзії)

Вік оклюзії може бути визначений як інтервал між моментом обстеження і появою виражених симптомів ішемії міокарда у хворого з гострим ІМ, виникненням стенокардії, різкою зміною ангінального статусу у пацієнтів із симптомами ІХС. Найбільш ефективною реканалізація була при усуненні оклюзії «молодше» 1 тиж, проміжні результати визначають при лікуванні оклюзії від 2 до 12 тиж, нижчі результати відзначені при реканалізації оклюзії >3 міс. Не можна вважати «вік» оклюзії єдиною умовою успішної реканалізації без врахування рентгеноморфологічних

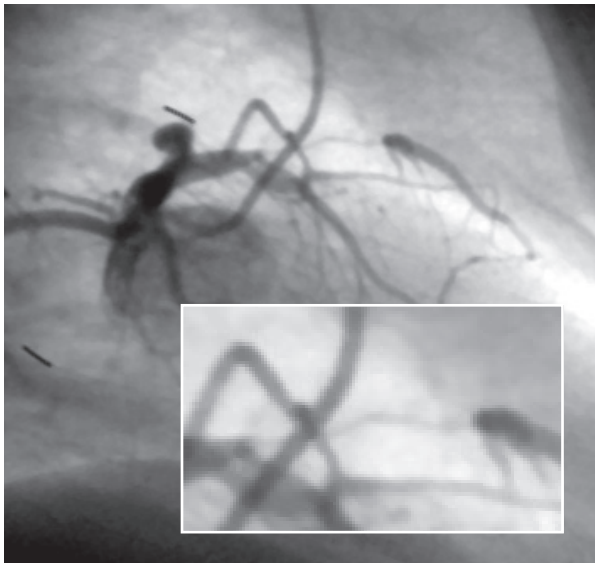


Рис. 1.104. *Коронарограма ЛКА з функціональною оклюзією в проксимальному сегменті ПМШГ ЛКА (визначається канал з проксимальної культі в дистальний сегмент артерії)*

критеріїв відбору. Більше того, «старі» оклюзії не є безперспективними для реканалізації (імовірність успіху реканалізації оклюзії старше 6 міс може становити 50–75%), проте ймовірність успіху втручання знижується з «віком» оклюзії. У деяких випадках «вік» оклюзії визначають за непрямими ознаками і він не може вважатися абсолютно точним.

Поширеність оклюзій (довжина ураження)

Загальним правилом є той факт, що при довжині оклюзії >15 мм ефективність реканалізації низька, хоча й цю характеристику не можна відокремити від інших предикторів успішної ангіопластики оклюзії («вік» оклюзії, анатомічні й рентгеноморфологічні фактори і т.д.).

Розміщення бічної гілки в місці коронарної оклюзії (див. рис. 1.104)

Подібна характеристика оклюзії пов'язана з низькою ефективністю реканалізації. Причиною цього може бути те, що провідник по шляху проходження оклюзії йде в більш доступну частину відкритої артерії, тобто в бічну гілку. Більше того, якщо лікар використовує неоптимальну проекцію, то створюється враження, що дистальна частина провідника пройшла через оклюзію, у той час як дріт розміщений у бічній гілці. Найважливішим фактором успішної реканалізації є визначення адекватності проходження коронарного провідника через оклюзію з розміщенням верхівки провідника у просвіті дистальної частини оклюзованої судини.

Наявність конусоподібної кукси

Конусоподібну куксу (див. рис. 1.102, 1.103) дилатують більш успішно, на відміну від оклюзії без конусоподібної форми. Конусоподібні оклюзії складаються з невеликих каналів (200 мк у діаметрі кожний), які можна визначити за допомогою ангіографії, і які забезпечують потенційно більш високу ефективність ангіопластики.

Однак слід враховувати, що кукса, як правило, розміщена ексцентрично щодо просвіту артерії. Тому при надмірно агресивному просуванні провідника існує ймовірність проведення його під інтимою. Саме з цієї причини необхідно уважно стежити за проекцією провідника і при потребі змінювати ангіографічні проекції, використовуючи додаткові ін'єкції контрастної речовини для визначення реального положення провідника. При недотриманні цих правил і надмірній поступальній активності коронарного провідника можна порушити цілість стінки артерії аж до перфорації і вірогідної тампонади.

У деяких випадках конусоподібна кукса може продовжуватися в дуже тонкий канал (рис. 1.104), що часто забезпечує контрастування дистальної частини артерії. Подібна особливість підвищує успіх втручання, тому що канал сприяє правильному напрямку провідника в бік дистальної частини оклюзії та більш вільній доставці балона-катетера в оклюзований сегмент.

Інтеркоронарні (місткоподібні) колатералі

Результати невеликих серій дослідження ангіопластики оклюзій підтверджують, що місткоподібні колатералі (див. рис. 1.103; 1.105) є найбільш важливими детермінантами хронічних тотальних оклюзій і знижують імовірність проведення успішних ангіопластик. Проте у недавньому дослідженні Kinoshita і співавторів опубліковано практично еквівалентні результати ангіопластики у 109 тотальних оклюзіях з наявністю місткоподібних колатералей і у 124 оклюзіях без подібних морфологічних особливостей (75% порівняно з 83%, p=0,07). Інші автори пояснюють високу ефективність реканалізації повністю оклюзованих артерій великим досвідом лікаря, який проводить втручання та активним використанням жорстких коронарних провідників.

Оклюзії, які розвивалися поступово (про що свідчить виражений інтеркоронарний кровотік у вигляді місткоподібних колатералей типу «голова медузи»), рідко зазнають успішної реканалізації і мало підходять для проведення коронарної ангіопластики (в середньому ефективність цього втручання становить <20%). Видимі місткоподібні колатералі — це дилатовані судини артерій (vasa vasorum), які в нових умовах кровопостачання перетворилися в неоваскулярні канали з дуже тендітною структурою та малим діаметром.

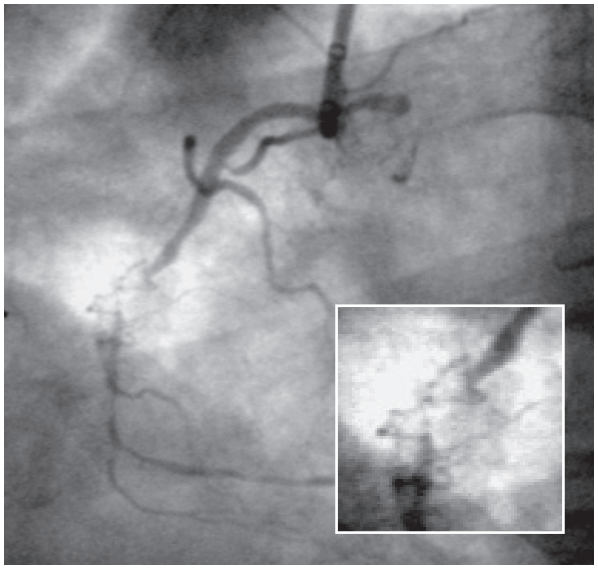


Рис. 1.105. *Коронарограма ПКА з повною оклюзією та інтеркоронарними (місткоподібними) колатеральними судинами*

Інші фактори

Інші фактори, які зумовлюють високий і низький рівень реканалізації повністю оклюзованих артерій: кальцифікація, звивистість проксимальної частини оклюзованої артерії, дистальна локалізація оклюзії, оклюзія правої коронарної артерії або огинаючої гілки, ІХС із багатосудинним ураженням, нестабільна стенокардія.

Ускладнення коронарної ангіопластики повністю оклюзованої артерії

Коронарна ангіопластика повної хронічної оклюзії, як правило, пов'язана з низьким ризиком втручання (але це не означає, що ризику не існує взагалі!). У декількох повідомленнях визначений еквівалентний рівень ускладнень у повних оклюзіях і субтотальних стенозах. Більше того, наявність повної хронічної оклюзії до втручання є незалежним предиктором гострої оклюзії після втручання. Частота гострої коронарної оклюзії при спробі реканалізації хронічної оклюзії становить 5–10%, гострого ІМ — 0–2%, екстреного АКШ — 0–3%, смерті — 0–1% (табл. 1.29, 1.30). За даними деяких досліджень 8% успішно дилатованих повних оклюзій (без імплантації коронарних стентів) реоклюзувалися протягом 24 год порівняно з 1,8% гострої оклюзії після ПКВ субтотальних стенозів. Однак у 87% випадків реоклюзії носили безсимптомний характер (див. табл. 1.29, 1.30). В іншому дослідженні частота ускладнень

реканалізації повних хронічних оклюзій складала 20% у пацієнтів з нестабільною стенокардією та 2,5% — зі стабільною стенокардією. Гострі ішемічні ускладнення коронарної ангіопластики повної хронічної оклюзії пов'язані з дисекцією або тромбозом раніше дилатованого сегмента, з оклюзією бічної гілки або з дистальною емболізацією. Ускладненнями, що відзначаються рідко, є перфорація оклюзованої артерії, розрив або руйнування коронарного провідника або нефропатія в результаті передозування контрастної речовини. Гострі оклюзії після успішної реканалізації оклюзії можуть бути причиною різкої клінічної нестабільності в результаті поновлення колатерального кровотоку, який припиняється після успішної реканалізації і значно повільніше відновлюється після гострої оклюзії.

Таблиця 1.29

Ангіопластика повних хронічних оклюзій: симптомний статус при віддаленому спостереженні

Автор дослідження (рік)	Успішна ангіопластика, випадки	Спостереження, міс	Пацієнти без симптомів стенокардії, %
Berger (1996)	139	6	87
Stewart (1993)	45	12	68
Ivanhoe (1992)	264	36	69
Ruocco (1992)	160	24	69
Bell (1991)	234	32	76

Таблиця 1.30

Рівень рестенозів і реоклюзій після реканалізації коронарних оклюзій

Автор дослідження (рік)	Тип оклюзії	Кількість оклюзій, n	Рестеноз, %	Реоклюзія, %
Berger (1993)	Повна Неповна	193 1295	49 42	19 7
Kinoshita (1995)	Повна	433	55	15
Violaris (1995)	Повна	266	45	19
	Неповна	3317	34	5
	Абсолютна	109	45	24
	Функціональна	157	45	16
Ishizaku (1995)	Повна	62	55	18
Bell (1995)	Повна	69	59	14
Ivanoe (1992)	Повна	175	54	16
Anderson (1997)	Повна	70	71	34

Віддалені результати реканалізації повної хронічної оклюзії

У переважної більшості пацієнтів після успішної ангіопластики повністю оклюзованої коронарної артерії протягом тривалого часу відсутні симптоми захворювання (див. табл. 1.29). У 3 великих дослідженнях у 76; 69 і 66% пацієнтів не було симптомів захворювання відповідно протягом 1, 2 і 4 років після коронарної ангіопластики. Відсутність симптомів стенокардії не виключає наявність рестенозів, які є в 40% випадків при відсутності стенокардії після реканалізації повністю оклюзованої артерії (табл. 1.31, 1.32).

Таблиця 1.31

ПКВ неповних та повних хронічних коронарних оклюзій: віддалені результати

Автор дослідження (рік)	Тип оклюзії	Період спостереження, міс	Смертність, %	ІМ, %	АКШ, %	ПКВ, %
Berger (1996)	Повна Неповна	6	1,4 0,5	2,9 2,4	—	—
Violaris (1995)	Повна Неповна	6	0 0,2	3,6 2,8	3,6 2,4	21 17
Ruocco (1992)	Повна Неповна	2	—	5 9	19 15	9 20
Safian (1988)	Повна Неповна	2	—	—	14 8	—

Таблиця 1.32

Успішна ангіопластика хронічної повної оклюзії: віддалені результати

Автор дослідження (рік)	Результат	Період спостереження, міс	Смертність, %	ІМ, %	АКШ, %	ПКВ, %
Stewart (1993)	Успіх Невдача	12	2,2 4,1	—	16 45	13 16
Ivanhoe (1992)	Успіх Невдача	4	—	—	13 36	—
Bell (1991)	Успіх Невдача	5–7	18 25	11 5	18 58	—
Finci (1990)	Успіх Невдача	2	5 3	—	7 37	—

Функції ЛШ

Незважаючи на те що даних про функцію ЛШ після ефективної реканалізації недостатньо, успішна коронарна ангіопластика поліпшує як загальну, так і регіональну функцію ЛШ. В одному із досліджень у пацієнтів, яким успішно провели реканалізацію з наступною прохідністю у раніше ураженій артерії й нормальним коронарним кровотоком, відзначені краща загальна ФВ ЛШ і менша дилатація порожнини ЛШ порівняно з пацієнтами, яким реканалізацію не проводили.

У більшості досліджень установлено, що успішна реканалізація хронічної повної оклюзії зменшує необхідність у проведенні АКШ в 50–75% випадків. Проте коронарна ангіопластика порівняно з АКШ не має ні переваг, ні недоліків відносно виживаності та розвитку більш пізніх ІМ у пацієнтів цієї групи.

Вибір необхідного інструмента для проведення коронарної ангіопластики у пацієнтів при повній хронічній оклюзії

Коронарна ангіопластика повної хронічної оклюзії є одним з найбільш складних втручань в інтервенційній кардіології. Порівняно з неповною (функціональною) оклюзією ПКВ при повній оклюзії є більш вартісним втручанням (що пов'язано з великою кількістю необхідних провідникових катетерів, внутрішньокоронарних провідників, балонів і т.п.). Слід зазначити, що подовжується час процедури та установлені вищі показники променевого навантаження як для пацієнта, так і для лікаря.

Провідниковий катетер

Обов'язковою умовою для вибору провідникового катетера є максимальний опір відштовхуванню, що необхідно для проходження коронарного дроту, а потім і балона-катетера через коронарну оклюзію. Для реканалізації хронічної оклюзії в басейні лівої коронарної артерії найчастіше використовують катетери типу Voda і Amplatz для лівої коронарної артерії, які забезпечують їх максимально стабільну фіксацію в усті лівої коронарної артерії. У басейні правої коронарної артерії рекомендується катетер типу Amplatz для лівої коронарної артерії й типу Voda — для правої коронарної артерії. Якщо використовувати провідниковий катетер типу Junkins або багатофункціональний провідниковий катетер, то ми рекомендуємо застосовувати систему глибокої фіксації катетера в усті коронарної артерії для посилення стійкої фіксації верхівки катетера. Розмір внутрішнього просвіту провідникового катетера також визначає жорсткість фіксації катетера в усті коронарної артерії. Чим більший діаметр катетера, тим стійкіше він буде фіксуватися в усті артерії. Компромісним розміром (діаметр — жорсткість) є провідниковий катетер 8 F. Однак при використанні провідникових катетерів розміром 8 F і більше лікар обмежений у просуванні верхівки катетера в просвіт коронарної артерії, тобто у застосуванні прийому «глибоко фіксованого катетера».

Метою цього прийому є створення більш жорсткої конструкції провідниковий катетер + устя артерії. Цей ефект полягає в більш глибокому проникненні дистальної частини катетера в устя коронарної артерії та більш жорсткій фіксації його в просвіті (рис. 1.106*А*–*В*). Коли коронарний провідник проведений через уражений сегмент, при цьому балон, що йде по провіднику, не може перетнути зону ураження (причини: жорсткий стеноз, звивистий сегмент, повна хронічна оклюзія та ін.) (див. рис. 1.106*А*), а провідниковий катетер не виявляє достатньої підтримки, можлива тракція балона-катетера (див. рис. 1.106*Б*) у зворотному напрямку (до провідникового катетера) під контролем якісного флюороскопічного зображення. Не змінюючи позиції провідника, одночасно просувають вперед дистальну частину провідникового катетера (див. рис. 1.106*В*). Після цієї маніпуляції верхівку провідникового катетера просувають дещо вперед і міцніше фіксують в усті артерії (див. рис. 1.106*Б*). Після цього необхідно повторити спробу просування балона через зону ураження. Цю методику можна застосовувати при наявності провідникового катетера не більш 7 F і бічних перфузійних отворів у вигнутій частини катетера зі спеціальною атравматичною верхівкою. Стовбур лівої коронарної артерії повинен бути досить великим (⩾4 мм) і без ознак коронарного атеросклерозу (звуження, видимий кальциноз).

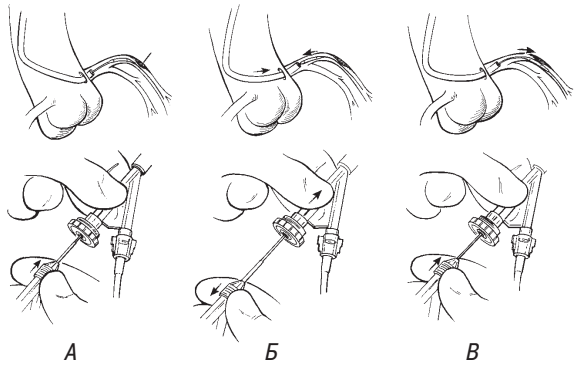


Рис. 1.106. *Схема використанняя прийому глибоко фіксованого катетера*

Внутрішньокоронарні провідники

Серії провідників типу floppy, стандартні та провідники із проміжними властивостями — найбільш популярні пристрої для проходження хронічних повних оклюзій, але деякі лікарі віддають перевагу використанню твердих провідників або провідників типу gliadewire (з особливим ковзним покриттям).

М'які (floppy) коронарні провідники успішно проходять через оклюзію в 30–50% випадків при «віці» оклюзії не більше 6 міс. Жорсткі коронарні дроти підвищують ефективність втручання ще на 25%, однак ці додаткові 25% оклюзованих артерій не могли бути реканалізовані за допомогою будь-яких інших коронарних провідників. Безумовно, для реканалізації можна вибрати коронарні провідники розміром 0,014 дюйма, проте частіше використовують дріт розміром 0,016 або 0,018 дюйма з метою підвищення їх прохідності. Дуже рідко використовують провідники розміром 0,035–0,038 дюйма для проходження повної оклюзії. Проте ми не рекомендуємо використовувати провідники розміром >0,021 дюйма для про-

ходження оклюзованого сегмента з метою запобігання субінтимального ушкодження оклюзованої артерії і перфорації судини.

Якщо при проведенні контрольної коронарографії можна візуалізувати постоклюзивне заповнення коронарної артерії (при наявності адекватного колатерального кровотоку), то доцільно використовувати стоп-кадр контрольної коронарографії (freeze-frame, подібна можливість існує у всіх сучасних дигітальних ангіографічних системах) для того, щоб визначити напрямок просування коронарного дроту через оклюзію. Додаткова прохідність коронарного дроту може бути досягнута за допомогою балона-катетера або спеціального транспортного катетера (probing catheter, «катетер без балона», «коронарний буж»), який розміщують на 1–2 см позаду верхівки коронарного провідника. Якщо хоча б один раз вдається пройти коронарним провідником через зону оклюзії і підтвердити це проходження, то не можна змінювати позицію дроту до проведення ангіопластики (інакше друга спроба успішного проходження дроту може не повторитися!). Основними ознаками успішного проведення коронарного дроту через оклюзований сегмент є вільна ротація верхівки провідника (видима на флюороскопічному зображенні) і можливість безперешкодної тракції коронарного провідника у напрямку вперед — назад. Найбільш чітким підтвердженням інтралюмінального розміщення дистальної частини коронарного провідника в артерії є ін'єкції контрастної речовини через устя основної артерії або просвіт транспортного катетера (probing catheter). Можливими ознаками неправильної установки коронарного провідника (паравазальна позиція) можуть бути відсутність вільної ротації дистальної частини провідника та безперешкодного руху провідників вперед — назад, неможливість проходження балона-катетера через оклюзований сегмент. Якщо перераховані особливості визначаються в процесі втручання, то коронарний провідник розміщений у субінтимальному просторі або в одній з невеликих місткоподібних колатералей. У цьому випадку балонна ангіопластика поза оклюзованим сегментом може призвести до розвитку коронарних ускладнень.

Gliadewire (виробник «Mansfield/Scimed») — це коронарний провідник, який був успішно використаний при периферичних ангіопластиках і встановленні стентів, а тепер і в кардіології. Особливістю цього провідника є те, що він виготовлений з титанонікелевого сплаву (нітинолу) і має гідрофільне поліуританове покриття, яке надає цьому провіднику високу гнучкість і прохідність через дуже звивисті та оклюзовані сегменти, а також високу опірність до зламу й деформації. Трисантиметрова верхівка цього провідника дуже м'яка й гнучка, що сприяє атравматичному проходженню дроту в малодоступні сегменти коронарного русла. Невеликі серії досліджень підтверджують той факт, що Gliadewire може бути успішно використаний в 36–60% випадків оклюзій, де застосування стандартних внутрішньокоронарних провідників було неефективним (табл. 1.33).

Розміри дроту Gliadewire — від 0,016 до 0,025 дюйма. Недоліками цього дроту є недостатня візуалізація в коронарному руслі і неможливість змінити форму в дистальній частині провідника.

Таблиця 1.33

Результати використання різних провідників для реканалізації оклюзій

Автор дослідження (рік)	Кількість оклюзій, n	Ефективність приладу, %	Кінцева ефективність, %	Коментар
Gliadewire				
Freed (1993)	59	54	39	Немає перфорацій
Rees (1991)	33	58	52	52% дисекцій, які не обмежують кровотік
Hosney (1990)	8	—	88	Дроти типу gliadewires розміром 0,025" і 0,035"
Magnum Wire (MW)				
Pande (1992)	28	45	39	Ефективність реканалізації MW після невдалої ПКВ складає 39%, ефективність реканалізації після невдалої MW — 12%
Haerer (1991)	102	32	32	—
Lasewire				
Serruys (1996)	252	58	—	Коронарна перфорація (21%); тампонада серця (0,8%); ІМ без зубця *Q* (1,6%)
Ultrasound Wire				
Rees (1995)	18	89	78	—
ROTACS				
Danchin (1995)	50	—	66	—
Kaltenbach (1991)	152	—	65	Дисекція стовбура ЛКА (1,5%); без смерті або перфорації; рестеноз (54%)

Провідник для реканалізації Magnum — Meier

Особливістю провідникової системи Magnum — Meier є розміщена на верхівці провідника олива, яка перешкоджає перфорації коронарних артерій, а жорсткість дистальної частини провідника забезпечує хорошу прохідність дроту через оклюзію, розміри цього пристрою коливаються від 0,014 до 0,021 дюйма. Для підвищення ефективності реканалізації за допомогою цього коронарного провідника виробник (фірма «Schneider/Scimed») виготовив спеціальний балон Magnum — Meier (Monorail u over-the-wire), адаптований до дроту розміром 0,021 дюйма. Результати рандомізованих досліджень ефективності реканалізації подібної системи варіюють: в одному дослідженні отримані вищі результати, ніж при використанні звичайного коронарного провідника. В іншому дослідженні не виявлені особливі переваги провідника Magnum — Meier при реканалізації оклюзованих артерій.

Балон-катетер

Основними якостями балонів-катетерів, що використовуються для реканалізації повних хронічних оклюзій після проходження коронарного провідника, є низькопрофільність, високий ступінь прохідності (як правило, ці балони обробляють спеціальним ковзним біопокриттям, яке сприяє кращій прохідності через оклюзії і субтотальні стенози). Середня і проксимальна частини балона-катетера повинні бути досить жорсткими, щоб максимально ефективно передавати тиск до дистальної частини провідника для проходження різко звуженого або оклюзованого сегмента. Найбільш ефективним способом проходження балона через оклюзію є постійний тиск у напрямку оклюзії. Це більш ефективно, ніж періодичне «постукування» (чергування поступальних рухів вперед — назад) балоном в області оклюзованого сегмента. Якщо балон адекватного розміру неможливо провести через оклюзію, то його можна замінити балоном меншого діаметра для предилатації (2,5–2,0 мм у діаметрі), після чого використовувати балон адекватного розміру для завершення процесу ангіопластики.

Якщо існує можливість провести вимірювання діаметра прилеглого неураженого сегмента коронарної артерії та визначити передбачуваний діаметр оклюзованого сегмента, то необхідно використовувати балон з розміром передбачуваного діаметра оклюзії у співвідношенні 1:1. При наявності вираженого кальцинозу оклюзованого сегмента раціонально використовувати балони-катетери високого тиску з низькою піддатливістю, які значно менше змінюють форму залежно від тиску і зберігають діаметр балона на фоні високого тиску (до 16 атм.).

Додаткова тромболітична терапія

З патофізіологічної точки зору у «свіжих» повних оклюзіях можна виявити невеликі вогнища тромбоутворення в найбільш «свіжій» частині оклюзії. Отже, можна використовувати тромболітичні препарати для проведення коронарного тромболізису з метою лізирування незначних тромботичних мас у місці оклюзії. Існують дані невеликих досліджень, у яких хворим призначали різні тромболітичні препарати та інфузійні режими і проводили пролонгований коронарний тромболізис для підвищення ефективності реканалізації практично повністю оклюзованої артерії. Серед 56 оклюзій (комбіновані дані 3 досліджень) постлітична (часткова) реканалізація кровотоку в коронарній артерії, а згодом і ангіопластика була ефективною в 63–73% випадків (табл. 1.34).

Таблиця 1.34

Інтеркоронарний тромболізис оклюзії, резистентної до прохождення внутрішньокоронарного провідника

Автор дослідження (рік)	Кількість пацієнтів	Тромболітик, режим введення	Результат	Коментар
Ajluni (1995)	25	Урокіназа (100 000–240 000 ОД/год протягом 8–25 год) через інфузійний дріт + провідниковий катетер	Збільшення коронарного кровотоку (28%); успіх ПКВ (52%)	ІМ (8%); виражена кровотеча (8%); строк госпіталізації — 5,1 дня
Kaplan (1995)	60	Урокіназа (протягом 8 год) через інфузійний дріт + провідниковий катетер	Успіх ПКВ (52–56%) для всіх доз	Більше ускладнень при використанні тромболітику у високих дозах
Cecena (1993)	20	Урокіназа болюсно 120 000–200 000 ОД/год протягом 24 год через інфузійний дріт + провідниковий катетер	Збільшення коронарного кровотоку на 90%; ефективність ПКВ — 94%	Немає ІМ, екстреного АКШ, переливання крові в 10% випадків
Vaska (1991)	11	tPA (5–10 мг/год протягом 6 год) через інфузійний дріт	Збільшення коронарного кровотоку на 91%; ефективність ПКВ — 82%	Без смерті, ІМ або екстреного АКШ, гостра оклюзія в 10% випадків

Таким чином, успішна реканалізація повної хронічної коронарної оклюзії, з одного боку, призводить до покращання симптоматичного статусу, підвищення толерантності до фізичного навантаження і зменшення необхідності проведення АКШ надалі на 50%, а з другого — пов'язана з відносно низькою ефективністю втручання і високою вартістю інструментарію. Проте віддалені результати втручання найчастіше зумовлені розвитком реоклюзій і стенозів, які у більшості випадків мають безсимптомний перебіг. Слід зазначити, що частота ускладнень при реканалізації оклюзій невисока, ефективність втручання коливається від 20 до 80% залежно від досвіду лікарів та техніки, що використовується.

ПКВ ПРИ НАЯВНОСТІ ВИГИНІВ У РУСЛІ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ, УРАЖЕННЯХ УСТЯ, КАЛЬЦИНОВАНИХ УРАЖЕННЯХ, ДОВГИХ УРАЖЕННЯХ

Ангіопластика у звивистих артеріях і атеросклеротичні ураження, розміщені на вигинах артерій

Немає єдиного визначення артерії з проксимальної звивистістю, яке б свідчило про всі можливі ускладнення та проблеми лікування бляшки в цьому сегменті. Однак у різних дослідників для опису особливостей цього ураження існують подібні визначення. Артерія із проксимальною звивистістю — це судина з ⩾2 вигинами (>75°), що розміщені проксимальніше стенозу, який планується дилатувати, і з одним проксимальним вигином >90% (рис. 1.107). Стеноз, розміщений на вигині артерії, представлено на рис. 1.108*а*, *б*. Один із варіантів визначення звивистих проксимальних сегментів пов'язаний з наявністю значного вигину артерії проксимальніше стенозу, який планується дилатувати. Усунення стенозів, розміщених у дистальній частині звивистого сегмента, є однією з деяких особливостей коронарної ангіопластики, пов'язаної з анатомією судини, а не з патологічним процесом у його стінці. Інакше кажучи, звивистий проксимальний сегмент не є патологічною структурою судинного русла, проте може значно ускладнити проведення ангіопластики, а в деяких випадках зробити цю процедуру неможливою.

При наявності подібних анатомічних особливостей насамперед виникають труднощі при проведенні коронарного провідника через звивистий сегмент. При наявності субтотального стенозу дистальніше звивистого сегмента ймовірність адекватного проходження коронарного провідника різко знижується. Ще однією проблемою, пов'язаною зі звивистим проксимальним сегментом, є неадекватне встановлення провідникового катетера. У деяких випадках неможливо використовувати провідниковий катетер стандартної кривизни для адекватної фіксації його в усті коронарної артерії при проходженні провідника через звивистий сегмент. У подібних ситуаціях показано застосування провідникових катетерів з вираженим «опором відштовхуванню» (Extra Backup Support).

Рис. 1.107. *Коронарограма хворого з проксимальною звивистістю і дистальними звуженнями*

У складних випадках, коли катетеризація артерії із проксимальною звивистістю поєднується з кальцинозом судини і тяжким станом пацієнта, багаторазові спроби провести внутрішньокоронарний провідник через звивистий сегмент, а потім через патологічне звуження в артерії можуть закінчитися виникненням ускладнень (табл. 1.35).

При аналізі цієї таблиці необхідно враховувати, що різні дослідники по-різному визначали ступінь звивистості тих або інших проксимальних сегментів. Однак усі 3 автори у дослідженні за участю пацієнтів різних груп переконливо довели, що чим більш звивистий проксимальний сегмент, тим нижчий успіх коронарної ангіопластики і тим більше гострих коронарних ускладнень виникає при проведенні втручання, найбільш тяжким з яких є гостра оклюзія. Імовірність виникнення оклюзії підвищується більш ніж в 2 рази при наявності звивистого проксимального сегмента перед патологічно звуженим сегментом коронарної артерії.

У більшості випадків вдається пройти коронарним провідником через звивистий прокси-

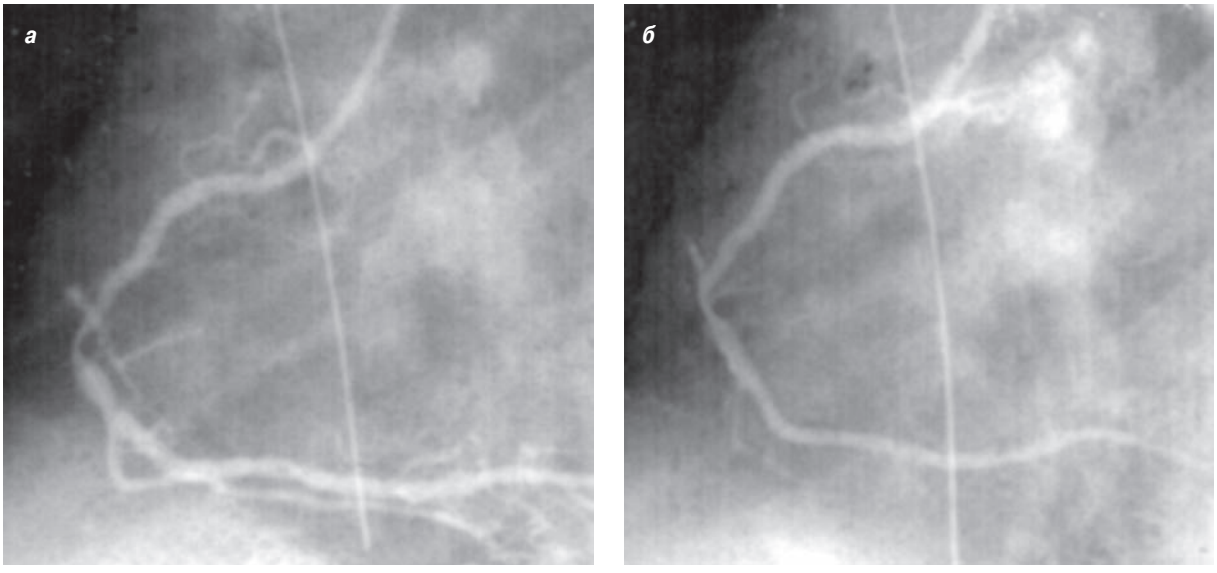


Рис. 1.108. *Коронарограма хворого зі стенозом у ПКА до ПКВ (а) та із залишковим стенозом після ПКВ (б)*

Таблиця 1.35

Вплив проксимальної звивистості артерії на результати коронарної ангіопластики дистально розміщеного стенозу

Автор дослідження (рік)	Кількість пацієнтів, n	Характеристика	Ефективність, %	Ускладнення	
				Вид	%
Tan (1995)	965	Немає проксимальної звивистості	93	Гостра оклюзія	3
	142	Помірна звивистість	93		4,3
	50	Сильна звивистість	84		6
Ellis (1990)	189	Стеноз типу А	92	Гострі ускладнення	2
	65	Проксимальна звивистість	72		15
Grossman (1988)	53	Використання катетера з кривизною Shepherd Crook	98	Труднощі проходження провідника через ураження	13
	51	Катетер з кривизною Shepherd Crook не використовували	86		33

мальний сегмент, а потім провести провідник через зону стенозу в дистальну частину артерії. Однак серйозною проблемою може бути доставка балона-катетера (або іншого пристрою) для проведення коронарної ангіопластики. Сучасні балони для коронарної ангіопластики мають достатню гнучкість і високу прохідність через просвіт звивистих артерій. Останнім часом багато виробників інструментів для ендоваскулярних втручань використовують спеціальне «ковзне» покриття, яке нанесено на поверхню упакованого балона (іноді й іншої частини катетера). Подібне покриття сприяє значному зниженню тертя балона об стінки звивистої артерії і призводить до підвищення прохідності балона через звивисті артерії і субтотальні стенози. Однак необхідно відзначити, що в деяких випадках лікарі намагаються використовувати такі менш гнучкі пристрої, як атеротоми, лазерні дроти та ін., які мають меншу гнучкість і прохідність в подібних випадках. Найбільш адаптованим у цій складній ситуації є роптаблатор. Активований бур значно знижує фрикційний опір обладнання при проходженні звивистого сегмента і дозволяє долати помірно і навіть значно звивисті сегменти коронарної артерії.

Особлива проблема, що вимагає свого розв'язання, це доставка коронарних стентів в уражені сегменти, розміщені дистальніше звивистих ділянок артерій. Якщо балонна ангіопластика може бути успішно проведена з використанням сучасних низькопрофільних балонів зі спеціальним ковзним покриттям, то використання фіксованих на балонах стентів, як правило, поєднується з проблемою проходження системою балон + стент через звивисті сегменти артерії до місця імплантації. Тубулярні стенти, маючи високу радіальну резистентність та відносно низький профіль, іноді ускладнюють процес стентування у зв'язку з недостатньою гнучкістю після встановлення на балон. Слід зазначити, що дротяні стенти мають більшу гнучкість при доставці через звивисті сегменти. Однак конструкція дротяних стентів не припускає вираженої радіальної резистентності після імплантації, а отже, їх рідше встановлюють у жорстких і субтотальних сте-

нозах з ознаками кальцинозу (можлива наявність залишкового стенозу, а у подальшому — тромбозу, зумовленого високим радіальним опором кальцинованих стенозів).

Технічні особливості і добір необхідних інструментів для проведення ангіопластики при наявності звивистого проксимального сегмента в коронарній артерії

Для успішного проведення ангіопластики в артерії з проксимальною звивистістю необхідно підібрати всі елементи системи для ангіопластики відповідно до анатомічних особливостей цієї артерії. Насамперед необхідно правильно вибрати та адекватно встановити провідниковий катетер в усті коронарної артерії. Основною особливістю провідникового катетера є стабільна фіксація верхівки провідникового катетера в усті. Найбільш оптимальна позиція — це коаксіальне розміщення катетера щодо устя коронарної артерії, тобто кут між устям артерії і верхівкою катетера повинен становити 180°. Наступною особливістю є здатність верхівки катетера до обертання. Ця властивість особливо необхідно при глибокій фіксації катетера в усті коронарної артерії. М'яка верхівка катетера також відіграє важливу роль при адекватній установці провідникового катетера в усті коронарної артерії. У деяких випадках саме адекватне обертання провідникового катетера (при наявності атравматичної верхівки) може зіграти вирішальну роль при катетеризації устя або проходженні коронарного провідника через звивистий сегмент коронарної артерії. Обов'язковою умовою успішного втручання є провідниковий катетер з вираженим «опором відштовхуванню» (Extra Backup Support). Ця особливість провідникового катетера може визначити успіх втручання і, як правило, залежить від форми провідникового катетера та відповідності його розміру дузі аорти.

При виборі внутрішньокоронарного провідника необхідно враховувати його властивості. Існують принципові особливості, пов'язані з фізичними властивостями коронарних провідників і їх впливом на результативність втручання. З одного боку, провідники розміром ⩾0,018 дюйма мають чудову прохідність через звивисті артерії, гнучкість, керованість та виражений «опір відштовхуванню». З іншого боку, низькопрофільні балони-катетери, які використовують при дилатації стенозів дистальної частини звивистих сегментів, адаптовані під коронарні провідники розміром 0,014 дюйма. Таким чином, необхідний компроміс при використанні дроту розміром 0,014 дюйма з високими показниками керованості, гнучкості й вираженим «опором відштовхуванню». Жорсткість коронарного дроту, необхідна для проходження звивистого сегмента, визначається довжиною звивистого сегмента та кількістю вигинів. Чим більше вигинів і чим більша довжина звивистого сегмента коронарної артерії, тим більш жорсткий провідник раціонально використовувати. Це пов'язано з тим, що м'який коронарний провідник втрачає властивості прохідності пропорційно кількості звивистих сегментів (ця властивість визначає довгий м'який сегмент дистальної частини провідника). У тому випадку, якщо сегмент артерії має один (навіть дуже звивистий) вигин, раціонально використовувати м'який коронарний провідник. При наявності декількох вигинів і тривалого звивистого сегмента краще застосовувати жорсткий або напівжорсткий провідник з коротким м'яким сегментом, який підвищить його прохідність при наявності декількох вигинів коронарної артерій. Після проходження м'якої частини провідника в дистальний сегмент коронарної артерії жорстка частина провідника дозволить дещо змінити кривизну коронарної артерії, що в майбутньому може спростити проходження балона-катетера через звивистий сегмент коронарної артерії.

Сучасні балони-катетери виготовляють з урахуванням можливості використання їх при проходженні звивистих сегментів артерій. Практично всі балони-катетери у своїх характеристиках визначаються як обладнання з високим ступенем гнучкості та прохідності через звивисті і субтотально звужені коронарні артерії. Однак у клінічній практиці це буває далеко не завжди, що пов'язано з тим, що профіль, прохідність і гнучкість коронарних балонів визначають *in vitro*. Найбільш раціонально використовувати балони системи «Monorail system». Цей вибір пов'язаний з меншим тертям у системі балон + коронарний провідник, можливістю швидкої заміни балона-катетера та зручністю використання цієї системи одним лікарем.

У хворих з патологією периферичних артерій більш раціонально використовувати довгі інтродюсери (30 см), щоб максимально вирівняти можливі звивисті ділянки здухвинного сегмента, тим самим спростивши обертання катетера та посиливши «опір відштовхуванню» провідникового катетера. Як правило, у подібних ситуаціях вибирають розмір провідникового катетера 8 F, тому що катетери 6 і 7 F меншою мірою виявляють «опір відштовхуванню» при проведенні втручання.

Ангіопластика кальцинованих атеросклеротичних уражень

У деяких клінічних ситуаціях кальциновані стенози коронарних артерій (рис. 1.109) можуть бути серйозною перешкодою до проведення коронарної ангіопластики. Насамперед видимий без введення контрастної речовини кальциноз у паравазальній ділянці біля атеросклеротичної бляшки свідчить про те, що стеноз має більш жорстку структуру. Отже, будь-яка дія тиском (ПКВ або стентування) на цей стеноз може призвести до деструкції стенозу в момент втручання. Іншими словами, при ангіопластиці кальцинованих звужень високий ризик виникнення складної дисекції, що поглиблюється тим, що для адекватної дилатації стенозів необхідно використовувати більш високий тиск у балоні порівняно зі стенозами без ознак кальцинозу. Вищий тиск балона для дилатації стенозу при наявності кальцинозу може призвести до стійкої глибокої дисекції артерії, а потім і гострого тромбозу дилатованого сегмента. Саме тому в одній із перших рекомендацій ACC/AHA, опублікованій у 1988 р., відзначено: «Стеноз типу В (це кальцинований стеноз від помірного до тяжкого) розглядається як ураження високого процедурального ризику гострої оклюзії».

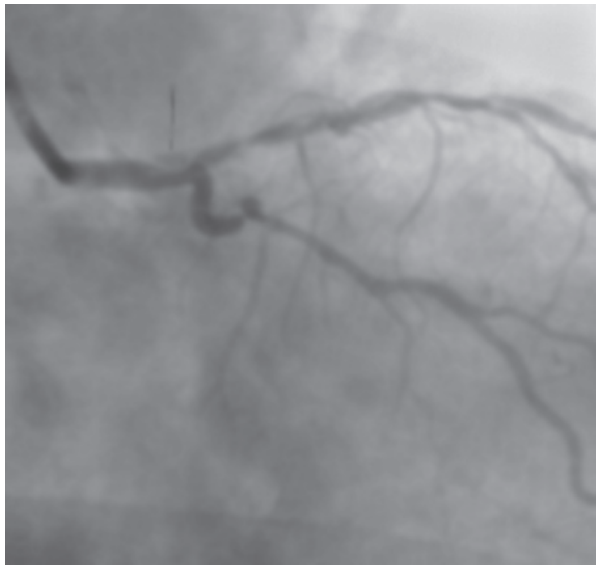


Рис. 1.109. *Коронарограма хворого з ангіографічними ознаками кальцинозу у місці ураження стовбура ЛКА*

Найбільш доступний метод визначення кальцинованих атеросклеротичних бляшок коронарних артерій — це коронарографія. Проте за допомогою цього методу можна виявити тільки частину кальцинованих бляшок. Оптимальним способом для морфологічного аналізу атеросклеротичної бляшки є інтракоронарне УЗД (IVUS). Саме цей спосіб дозволяє реально оцінити глибину, поширеність кальцифікації коронарної артерії та підтвердити чутливість і специфічність коронарографії у визначенні кальцинозу в стінці артерії. Деякі дослідники наводять дані про те, що після інтракоронарного УЗД, яке дозволяє визначити поширеність і глибину кальцинозу бляшки, у 40% пацієнтів був змінений план проведення втручання.

Найближчі результати ангіопластики в кальцинованих стенозах різні. Деякі автори вважають, що наявність кальцію в бляшці знижує успіх втручання та призводить до розвитку виражених побічних ефектів коронарної ангіопластики. Інші дослідники висловлюють думку про те, що наявність кальцинозу не впливає на результат втручання (табл. 1.36). Ще одна група дослідників розцінює кальциновані стенози як незалежний предиктор виражених резидуальних стенозів після ангіопластики (досліджували 3679 дилатованих уражень). Лише одне можна стверджувати: механізм субоптимальних ангіографічних результатів коронарної ангіопластики кальцинованих стенозів включає 2 складові частини: надрив стінки артерії для збільшення діаметра судини не може бути безпечним та еластична зворотна тяга неураженої стінки артерії після коронарної ангіопластики.

Таблиця 1.36

Вплив кальцинованих стенозів на ефективність коронарної ангіопластики

Автор дослідження (рік)	Морфологія стенозу	Кількість стенозів, n	Ефективність, %
Tan (1995)	Кальцинований	81	74
	Некальцинований	1076	94
Myler (1995)	Кальцинований	140	92
	Некальцинований	639	95

Деякі автори визначають кореляцію між кальцинованими стенозами і розвитком ІМ у момент втручання, екстреним АКШ і смертю, інші не виявляють подібних змін (табл. 1.37).

Внутрішньосудинне УЗД дає можливість об'єктивно визначити роль відкладання кальцію в атеросклеротичній бляшці у виникненні ішемічних ускладнень в момент проведення коронарної ангіопластики ураженого сегмента. В одному із досліджень оцінювали результат коронарної і периферичної ангіопластики бляшок з наявністю кальцинозу і без нього. За результатами дослідження встановлено, що глибокі й небезпечні дисекції відзначали значно частіше серед кальцинованих стенозів. Існує припущення, що дисекція бляшки виникає спочатку в проміжку між кальцинованою та некальцинованою частиною атеросклеротичної бляшки. Можливо, цей процес пов'язаний з розподілом сили

розширюваного балона між цими двома частинами ураженого сегмента. Деякі дослідники наводять дані про кальциновані стенози та різні способи їх усунення. При використанні пристрою, який не виявляє вираженого тиску на стінку артерії — ротаблатора, дисекції стінки артерії виявляють у 22%, а при звичайній ангіопластиці — у 77% випадків.

Таблиця 1.37

Вплив кальцинованого стенозу на ішемічні ускладнення коронарної ангіопластики

Автор дослідження (рік)	Морфологія стенозу	Кількість стенозів, n	Ускладнення, %	Коментар
Tan (1995)	Кальциноз	81	14	—
	Відсутність кальцинозу	1076	2,5	—
Danchin (1994)			Смерть/ ІМ/АКШ	—
	Кальциноз	285	0,8/3,5/0	—
	Відсутність кальцинозу	1801	0,7/3/1	—
Hermans (1993)	Кальциноз	69	—	Кальциноз стенозу не визначений як предиктор серйозних ускладнень
Myler (1992)	Кальциноз	140	3,6	—
	Відсутність кальцинозу	639	1,3	—
Ellis (1990)	Кальциноз	46	—	—

Технічні особливості ангіопластики при кальцинозі ураженого сегмента

При балонній ангіопластиці кальцинованого стенозу, як правило, необхідний високий тиск у балоні для того, щоб провести адекватну дилатацію ураженого сегмента. Саме той факт, що тиск у балоні для проведення оптимальної ангіопластики вищий звичайного, пояснює більшу травму судини у місці роздування. Отже, підвищується ризик дисекції артерії та виникнення гострого тромбозу. Один із дослідників наводить дані про те, що 89% кальцинованих стенозів були успішно дилатовані тиском <10 атм. При більш вираженому кальцинозі необхідно підвищити тиск >12 атм. і частіше використовувати додаткові коронарні провідники, які встановлюють у просторі між балоном і стінкою артерії, що сприяє більш щадному поширенню тиску на кальциновану бляшку. Тому в реальній клінічній практиці доцільно використовувати звичайний (6–8 атм.) тиск у балоні-катетері для проведення першої ангіопластики кальцинованого стенозу. У більшості випадків цього тиску досить для проведення адекватної ангіопластики. Подібна методика дозволяє уникнути розвитку більшості ускладнень, пов'язаних з високим тиском у балоні, що необхідно для дилатації кальцинованого стенозу. Якщо першої дилатації звичайним тиском недостатньо, через кілька хвилин необхідно провести ПКВ балоном високого тиску (балон «з низькою піддатливістю») і тиску вище номінального, що дозволить успішно завершити коронарну ангіопластику кальцинованого стенозу. Якщо дисекція кальцинованого стенозу виникає, то для адекватного завершення втручання необхідно використовувати внутрішньокоронарний стент.

Ангіопластика уражень устя коронарних артерій

ПКВ устя коронарної артерії можна розглядати як ангіопластику стенозу, що розміщений в місці утворення артерії (аортокоронарне співустя) або її гілки (устя бічної гілки) (рис. 1.110*а*, *б*). Наприклад, перша діагональна гілка, що відходить від передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії і яка має стеноз у місці відходження, — стеноз устя першої діагональної гілки. Стенозом устя можна також назвати стеноз місця утворення правої коронарної артерії в синусі аорти (стовбур лівої коронарної артерії розглядається в окремій клінічній групі).

Усунення стенозів устя коронарних артерій — специфічна проблема в інтервенційній кардіології. Основна особливість ПКВ в усті артерії пов'язана із субоптимальним ангіографічним результатом, який, як правило, залежить від ригідності та еластичної тяги цих сегментів коронарного русла. Для усунення подібних явищ дослідники використовують агресивні підходи з метою збільшення просвіту коронарної артерії, що часто призводить до посилення стретчингу, утворення дисекції та високої частоти розвитку рестенозів після ангіопластики устя коронарних артерій. Таким чином, чим більша судина, у якій виявлено атеросклеротичне ураження устя, тим складніше досягти оптимальних результатів ПКВ і тим серйозніші можуть бути ускладнення, пов'язані із дисекцією устя. Саме тому стеноз в усті правої коронарної артерії є найбільш складним варіантом ураження в усті. За результатами ранніх досліджень встановлено, що коронарна ангіопластика в усті правої коронарної артерії була ефективною в 79% випадків, а необхідність проведення екстреного АКШ виникала в 9% випадків. Ці результати пояснювалися неадекватним використанням провідникових катетерів, коронарних провідників, більшою кількістю ригідних уражень і частим стретчингом в усті правої

коронарної артерії. Крім того, негативний вплив на результати виявляла дисекція, яка виникала в результаті використання балона високого тиску в місці устя правої коронарної артерії.

На сьогодні ефективність втручання значно зросла, а частота ускладнень знизилася (табл. 1.38). Покращання негайних результатів лікування пов'язане з розвитком нових технологій (стенти, коронарні провідники, провідникові катетери) і накопиченням досвіду проведення подібних втручань.

Наступною за важливістю особливістю коронарної ангіопластики в усті коронарної артерії є залишковий стеноз. Деякі дослідники, які оцінювали результат ангіопластики в устях артерій за допомогою кількісної ангіографії, визначали розмір резидуальних стенозів у місці лікування від 40 до 50% просвіту артерії порівняно з 25–35% при стенозах у стандартних сегментах (без ураження устя) коронарних артерій. Крім того, стретчинг після втручання змінював остаточний результат коронарної ангіопластики, знову звужуючи просвіт артерії до 50%, причому еластична зворотна тяга в усті артерії часто проявлялася при відсутності типових характеристик, що забезпечують подібний ефект в інших сегментах: кальцифікація, ексцентрична морфологія стенозу та ін. При цьому, як правило, не виникали гострі ішемічні ускладнення, але цей результат міг впливати на вищу частоту рестенозів у найближчий час і необхідність повторення коронарної ангіопластики стенозу.

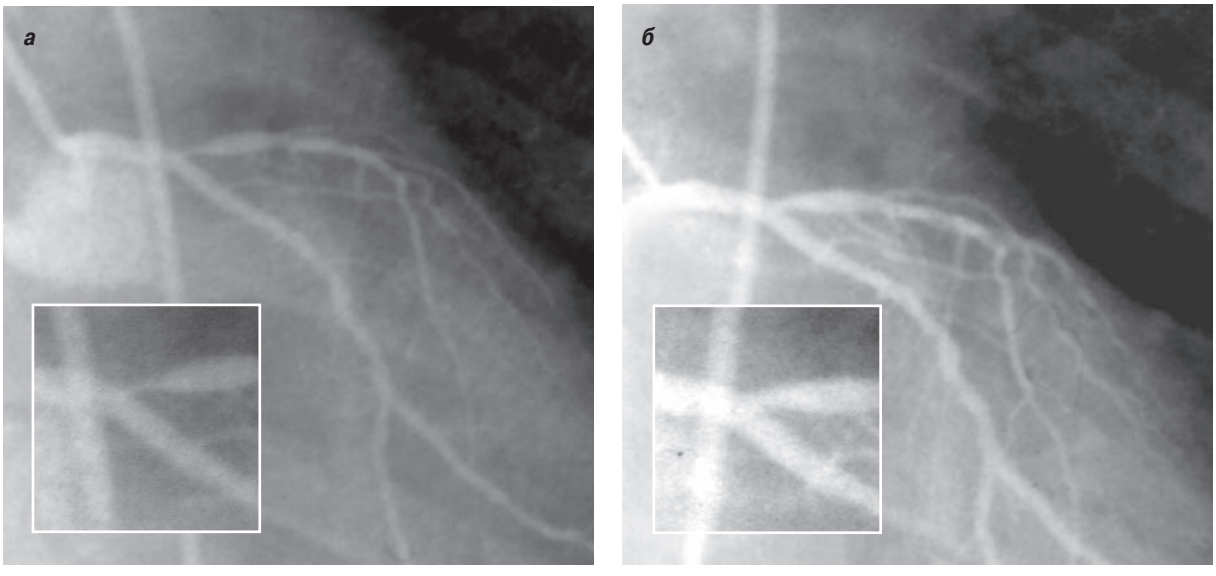


Рис. 1.110. *Коронарограма хворого зі стенозом устя ПМШГ ЛКА до ангіопластики (а) та після ангіопластики (б)*

Таблиця 1.38

Коронарна ангіопластика устя коронарної артерії: негайні результати

Автор дослідження (рік)	Ураження	n	Ефективність, %	Ускладнення, % Смерть/Q-ІМ/АКШ	Інші особливості
Tan (1995)	Устя не уражене	1080	93	—	Гостра оклюзія — 0%
	Устя ПКА + устя бічної гілки	77	94	—	Гостра оклюзія — 3,5%
Tan (1994)	Устя не уражене	48	90	6	Резидуальний стеноз, кількість роздувань балона і тиск роздування вищий при дилатації устя ПКА
	Устя ПКА	34	85	6	
	Устя бічної гілки	116	87	7	
Boehrer (CAVEAT; 1995)	ПМШГ	33	87	0/0/3	Рестеноз — 46%
Sawada (1994)	ПМШГ/ОГ	80	90	—	Рестеноз — 61%. Повторна реваскуляризація — 58%
Brown (1993)	Устя ПМШГ	40	100	0/—/0	—
	Устя ПМШГ не уражене	40	98	0/—/0	
Myler (1992)	Устя ПКА + устя бічної гілки	14	93	0	—
Bedotto (1991)	Устя ПКА	60	85	0	—
Mathias (1991)	Устя бічної гілки	106	74	13	—
Topol (1987)	Устя ПКА	53	79	9,4	—

Технічні особливості проведення коронарної ангіопластики стенозів устя коронарних артерій

Провідникові катетери. Найчастіше устя правої коронарної артерії досить успішно катетеризують за допомогою катетерів типу Judkins Right і Amplatz Right або Hockey Stick — для лівої коронарної артерії. Для устя лівої коронарної артерії, огинаючої гілки, бічних гілок та інших основних артерій у системі лівої коронарної артерії, як правило, використовують провідниковий катетер типу Judkins Left, а іноді й інші форми катетерів, що забезпечують кращий «опір відштовхуванню» при проходженні коронарного провідника через стенози в усті (Voda, Extra Backup Support та ін.). Якщо катетер при фіксації в усті артерії різко зменшує або припиняє адекватний коронарний кровотік, необхідно використовувати провідникові катетери з бічними отворами, які забезпечують доступ крові (додаткова перфузія) через провідниковий катетер під час втручання. Встановлювати провідниковий катетер рекомендується максимально коаксіально, тобто устя коронарної артерії повинне бути продовженням верхівки провідникового катетера. У цьому випадку лікар піддає мінімальному ушкоджуючому впливу устя коронарної артерії і одержує можливість більш вільно маніпулювати провідниковим катетером у межах устя коронарної артерії. При ангіопластиці устя правої коронарної артерії доцільно змістити верхівку провідникового катетера (рис. 1.111*а*, *б*) перед роздуванням балона. «М'яке» роздування балона-катетера (1–2 атм.) може допомогти лікареві зафіксувати балон в усті і одночасно провести тракцію провідникового катетера (див. рис. 1.111*б*). Балон не слід повністю роздувати, якщо частина його ще перебуває у верхівці провідникового катетера. У деяких випадках при наявності ознак кальцинозу в усті правої коронарної артерії і при проведенні коронарної ангіопластики стенозу в усті проявляється ефект «насіння кавуна», який полягає в проксимальній або дистальній міграції балона-катетера під час його роздування (рис. 1.112*а*, *б*). Ця проблема менш суттєва в тому випадку, якщо використовують довгий балон (30–40 мм) з низьким ступенем піддатливості.

Коли відбувається дилатація стенозу в усті бічної гілки (особливо при стенозі в передній міжшлуночковій гілці лівої коронарної артерії або огинаючій гілці) балон необхідно розміщувати таким чином, щоб уникнути повної обструкції коронарного кровотоку в основній артерії без атеросклеротичного ураження, що необхідно підтвердити ін'єкцією контрастної речовини під час роздування балона.

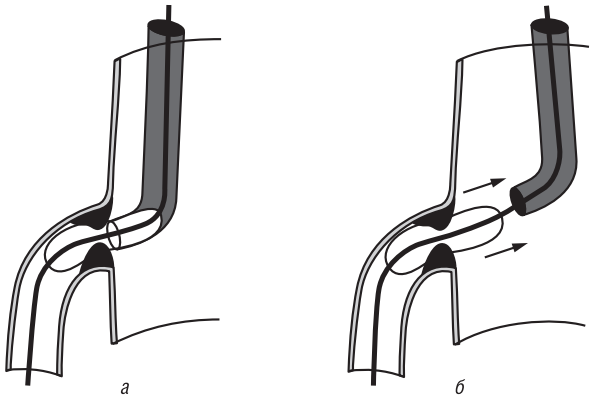


Рис. 1.111. *Схема балонної дилатації стенозу устя ПКА (пояснення в тексті)*

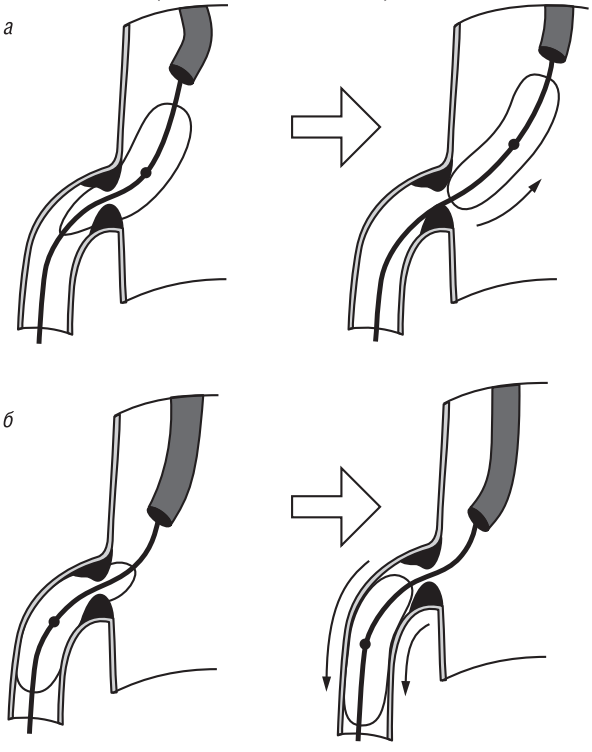


Рис. 1.112. *Схема балонної дилатації стенозу устя ПКА. Ефект «насіння кавуна» (пояснення в тексті)*

Довгі стенози

Довгі стенози в коронарних артеріях — це атеросклеротичні ураження довжиною >20 мм (рис. 1.113). Хоча ефективність ангіопластики при довгих стенозах дещо нижча загальних показників при ПКВ, реально досягти оптимального ефекту можна в середньому у 87% випадків (74–97%) при ураженнях довжиною >20 мм (табл. 1.39). У таблиці розглядаються випадки використання балонів стандартної довжини (20 мм) для проведення ангіопластики довгих стенозів

(>20 мм). Проте ці дані не рандомізовані, а в дослідженнях використовували різні протоколи.

Рис. 1.113. *Коронарограма ЛКА з довгим складним стенозом у ПМШГ ЛКА*

У рандомізованому дослідженні Amsterdam — Rotterdam (AMRO), у якому визначали ефективність усунення довгих стенозів за допомогою лазерної і звичайної ангіопластики, ефективність ПКВ склала тільки 79%. При проведенні інтракоронарного УЗД встановлено, що резидуальні стенози після ПКВ довгих стенозів визначають значно частіше, ніж при звичайній ангіографії. Цей факт пояснюється тим, що в нормальному сегменті коронарної артерії, який вважається неураженим і непіддається ангіопластиці, існують виражені зміни та звуження, які визначаються в процесі інтракоронарного УЗД. Для правильної оцінки результатів власних або опублікованих досліджень важливо визначити різницю між «довгим стенозом» і «дифузним ураженням». Ці поняття часто взаємно замінюють одне одного. Проте довгі стенози — це стенози довжиною >20 мм, а дифузні ураження, як правило, мають звуження (>50%) не менше, ніж у ⅓ ураженої судини.

Дані про частоту розвитку ускладнень після ангіопластики довгих стенозів різні. Деякі дослідники вказують на те, що ПКВ довгих стенозів пов'язана з підвищенням ризику коронарної дисекції та гострої оклюзії. У цих дослідженнях гостру оклюзію відзначали в 1–6% випадків при ураженнях довжиною <10 мм і в 9–14% — при стенозах довжиною >10 мм. Існують результати досліджень, у яких не встановлено зв'язок між довжиною ураження, гострою оклюзією і серйозними ускладненнями. Відмінність результатів даних досліджень можна пояснити клінічними особливостями пацієнтів, наявністю або відсутністю багатосудинного ураження, різними морфологічними особливостями стенозів (крім їх довжини) і використанням для ангіопластики балонів різної довжини.

Вплив довжини стенозу на ризик виникнення рестенозу після вдалої ангіопластики також різний. У дослідженні Multy-Hospital Eastern Atlantic Restenosis Trial (M-HEART) встановлений прямий зв'язок між довжиною стенозу та рестенозу в дилатованому сегменті. Довжина стенозу від 0,3–2,9 мм; 3–4,6 мм; 4,7–7 мм; 7,1–28 мм сприяла виникненню рестенозів відповідно в 32, 33, 42 і 49% випадків. В інших дослідженнях подібного зв'язку не виявлено. Незважаючи на наявність публікацій, у яких підтверджується той факт, що після ангіопластики довгих стенозів просвіт артерії протягом 6 міс звужується дещо більше (не завжди до рівня рестенозу), ніж після дилатації

Таблиця 1.39

Коронарна ангіопластика довгих стенозів: негайні результати

Автор дослідження (рік)	Довжина балона, мм	Довжина стенозу, мм	Кількість стенозів, n	Успіх, %	Ускладнення, % Смерть/*Q*-ІМ/АКШ	Дисекція, %	Гостра оклюзія, %
Appelman (1996)	—	>10	157	79	0/1,3/1,9	55	0,6
Tan (1995)	20–40	<10	959	95	—	—	1,5
		10–20	153	85	—	—	11
		>20	45	74	—	—	16
Kaul (1995)	20–40	11–20	112	96	1/1/1	24	3
		>20	29	97	0/3/0	32	3
Cates (1994)	80	>40	54	91	—/—/4	—	—
Mooney (1993)	—	>10	327	93	0/1/1,5	29	5
Myler (1992)	—	10	365	95	2,1	—	—
		11–20	278	91	0	—	—
		>20	136	89	0	—	—
Zidar (1992)	20	<10	579	95	1,2/—/4,8	6,6	5,9
	20	>10	149	90	0,7/—/8,1	18,1	14,1
	30	>10	90	98	1,1/—/3,3	8,9	5,6
Savas (1992)	40	>20	109	90	2	35	7
	40	>20 (кут >45°)	69	88	1	20	7
Goudreau (1991)	20	>20	39	97	2,5	—	—

стенозів звичайної довжини, це не завжди корелює із клінічними проявами рестенозів.

Довгі балони (30–40 мм). У багатьох клінічних дослідженнях підтверджено той факт, що при використанні довгих балонів відзначені кращі негайні результати після коронарної ангіопластики, ніж після ангіопластики коротким балоном у довгому стенозі. Це факт пояснюється більш рівномірним розподілом тиску балона за всією довжиною ураженого сегмента, особливо в місці переходу ураженого сегмента в здорову тканину судини. Саме в цьому місці найчастіше відбувається дисекція інтими (можливо медії і т.д.) (рис. 1.114*а*, *б*).

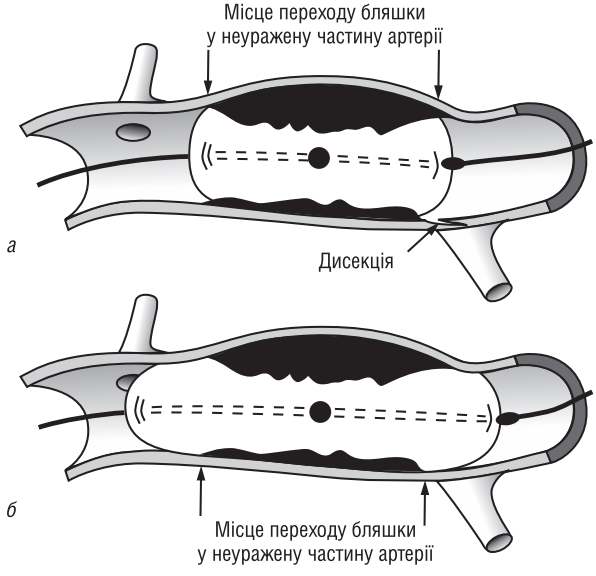


Рис. 1.114. *Схема балонної дилатації довгого стенозу (пояснення в тексті)*

При використанні балонів більшої довжини (30–40 мм) порівняно зі стандартними (20 мм) ефективність дилатації довгих стенозів вища, а частота ускладнень у вигляді дисекції та гострих оклюзій нижча. Фактично балонна ангіопластика довгих стенозів довгими балонами так само ефективна, як і ангіопластика локальних стенозів за допомогою стандартних балонів (10–20 мм). В одному з оглядових досліджень 69 довгих (53 мм) і розміщених на вигині артерії (>45°) уражень були успішно дилатовані за допомогою довгих балонів у 88% випадків і гострої оклюзії — у 7%. Частота розвитку ішемічних ускладнень склала <1%. У невеликому (n=44) рандомізованому дослідженні при використанні довгих балонів відзначено менше дисекцій (18% порівняно з 55%) і меншу кількість роздувань порівняно із застосуванням балонів стандартної довжини. Таким чином, довгі балони порівняно зі стандартними при усуненні довгих стенозів мають перевагу й забезпечують максимальну ефективність і мінімальну частоту «небезпечної» дисекції, а отже, й ускладнень.

Конусоподібні балони. У більшості коронарних артерій зменшується діаметр на 0,5 мм на кожні 20 мм довжини судини (середня «конусоподібність» дорівнює 0,22 мм на кожні 10 мм довжини артерії). Значне й різке зменшення калібру артерії може стати перешкодою для проведення оптимальної балонної ангіопластики, особливо довгих стенозів (рис. 1.115*а–г*). Для розв'язання цієї проблеми Banka і співавтори виконували ангіопластику спеціальними конусоподібними балонами (зменшення діаметра на 0,5 мм кожні 25 мм довжини балона). Ефективність ПКВ при використанні подібних балонів склала 80%, а ангіографічно доведену дисекцію визначали тільки

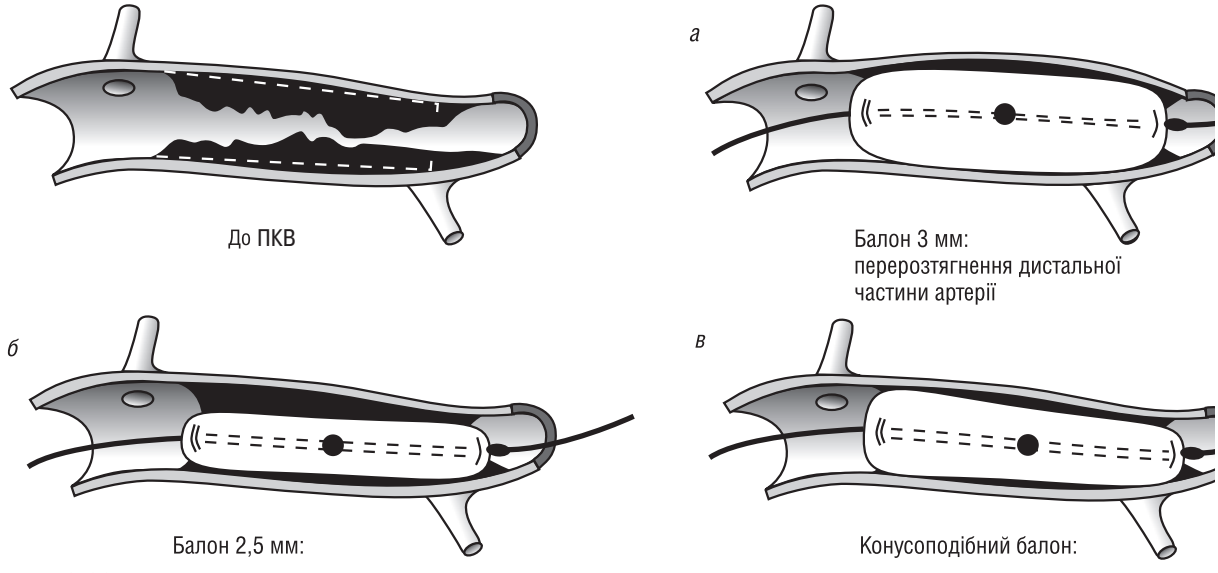


Рис. 1.115. *Схема балонної дилатації довгого стенозу конусоподібним балоном (пояснення в тексті)*

в 2% зі 101 пацієнта з конусоподібним звуженням артерії і стенозом у ній. Конусоподібні балони також можна використовувати при високому тиску (12 атм.) для досягнення оптимального ефекту при стентуванні конусоподібних артерій.

Таким чином, балонна ангіопластика довгих стенозів може бути ефективною, хоча ризик гострих оклюзій і рестенозів може бути дещо вищим порівняно з ангіопластикою стенозів звичайного розміру. Нові інвазивні технології, такі як лазерна ангіопластика, і атероектомічні пристрої із додатковою ангіопластикою і без такої не виявили переваг над ангіопластикою довгими балонами, а результат стентування довгих стенозів ще має бути оцінений в найближчому майбутньому.

МЕДИКАМЕНТОЗНА ПІДТРИМКА ПРИ ПРОВЕДЕННІ ПКВ. ВЕДЕННЯ ХВОРИХ У РАННІЙ І ПІЗНІЙ ПЕРІОД ПІСЛЯ СТЕНТУВАННЯ

До проведення процедури рекомендується болюсне внутрішньокоронарне введення нітрогліцерину, що дозволяє оцінити дійсні розміри судини та знизити ризик вазоспастичної реакції під час процедури (Рекомендації для нітрогліцерину: I C). Введення нітрогліцерину можна проводити повторно під час процедури або після неї, враховуючи показники АТ. У нечастих випадках вазоспазму, резистентного до нітрогліцерину, можна успішно застосовувати верапаміл.

Є кілька повідомлень про дослідження, що вивчали внутрішньокоронарне введення різних доз верапамілу і аденозину при синдромі «no reflow». Прямий донор нітрооксиду — нітропрусид також дозволяє ефективно й безпечно впоратися із ситуацією, при якій зменшення кровотоку пов'язане з виконанням ПКВ. Лікування слід доповнити застосуванням контрпульсатора. Призначення комбінації аденозину і нітропрусиду, порівняно з одним аденозином, більш ефективне (Рекомендації із застосування верапамілу, аденозину і нітропрусиду при синдромі «no reflow»: IIa C).

Ацетилсаліцилова кислота

Від початку розвитку інтервенційної кардіології антитромбоцитарні препарати були наріжним каменем допоміжної терапії при ПКВ, тому що будь-яке втручання супроводжується травмою ендотелію і більш глибоких шарів, що викликає активацію тромбоцитів. Основні фармакологічні властивості антитромботичних препаратів і їх застосування при атеросклеротичній серцево-судинній патології були нещодавно розглянуті в погоджувальному документі Європейського кардіологічного товариства. Рекомендації з проведення ПКВ адресують свої показання до більш вузьких проблем, що стосуються застосування коронарних інтервенцій.

Метааналіз «Antithrombotic Trialists» Collaboration показав, що ацетилсаліцилова кислота, порівняно з плацебо, на 22% знижує рівень судинних смертей, гострих ІМ і інсультів у всіх пацієнтів, що мають високий ризик розвитку судинних ускладнень. Проведене одне плацебо-контрольоване дослідження (M-HEART II) із застосуванням при ПКВ тільки ацетилсаліцилової кислоти показало достовірне покращання клінічних результатів порівняно з групою плацебо. Застосування ацетилсаліцилової кислоти призводить до достовірного зниження інфарктів (з 5,7% до 1,2%). На сьогодні ацетилсаліцилова кислота продовжує відігравати важливу роль у зниженні ішемічних ускладнень, пов'язаних з ПКВ. У тих випадках, коли хворі не одержували ацетилсаліцилової кислоти попередньо або коли є сумніви щодо цього питання, за 3 год до процедури дається вступна доза ацетилсаліцилової кислоти 500 мг *per os* і як мінімум 300 мг внутрішньовенно безпосередньо перед процедурою. У випадку встановленої алергічної реакції ацетилсаліцилова кислота не призначається. Як відзначено в погоджувальному документі Європейського кардіологічного товариства, при довгостроковому застосуванні ацетилсаліцилової кислоти доза не повинна перевищувати 100 мг/добу (Рекомендації для призначення ацетилсаліцилової кислоти при ПКВ для хворих зі стабільною стенокардією: I B).

Тиклопідин і клопідогрел

Тиклопідин і клопідогрел є потужними антитромботичними препаратами. Є незаперечні докази того, що комбінація ацетилсаліцилової кислоти і тієнопіридинів дає кращі результати щодо гострих і підгострих тромботичних ускладнень ПКВ, ніж застосування однієї ацетилсаліцилової кислоти або ацетилсаліцилової кислоти в комбінації з пероральними антикоагулянтами (Milan/Tokyo, ISAR (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen)), STARS (Stent Anti-thrombotic Regimen Study), FANTASTIC (Full Anticoagulation versus Ticlopidine plus Aspirin after Stent Implantation) і MATTIS (Multicenter Aspirin and Ticlopidine Trial after Intracoronary Stenting). За даними результатів 3 рандомізованих контрольованих досліджень CLASSICS (Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study), TOPPS (Ticlid Or Plavix Post-Stent), Bad Krozingen, а також деяких реєстрів і

метааналізів відзначається, що клопідогрел ефективний не менше ніж тиклопідин. У той же час клопідогрел не має таких побічних дій, як тиклопідин і, крім того, краще переноситься (Рекомендації для призначення тиклопідину або клопідогрелу на додаток до ацетилсаліцилової кислоти протягом 3–4 тиж після імплантації непокритих стентів у випадку стабільної стенокардії: I A).

Так як на сьогодні переважна більшість ПКВ у підсумку закінчується імплантацією стентів, то всім хворим, що готуються до ПКВ, незалежно від того, планується імплантація стента чи ні, у підготовчий період слід призначити клопідогрел. Проте одноразового призначення клопідогрелу в дозі 300 мг за 2,5 год до процедури може бути недостатньо. Для досягнення повної антитромботичної активності клопідогрел повинен призначатися принаймні за 6 год до ПКВ у початковій дозі 300 мг. В ідеалі клопідогрел призначається за добу до планованого ПКВ (дослідження CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation), аналіз TARGET (Do Tirofiban and Reopro Give Similar Efficacy Outcome). У випадку неможливості виконати зазначені рекомендації допускається призначення клопідогрелу не пізніше 2 год до початку процедури в початковій дозі 600 мг, проте повністю опублікованих даних з приводу цього дозування на сьогодні немає. У тих випадках, коли коронарографія не виявила змін, хворому не було імплантовано стентів або передбачається виконання шунтувальної операції, клопідогрел відміняють. Пацієнти, яким клопідогрел до ПКВ не призначався, повинні одержати по можливості найбільшу дозу клопідогрелу негайно після процедури (Рекомендації для призначення клопідогрелу не пізніше, ніж за 6 год до ПКВ: I C).

Пролонговане (>4 тиж) призначення клопідогрелу після імплантації стентів не є доцільним, за винятком тих випадків, коли проводилася брахітерапія або ж імплантувались елютинг-стенти (Рекомендації для призначення клопідогрелу на 12 міс після брахітерапії або на 6–12 міс після імплантації елютинг-стентів: I C).

Нефракціонований гепарин, гепарини з низькою молекулярною масою, бівалірудин

В інтервенційній кардіології нефракціонований гепарин почав застосовуватися з часу проведення перших ПКВ. Нефракціонований гепарин використовується з метою профілактики утворення тромбів на інструментарії та максимального зменшення тромбозу в місцях штучного ушкодження судинної стінки або руйнування бляшки. Очевидно, що провести плацебо-контрольовані дослідження, які показали б недоліки проведення будь-якого внутрішньокоронарного втручання при відсутності антикоагулянтної терапії, неможливо. Нефракціонований гепарин вводиться внутрішньовенно болюсно під контролем показника часу активації тромбоцитів (час активації тромбоцитів повинен бути в межах 250–350 с; у випадку призначення інгібіторів глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів (GP) IIb/IIIa — 200–250 с). Дозу нефракціонованого гепарину можна також вирахувати на основі маси тіла хворого (зазвичай 100 ОД/кг або при призначенні інгібіторів глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів IIb/IIIa приблизно 50–60 ОД/кг). Внаслідок значної варіабельності біологічної активності гепарину дозу нефракціонованого гепарину краще визначати за допомогою оцінки часу активації тромбоцитів, особливо у випадках тривалих процедур, коли потрібне повторне введення гепарину. Терапевтичний ефект нефракціонованого гепарину важко передбачити. Є інформація про те, що користь нефракціонованого гепарину залежить від ефективної дози, хоча під час рутинних процедур зазвичай застосовують низькі дози (⩽5000 ОД). Подальша гепаринізація після закінчення процедури як до видалення інтродюсера, так і після цього не рекомендується.

Як нефракціонований гепарин, так і гепарини з низькою молекулярною масою взаємодіють з антитромбіном III, прискорюючи процес інгібування тромбіну. Проте нефракціонований гепарин має деякі недоліки: внаслідок вираженої здатності нефракціонованого гепарину зв'язуватися з білками плазми крові рівень вільного гепарину є непередбачуваним, внаслідок чого нефракціонований гепарин може виявляти різний антитромботичний ефект. Нефракціонований гепарин з однаковим ступенем інтенсивності інгібує як фактор Xa, так і тромбін; гепарини з низькою молекулярною вагою переважно і більш інтенсивно інгібують фактор Xa. Гепарини з низькою молекулярною масою є більш передбачуваним антикоагулянтом внаслідок того, що їх рівень у плазмі крові є більш постійним. Тому при призначенні гепаринів з низькою молекулярною масою не потрібно проведення лабораторного моніторингу.

Інформація про застосування гепарину з низькою молекулярною масою як єдиного антикоагулянту при стабільній стенокардії обмежена. Хворим, яким у передопераційний період планується призначення гепарину з низькою молекулярною масою, може додатково, з метою безпеки, вводи-

тися нефракціонований гепарин, якщо ці хворі одержували гепарини з низькою молекулярною масою. Нефракціонований гепарин може призначатися пацієнтам на догоспітальному етапі в інтервалі між останнім введенням гепарину з низькою молекулярною масою та наступним введенням гепарину з низькою молекулярною масою в стаціонарі залежно від тривалості цього інтервалу.

На відміну від аналогів гірудину (дезирудину і лепірудину), пригнічення тромбіну бівалірудином оборотне протягом приблизно 25 хв. Незважаючи на те що дослідження проведені з гірудином демонстрували підвищення ризику кровотеч, результати застосування бівалірудину при ПКВ цілком обнадійливі. CACHET (Comparison of Abciximab Complications with Hirulog for Ischemic Events Trial) було першим рандомізованим дослідженням, яке показало, що при проведенні ПКВ результати застосування абциксимабу в якості препарату, що використовується одноразово, в комбінації з бівалірудином як постійним антитромботичним агентом, принаймні не гірше, ніж призначення абциксимабу та гепарину. На сьогодні вважається, що бівалірудин може замінити нефракціонований гепарин, тому що бівалірудин дає вірогідно меншу кількість кровотеч, ніж нефракціонований гепарин (дослідження BAT (Bivalirudin Angioplasty Trial)). Більше того, у дослідженні REPLACE-2 (Randomized Evaluation in PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events) бівалірудин не прямо, але проспективно порівнювся з гепарином: рівень умовної різниці склав 0,62, що відповідає статистичним критеріям, які показують перевагу бівалірудину над гепарином. При призначенні бівалірудину відновлення показника часу активації тромбоцитів до норми відбувається швидше, ніж при призначенні гепарину, хоча рівень цього показника при призначенні бівалірудину може бути значно вищим, а субтерапевтична доза нижчою (Рекомендації щодо заміщення нефракціонованого гепарину й гепаринів з низькою молекулярною масою на бівалірудин для зменшення кількості кровотеч: IIa C).

На сьогодні бівалірудин, безумовно, рекомендується для заміщення як нефракціонованого гепарину, так і гепаринів з низькою молекулярною масою в тих ситуаціях, коли у хворих спостерігається гепарин-індукована тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів <150 000/100 мл). Використання бівалірудину в таких хворих є безпечним і забезпечує ефективний антикоагулянтний ефект під час ПКВ у цієї підгрупи хворих (Рекомендації щодо заміщення нефракціонованого гепарину й гепаринів з низькою молекулярною масою на бівалірудин у хворих з гепарин-індукованою тромбоцитопенією: I C).

Інгібітори глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів IIb/IIIa

У дослідженні ISAR-REACT (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment) пацієнтам з ІХС, що представляють групу низького ризику ІХС, рандомізовано призначали абциксимаб або плацебо (були виключені хворі з гострим коронарним синдромом, інсулінозалежні хворі на цукровий діабет і хворі з візуалізованими тромбами) (табл. 1.40). У цій групі низького ризику ІХС, що перенесли планове коронарне стентування, абциксимаб не досяг первинної кінцевої точки. Хоча ретроспективний аналіз результатів лікування підгрупи хворих на цукровий діабет дослідження EPISTENT (Evaluation of Platelet Iib/Iiia Inhibitor for Stenting), у яку були включені хворі зі стабільною і нестабільною стенокардією, показав прогностичну перевагу призначення абциксимабу хворим, у яких проводили стентування, проспективне дослідження ISAR-SWEET (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Is abciximab a Superior Way to Eliminate Elevated Thrombotic risk in diabetics), проведене серед хворих зі стабільною стенокардією, що не включало хворих із гострим коронарним синдромом і/або видимим тромбом, не підтверджує цю концепцію. Враховуючи загальний низький рівень ризику виконання ПКВ у хворих зі стабільною стенокардією, інгібітори глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів IIb/IIIa не є частиною стандартної перипроцедуральної терапії для хворих групи низького ризику зі стабільною стенокардією, беручи до уваги підвищений ризик кровотеч, пов'язаний із їх застосуванням, а також вартість цих препаратів.

Незважаючи на результати великого кумулятивного метааналізу, проведеного на підставі даних про 20 186 хворих, який пропонує рутинне призначення інгібіторів глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів IIb/IIIa, а також незважаючи на результати метааналізу, проведеного нещодавно (8004 хворих), який продемонстрував зниження смертності при стентуванні пацієнтів з негострою формою ІХС, застосування інгібіторів глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів IIb/IIIa при виконанні ПКВ з приводу стабільної стенокардії слід періодично розглядати. У тих випадках, коли рівень ризику виконання ПКВ при стабільній стенокардії перевищує середній, призначення інгібіторів глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів IIb/IIIa є доцільним. Інгібітори глікопротеїнових

Таблиця 1.40

Дані рандомізованих досліджень з використання інгібіторів глікопротеїнових IIb/IIIa-рецепторів тромбоцитів з одночасним проведенням інвазивного лікування у пацієнтів з гострим коронарним синдромом

Показник	CAPTURE		PERSUIT		PRISM-PLUS		Комбіноване використання	
	Абциксимаб		Ептифібатид		Тирофібан		GP IIb/IIIa	
	не використовували	використовували	не використовували	використовували	не використовували	використовували	не використовували	використовували
Результати застосування препарату при проведенні PCI*								
Смертність, %	0,2	0	0,8	0,4	0,6	0,3	0,7	0,4 (p=0,001)
Смерть або нефатальний ІМ, %	2,8	1,3 (p=0,032)	4,4	3,2 (p=0,003)	3,8	1,8 (p=0,016)	3,8	2,5 (p=0,006)
Результати застосування препарату протягом 48 год після проведення PCI								
Смертність (%)	0,5	0,3	1,1	0,7	0,7	0,7	0,8	0,5 (p=0,375)
Смерть або нефатальний ІМ, %	5,8	2,8 (p=0,009)	10,3	7,6 (p=0,105)	8,0	2,9	8,0	4,9 (p=0,001)

*PCI – перкутанне коронарне втручання.

рецепторів тромбоцитів IIb/IIIa необхідно призначати хворим з нестабільними ураженнями в якості симптоматичної терапії при загрозі або вже розвиненій оклюзії судини, видимому тромбі та при синдромі no/slow reflow. Застосування інгібіторів глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів IIb/IIIa також корисне при складних втручаннях (Рекомендації щодо застосування інгібіторів глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів IIb/IIIa у хворих зі стабільною стенокардією при наявності складних уражень, загрозі або розвиненій оклюзії, видимих тромбах, синдромі no/slow reflow: IIa C).

ПКВ, МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ ТА АКШ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ФОРМІ ІХС

ПКВ і медикаментозне лікування

Метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень показав, що ПКВ порівняно з медикаментозним лікуванням призводять до більш вираженого зменшення симптомів стенокардії. Водночас дослідження не включали достатньої кількості хворих для інформативної оцінки впливу ПКВ на наступний розвиток інфарктів, смертей або необхідності проведення повторної реваскуляризації. За даними дослідження TIME (Tirofiban In Myocardial Infarction Evaluation) довгострокова виживаність у хворих зі стабільною стенокардією класу II і вище (за Канадською класифікацією) у хворих віком старше 75 років була схожою в групах ПКВ і медикаментозного лікування із застосуванням як мінімум 2 антиангінальних препаратів. Хоча в обох групах відзначали зменшення симптоматики стенокардії та покращання якості життя, нефатальні ускладнення частіше відзначали в групі хворих, що одержували медикаментозне лікування. Метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень показав, що ПКВ порівняно з медикаментозним лікуванням призводить до більш вираженого зменшення симптомів стенокардії. Водночас дослідження не включали достатньої кількості хворих для інформативної оцінки впливу ПКВ на наступний розвиток інфарктів, смертей або необхідності проведення повторної реваскуляризації.

ПКВ і шунтувальні операції

Дані порівняння ПКВ і АКШ представлені в 13 дослідженнях, проведених з 1987 по 1999 р. У цих дослідженнях були рандомізовані 7964 хворих. На 1-, 3-й і 8-й рік 8-річного спостереження (за винятком результатів 5-го року) статистично значимих відмінностей за рівнем смерті серед груп різної стратегії реваскуляризації не відзначали. На результати досліджень вплинуло використання стентів: у ранніх дослідженнях, у яких стенти не використовували, відзначали тенденцію до кращих результатів АКШ протягом 3-річного строку спостереження; цього не відзначали у більш пізніх дослідженнях, у яких застосовували стенти. Тенденція до кращих результатів АКШ порівняно з ПКВ в цей час зводиться до нуля, незважаючи на те, що результати цієї операції останнім часом покращали (смертність у групах АКШ у тих дослідженнях, коли стентування не застосовувалося, становила 5,2%; у більш пізніх дослідженнях — 3,5%). Стентування порівняно з АКШ наполовину знижує ризик повторної реваскуляризації.

Виконання ПКВ, так само, як і АКШ, вірогідно зменшує симптоматику стенокардії.

ІНТЕРВЕНЦІЙНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ КОРОНАРНИХ СИНДРОМІВ

ПКВ ПРИ ГОСТРОМУ КОРОНАРНОМУ СИНДРОМІ БЕЗ ЕЛЕВАЦІЇ СЕГМЕНТА *ST*

Коронарографічна морфологія атеросклеротичних уражень при гострому коронарному синдромі без елевації сегмента *ST*

Розвиток гострого коронарного синдрому прямо пов'язаний з ускладненим ростом атеросклеротичної бляшки, який супроводжується утворенням тромбів різного об'єму і локалізації відносно структури бляшки.

Морфологічний склад стабільних атеросклеротичних бляшок може відрізнятися за співвідношенням структур, що сприяють її стабілізації або дестабілізації. При достатній кількості в структурі бляшки функціонуючих гладком'язових клітин, що беруть участь у формуванні сполучнотканинного матриксу, бляшка і її капсула являють собою міцне стабільне утворення. У тому випадку, якщо в структурі атеросклеротичної бляшки переважають елементи, що сприяють її деструкції (клітини запалення, пінні клітини, окиснені ЛПНЩ, що локалізуються в ліпідних озерах), така бляшка є слабкою, схильною до руйнування.

Руйнування структури бляшки починається з капсули. При переважанні в структурі капсули клітин руйнування, особливо макрофагів, що синтезують металопротеїнази, колагенова структура капсули стає неоднорідною; утворюються її «слабкі місця», де й відбувається розрив, що супроводжується контактом крові із тромбогенними тканинами бляшки і наступним тромбоутворенням.

Інша причина розвитку тромбозу — ерозія ендотелію. Такий варіант тромбоутворення виявляють приблизно в 30% випадків; частіше у жінок. Тромби, що при цьому утворюються, не такі масивні, як при деструкції капсули. Їх основний компонент — тромбоцити, які, продукуючи тромбоцитарний фактор росту, сприяють проліферації гладком'язових клітин і їх міграції в структуру бляшки. При невеликій площі ерозії та відповідно невеликому об'ємі пристінкового тромбу переважають процеси реконструкції капсули, що індукуються гладком'язовими клітинами, над процесами руйнування. Такий варіант деструкції закінчується загоєнням ураженої поверхні бляшки та стабілізацією клінічного стану хворого. Важливу роль у процесі стабілізації відіграє співвідношення систем «тромбоутворення/тромболізис».

У будь-якому разі активізація процесів деструкції ендотелію, фіброзної капсули та інших структур бляшки з наступним пристінковим тромбозом призводить до розвитку гострого коронарного синдрому без елевації *ST*. Ознаки початкової деструкції атеросклеротичної бляшки на коронарограмах визначають на підставі наявності негомогенності контрастування в зоні стенозу або незначної нерівності («шорсткості») контуру стенозу (симптом «плюс тканина») (рис. 1.116, 1.117). У випадку вираженого пристінкового тромбозу, коли тромб є основною складовою звуження просвіту, його легко можна виявити на коронарограмі. Основна ознака — це дефект наповнення просвіту судини. Сюди ж належить симптом «нависаючого краю стенозу над стінкою судини», який був описаний J. Ambrose у 1986 р. (рис. 1.118–1.119).

Визначення ступеня ризику швидкого прогресування хвороби при гострому коронарному синдромі без елевації сегмента *ST*

Важливість розподілу хворих з нестабільною стенокардією та ІМ без елевації сегмента *ST* на групи високого й низького ризику розвитку ускладнень обґрунтована тим, що явна перевага виконання ранньої коронарографії і при необхідності ПКВ визначена тільки у хворих групи високого ризику розвитку ускладнень.

У рекомендаціях Європейського кардіологічного товариства щодо лікування гострого коронарного синдрому без елевації *ST* даються характеристики пацієнтів, що належать до групи високого ризику різкого прогресування хвороби з наступним розвитком ІМ або смерті. Коронарографія у таких хворих повинна бути виконана протягом перших 48 год. Характеристики хворих, що належать до групи високого ризику розвитку гострих тромботичних ускладнень гострого коронарного синдрому без елевації *ST*, такі:

- Напади стенокардії, що повторюються
- Динамічні зміни сегмента *ST*
- Підвищені рівні тропонінів
- Нестабільність гемодинаміки
- Виражені аритмії (шлуночкові)
- Рання постінфарктна стенокардія
- Цукровий діабет.

Крім цього, при оцінці ризику можливих ускладнень гострого коронарного синдрому без елевації *ST*

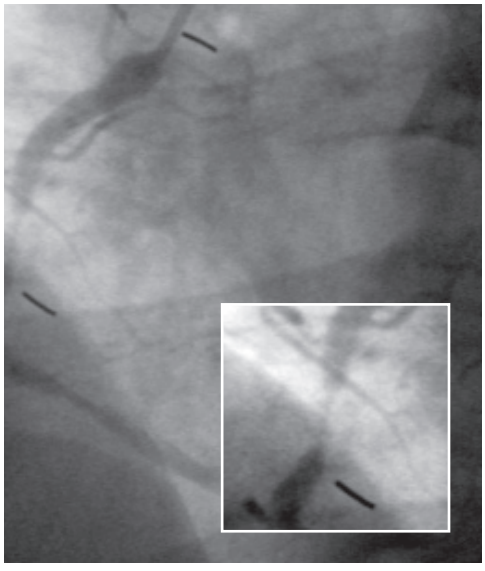


Рис. 1.116. *Коронарограма хворого на етапі збалансованості процесів тромбоутворення і спонтанного тромболізису*

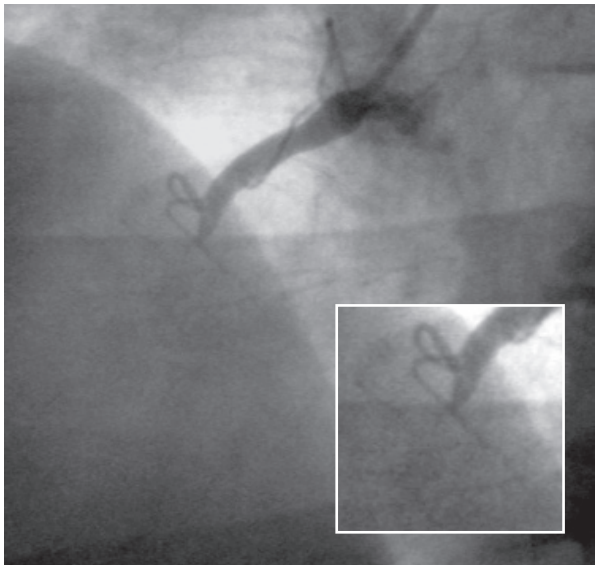


Рис. 1.117. *Коронарограма того самого хворого на етапі превалювання процесів тромбоутворення і розвитку гострого ІМ*

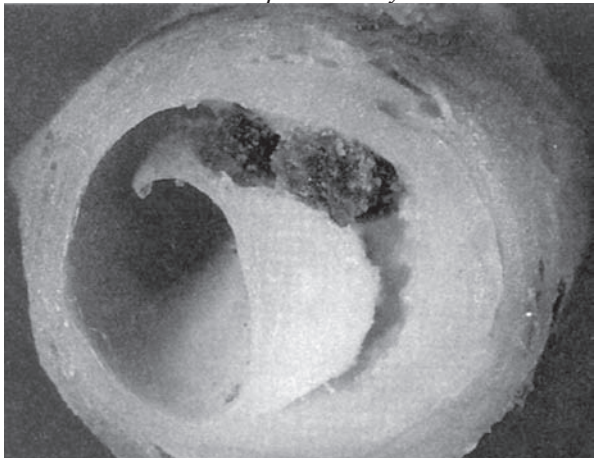


Рис. 1.118. *Розрив фіброзної капсули бляшки та крововилив в тканину бляшки*

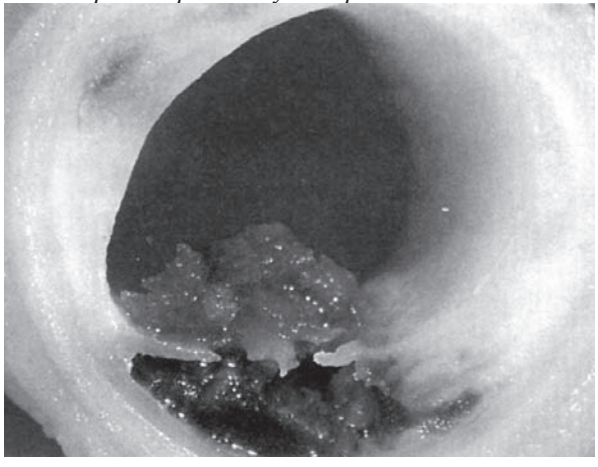


Рис. 1.119. *Розрив капсули бляшки з крововиливом у неї та внутрішньопросвітним тромбоутворенням*

необхідно брати до уваги супутні маркери, що впливають на розвиток ускладнень у віддалений термін захворювання. До цих маркерів належать:

- Вік >65–70 років
- Наявність симптомів ІХС, раніше перенесених інфарктів, ПКВ та АКШ в анамнезі
- Виражена СН, набряк легень, шуми, що з'явилися, характерні для недостатності мітрального клапана
- Зростання маркерів запалення (СРБ, фібриногену, інтерлейкіну-6)
- Ниркова недостатність.

Аналіз дослідження TACTICS–TIMI 18, проведений post hoc (ретроспективний), показав, що раннє інвазивне лікування хворих похилого віку з гострим коронарним синдромом без елевації *ST* вірогідно зменшує вираженість ішемії міокарда.

Тактика виконання ПКВ при гострому коронарному синдромі без елевації сегмента *ST*

Нещодавно опубліковані огляди свідчать, що ПКВ проводяться менше ніж у 50% хворих з гострим коронарним синдромом без елевації *ST* (GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), CRUSADE (Coronary Revascularization Ultrasound Angioplasty Device trial)). Прихильники медикаментозного лікування пацієнтів з нестабільною стенокардією та ІМ без елевації сегмента *ST* ґрунтуються на результатах досліджень TIMI IIIB (Thrombolysis in Myocardial Infarction IIIB Substudy), MATE (Medicine vs. Angiography

in Thrombolytic Exclusion) і VANQWISH (Veterans Affairs Non-Q Wave Infarction Strategies In Hospital). Зазначені дослідження мають деякі методологічні недоліки (високі рівні, що пересікаються, відсутність або мінімальне використання стентів, відсутність у медикаментозному супроводі інгібіторів глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів IIb/IIIa), внаслідок чого висновки цих досліджень являються невідповідними нинішньої ситуації. У дослідженні GUSTO IV-ACS (Global Use of Strategies To Open Occluded Coronary Arteries IV-Acute Coronary Syndrome) встановлено, що реваскуляризація, проведена протягом перших 30 днів, поліпшує прогноз. Порівняно висока смертність, що відзначалася в цьому дослідженні в групі медикаментозного лікування, може бути частково пов'язана з відбором хворих. Крім 2 менших за обсягом європейських досліджень (TRUCS (Treatment of Refractory Unstable Angina in Geographically Isolated Areas Without Cardiac Surgery) і VINO (Value of First Day Coronary Angiography/Angioplasty in Evolving Non–St-segment Elevation Myocardial Infarction)), перевага раннього інвазивного лікування перед медикаментозним ґрунтується на результатах трьох досліджень (FRISC II, TACTICS–TIMI 18 і RITA-3), що включали 6487 хворих (табл. 1.41, 1.42, рис. 1.120) (Рекомендації для раннього ПКВ — лікування хворих групи високого ризику з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента *ST*: I A).

Таблиця 1.41

Результати інвазивного лікування і медикаментозної терапії хворих з нестабільною стенокардією: TIMI-3B

Результат	Інвазивне лікування, %	Медикаментозна терапія, %	p
Катетеризація			
Первинна госпіталізація	98	57	0,001
6 тиж	98	64	0,001
1 рік	99	73	0,001
ПКВ			
Первинна госпіталізація	37	23	0,001
6 тиж	38	26	0,001
1 рік	39	32	0,001
АКШ			
Первинна госпіталізація	24	18	0,003
6 тиж	25	23	0,17
1 рік	30	30	0,50
ПКВ або АКШ			
Первинна госпіталізація	60	40	0,001
6 тиж	61	48	0,001
1 рік	64	58	0,001

Таблиця 1.42

Результати ПКВ порівняно з АКШ при нестабільній стенокардії

Дослідження	Кількість хворих, n	Нестабільна стенокардія, %	Результат
CABRI	1054	15	Відсутність різниці в показниках СН і ІМ в 1-й рік спостереження
RITA	1011	59	Відсутність різниці в показниках СН і ІМ при спостереженні протягом 2 років
EAST	392	60	Відсутність різниці в показниках СН і ІМ або ішемії міокарда, що підтверджено результатами проби з 201Tl протягом 3 років
CABI	359	14	Підвищення ризику розвитку ІМ при АКШ
ERACI	127	83	Відсутність різниці в показниках СН і ІМ в 1-й рік спостереження
BARI	1829	64	Відсутність різниці в показниках СН і ІМ протягом 5 років спостереження
VA	700	100	Відсутність різниці в показниках СН і ІМ в 1-й рік спостереження

Є дані, що може існувати відмінність у результатах лікування гострого коронарного синдрому без елевації *ST* залежно від статі хворих, хоча інтерпретація цих даних вимагає обережності. У деяких дослідженнях, що перебувають на стадії розробки (наприклад ICTUS (Invasive Versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes Investigators)), застосовується більш потужний режим антитромбоцитарної терапії, що дозволяє заперечувати існуючу на сьогодні інтервенційну стратегію. У дослідженні ISAR-COOL порівнювали терапевтичну («холодну») стратегію (пролонгована антитромботична підготовка перед інтервенцією) і негайне виконання ПКВ у хворих групи високого ризику з депресією сегмента *ST* (65%) і підвищеним рівнем тропоніну Т (67%). Середній термін катетеризації в групі з «холодною» стратегією склав 86 год; у групі негайної катетеризації — 2,4 год. Первинні кінцеві точки, визначені як смерть внаслідок будь-якої причини та обширний нефатальний ІМ протягом 30 днів, у групі з «холодною» стратегією відзначали в 11,6%; у групі з негайною інвазивною стратегією — 5,9%

(p=0,04). На цей результат мали вплив ускладнення, що настали до катетеризації. Автори роблять висновок, що у хворих з гострим коронарним синдромом без елевації *ST*, які належать до групи високого ризику, відстрочка інтервенції не дає покращання результатів, а антитромботична підготовка повинна займати той мінімум часу, який потрібний для організації кардіальної катетеризації і реваскуляризації (Рекомендації щодо негайного, тобто раніше ніж через 2,5 год виконання ПКВ у хворих з гострим коронарним синдромом без елевації *ST*, що належать до групи високого ризику: I C).

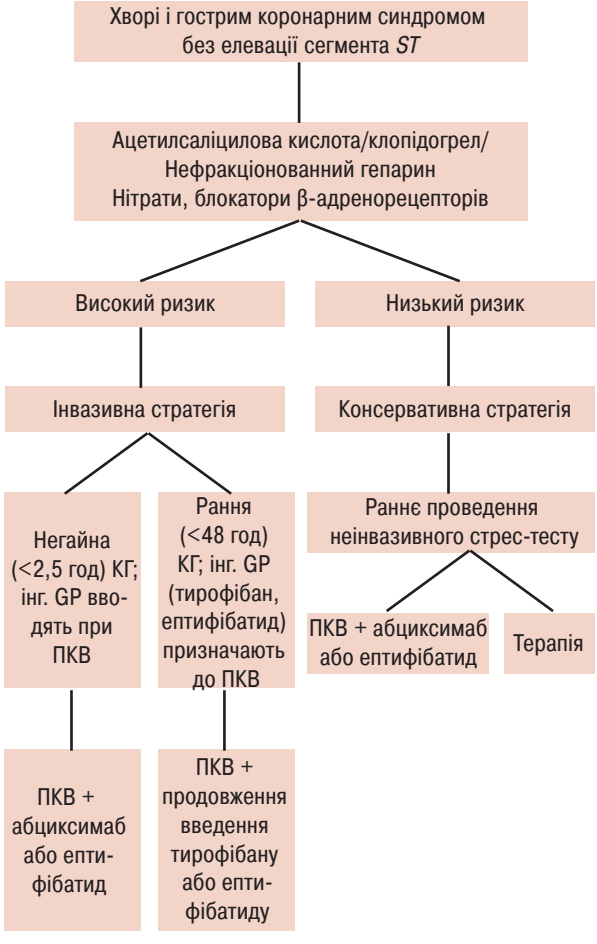


Рис. 1.120. *Діаграма проведення коронарографії (КГ) та ПКВ при гострому коронарному синдромі без елевації ST. Інг. GP — інгібітори глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa*

Якщо з будь-яких причин час між коронарографією і ПКВ доходить до 24 год, можна також призначати абциксимаб. Еноксапарин може розглядатися як препарат, який призначається замість нефракціонованого гепарину хворим групи високого ризику ускладнень гострого коронарного синдрому без елевації сегмента *ST* у тих випадках, коли інвазивну тактику лікування застосувати не можна.

Отже, хворі з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента *ST* (нестабільна стенокардія або ІМ без елевації сегмента *ST*) спочатку повинні бути стратифіковані за групами ризику. Явна перевага ранньої ангіографії й наступної реваскуляризації (ПКВ або АКШ) доведена тільки для хворих групи високого ризику. Відстрочка інтервенції не призводить до поліпшення результату. Прогнозованість і безпосередня безпека рутинного стентування дають підставу рекомендувати цей вид лікування.

ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА *ST*

Розвиток гострої тромботичної оклюзії коронарної артерії

У незміненій артерії інтактне ендотеліальне покриття запобігає контакту тромбоцитів із субінтимальними компонентами, такими як колаген, фактор Віллебранда і фібринонектин, які є стимуляторами тромбоцитарної агрегації. При використанні експериментальних моделей доведено, що порушення цілісності ендотелію відіграє роль у розвитку тромбозу при наявності певних умов. У ході експериментальних досліджень встановлено, що ріст тромбу залежав від рівня кровотоку та кількості наявної в ділянці бляшки сполучної тканини без ендотеліального захисту; чим глибше ушкодження інтими, тим вища ймовірність тромбоутворення, а в клінічній практиці — чим глибша і триваліша дисекція, тим вища ймовірність тромбозу.

В одному із досліджень з вивчення структури бляшок (166 коронарних тромбозів на посмертних коронарограмах) встановлено, що в 42 (25,3%) випадках інтима, що покриває стеноз, виглядала інтактною. У більшості (74,7%) бляшок, покритих тромбами, виявляли щілини й розриви інтими з наступним глибоким ушкодженням. У тромбах, у місцях утворення яких не спостерігалося розривів бляшок, виявляли втрату ендотеліального покриття, наявність великої кількості макрофагів, що більш поверхово прилягали до інтими на фоні субтотальних стенозів. Проте щілиноутворення в бляшці, що викликає тромбоз, часто відбувається в тих випадках, коли ви-

хідний стеноз має незначні розміри і часто не є гемодинамічно значимим. Цей факт знайшов підтвердження в клінічних дослідженнях, у яких коронарографію виконували за кілька тижнів або місяців до гострого ІМ.

Відмінності між двома формами коронарних тромбів — поверхневих, розміщених на інтактній бляшці, і глибоких, викликаних щілиноутворенням, — описані багато років тому. Глибокі ушкодження інтими, при яких розриви майже досягають медії судини, відрізняються від поверхневих ушкоджень інтими за двома значними параметрами:

1) при глибокому ушкодженні незахищеною від тромбоцитів виявляється велика кількість колагену, що призводить до утворення тромбів великих розмірів;

2) такі тромби утворюються спочатку всередині самої бляшки. Ця маса внутрішньоінтимальних тромбів може змінити конфігурацію бляшки, раптово збільшуючи її розмір, що викликає місцеве зниження кровотоку, і потенційно сприяє подальшому тромбозу (вже всередині артеріального просвіту). Розриви інтими й відкладання тромбів можуть індукувати місцевий артеріальний спазм, що призводить до ще більшого зниження кровотоку.

Ушкодження інтими — від тріщин і щілин малих розмірів до виразки коронарних великих бляшок — можна спостерігати при проведенні коронарографії (рис. 1.121, 122). Процес щілиноутворення, розриву, розтріскування, виразки бляшок описаний ще в 1926 р. Сучасні дослідження доводять, що ексцентричні стенози, які відзначаються на посмертних коронарограмах і мають нерівні контури і внутрішньопросвітні дефекти наповнення, є зруйнованими бляшками. Незабаром стало зрозуміло, що подібні ознаки можна виявити на коронарограмах пацієнтів з гострим ІМ, нестабільною стенокардією, а також у хворих, реанімованих при кардіогенному шоці.

Патогістологічні дослідження хворих, що померли від коронарного атеросклерозу, дозволили ідентифікувати три стадії тромбозу, пов'язаного із щілиноутворенням. У ранній стадії відзначається розрив інтими артерії, що пов'язує просвіт артерії з багатою ліпідами бляшкою; це призводить до утворення тромботичних мас усередині інтими. Такі тромби ще не є внутрішньопросвітними. Наступний етап розвитку тромбу пов'язаний із випинанням тромботичних мас у просвіт артерії (рис. 1.123).

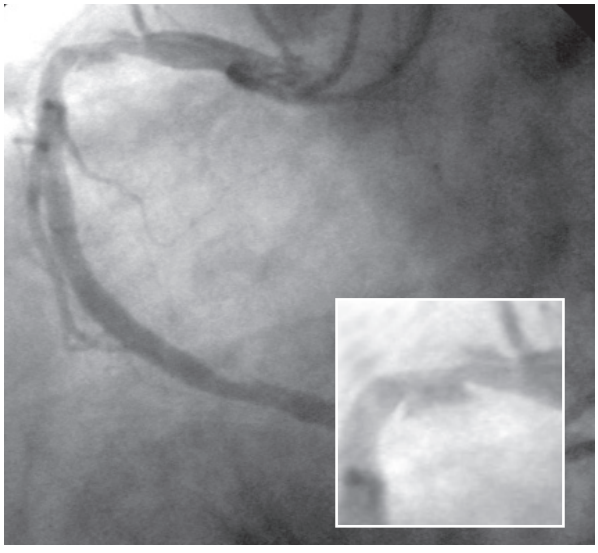


Рис. 1.121. *Коронарограма хворого з виразкою бляшки в проксимальному сегменті ПКА (пояснення в тексті)*

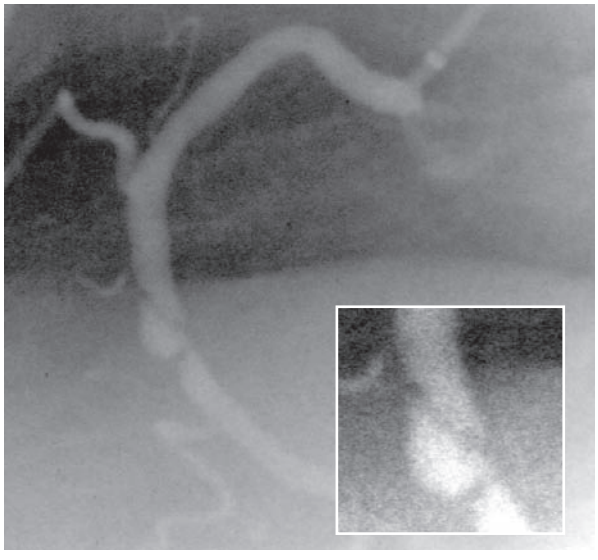


Рис. 1.122. *Коронарограма хворого з виразкою бляшки в середньому сегменті ПКА («випорожнена бляшка»)*

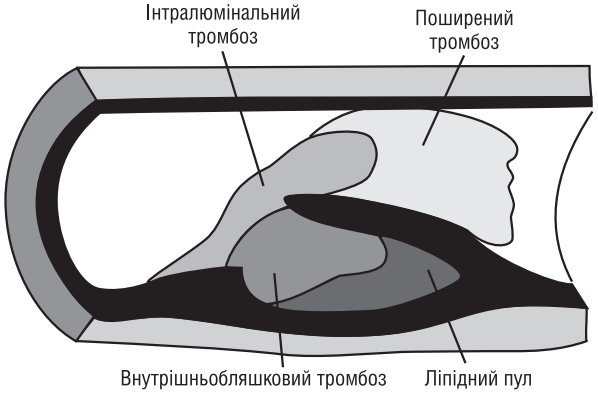


Рис. 1.123. *Схема послідовних стадій утворення внутрішньосудинного тромбу (пояснення в тексті)*

Внутрішньосудинний тромботичний компонент є пристінковим, і в зоні тромбу все ще зберігається антеградний кровотік. Подібні пристінкові тромби можна діагностувати при житті за допомогою ангіоскопічного дослідження у хворих з нестабільною стенокардією, а також визначити на коронарограмах як внутрішньопросвітні дефекти наповнення поблизу стенозів з нерівними контурами або нависаючими краями (тип II) при нестабільній стенокардії та ІМ. В останній стадії процесу, яка не є неминучою при розриві бляшки, внутрішньопросвітний тромб стає оклюзуючим. У пристінковому компоненті внутрішньопросвітного тромбу, коли він закриває щілину бляшки, міститься більше фібрину, ніж тромбоцитів, і фактично відсутні клітини червоної крові. Оклюзуючий компонент внутрішньопросвітного тромбу, особливо якщо він має дистальне продовження, сформований з фібринової сітки, яка обплутує велику кількість еритроцитів і тільки незначну — тромбоцитів. Пристінкові неоклюзуючі тромби є причиною дистальної емболії малими тромбоцитарними тромбами як у експериментальних тварин, так і у людей. Ці емболи завжди перебувають у басейні артерії, що містить розщеплену бляшку. Є дані клінічних досліджень, одержані за допомогою радіомаркування як фібриногену, так і тромбоцитів, які доводять, що розростання тромбу триває після початку формування ІМ.

Ангіографічне дослідження при гострому ІМ дозволяє спостерігати трансформацію тромбів від пристінкових до оклюзуючих і навпаки. При проведенні серійного ангіографічного дослідження при успішній тромболітичній терапії тромбу в оклюзованій артерії спочатку відбувається швидке відновлення антеградного кровотоку в зоні крайових тромботичних мас (рис. 1.124*а*, *б*), що розміщуються всередині просвіту. Після повного усунення внутрішньопросвітного тромбу на місці тромботичної оклюзії виявляють розщеплену бляшку з нависанням фрагментів стенозу та нерівними контурами (рис. 1.125). Це саме те морфологічне утворення, яке викликало агрегацію та утворення тромбу. І саме ця бляшка може призвести до реінфаркту або розвитку постінфарктної стенокардії на етапах реабілітації хворого.

Проте залишається нез'ясованим, як оцінити вплив тромболітику або первинної ангіопластики на інтрамуральні тромби (рис. 1.126). У випадках коли значна частина тромбу є інтраінтимальною, просвіт судини значно здавлюється ззовні або випинається інтимальний клапан (що утруднює кровотік), який складно усунути за допомогою первинної ПКВ і ще складніше провести його лізис тромболітиком. Однак шляхом первинного коронарного стентування в період гострого ІМ можна розв'язати цю проблему.

У випадках коли тромболізис комбінували з ангіопластикою (проведення рятівної або негайної ПКВ, див. далі), можливе утворення великих субінтимальних гематом, що здавлюють просвіт судини іззовні. Імовірно, що в деяких випадках саме цей фактор знижує ефективність рятівної ангіопластики після невдалого тромболізису й призводить до ішемічних ускладнень при проведенні негайної ПКВ після успішного тромболізису.

Ускладнений ріст атеросклеротичної бляшки

Руйнування бляшки

При патологоанатомічному дослідженні коронарних артерій осіб з коронарним атеросклерозом, які померли від некоронарогенних захворювань (без АГ і цукрового діабету), хоча б одна зруйнована атеросклеротична бляшка була виявлена в 8,7% артерій. У померлих, в анамнезі яких були вказівки на цукровий діабет і АГ, кількість зруйнованих бляшок збільшувалася до 16,7%. При раптовій кардіальній смерті осіб, що померли від гострого ІМ і нестабільної стенокардії, кількість розщеплених бляшок і внутрішньокоронарних тромбів значно збільшується. Епізод розриву бляшки неминуче призводить до збільшення її обсягу. Розмір щілини в бляшці після її розтріскування — одна з детермінант утворення внутрішньопросвітних тромбів.

Відновлення бляшки

Репаративні процеси в стінці артерії при розтріскуванні і ангіопластиці дуже схожі. Проліферація гладком'язових клітин швидко «пломбує» малі бляшкові щілини, «замикаючи в собі» в такий спосіб тромби всередині бляшки. Організація і перетворення цих «замкнених» тромбів у сполучнотканинне утворення супроводжуються проростанням нових судин і фібробластів із сусідньої медії. Стійкість тромботичного матеріалу всередині просвіту артерії є чинником, що у подальшому ви-

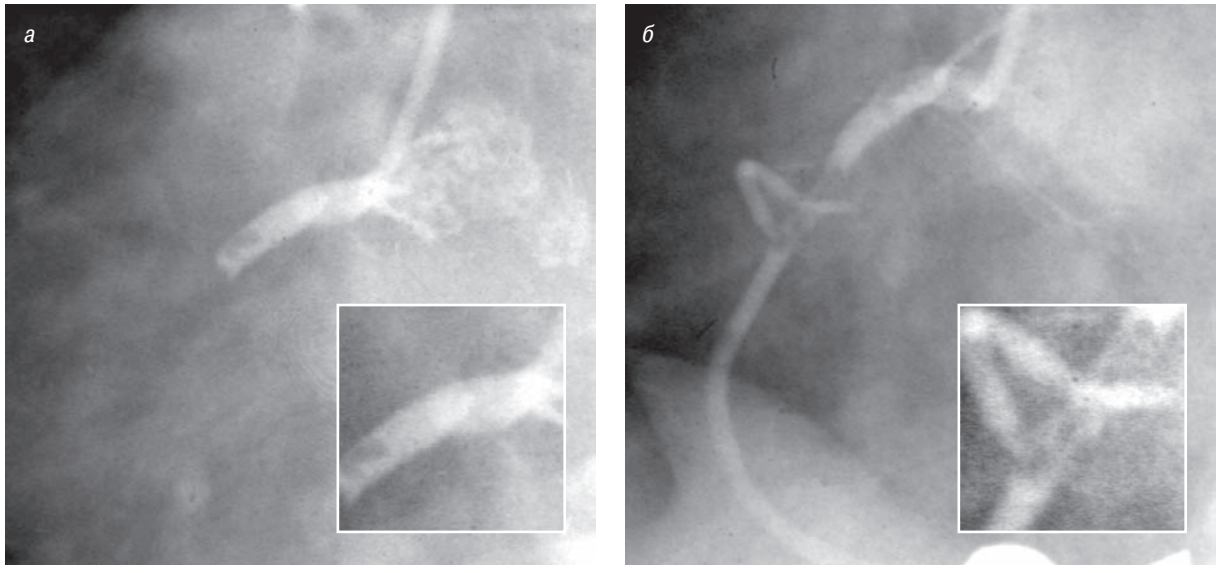


Рис. 1.124. *Коронарограма хворого з гострим ІМ. Тромботична оклюзія проксимального сегмента ПКА до початку проведення внутрішньокоронарного тромболізису (а); коронарограма хворого в період проведення внутрішньокоронарного тромболізису з руйнуванням тромботичних мас в крайовій пристінковій ділянці (б) (пояснення в тексті)*

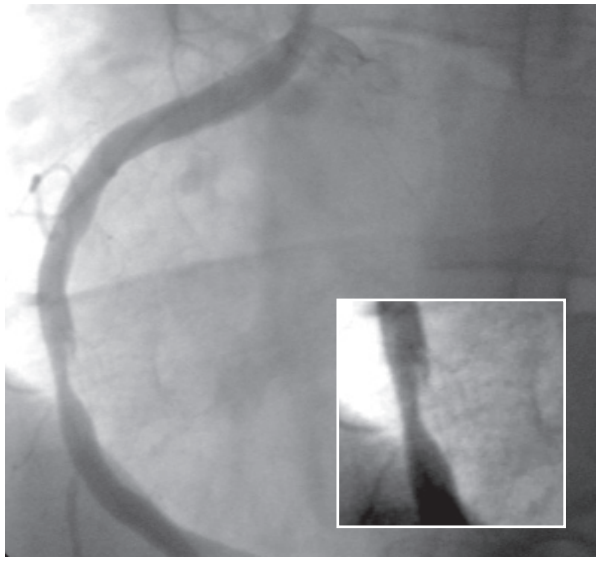


Рис. 1.125. *Коронарограма хворого з ознаками розтріскування атероматозної бляшки (пояснення в тексті)*

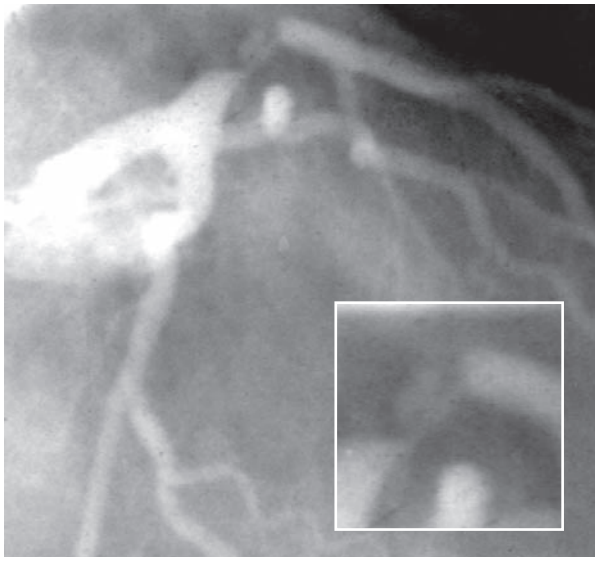


Рис. 1.126. *Коронарограма хворого з внутрішньобляшковим розміщенням тромбу і контрастуванням внутрішньої частини бляшки. Люмінальний кровотік не блокований (пояснення в тексті)*

значає ступінь резидуального стенозу. Якщо протягом 24–28 год не відзначається повного лізису резидуального внутрішньопросвітного тромбу, то він є каркасом для збільшення як кількості ендотеліальних, так і гладком'язових клітин, що призводить до нового сполучнотканинного утворення всередині просвіту. При віддалених спостереженнях пацієнтів з гострим коронарним синдромом відзначено, що після стабілізації зруйнованої бляшки репаративні процеси набувають хронічного характеру і на повторних коронарограмах виявляються відновлені сегменти артерій у місці раніше зруйнованих стенозів (рис. 1.127, 1.128).

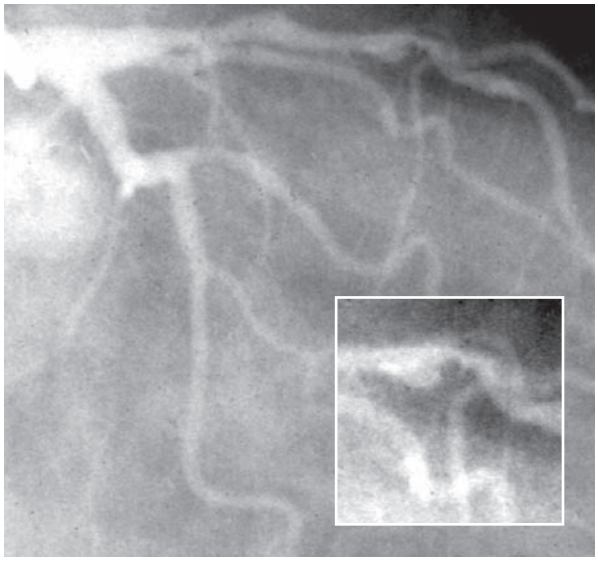


Рис. 1.127. *Коронарограма хворого з виразкою бляшки в середній третині ПМШГ ЛКА. Перший етап руйнування бляшки (пояснення в тексті)*

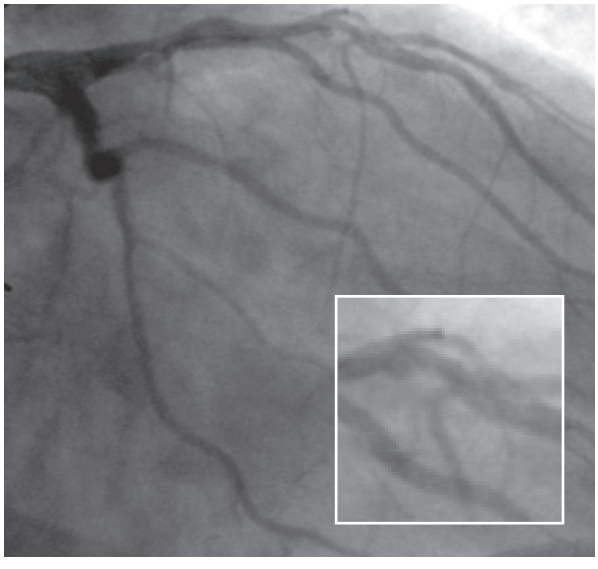


Рис. 1.128. *Коронарограма хворого з виразкою бляшки в середній третині ПМШГ ЛКА. Перший етап відновлення (через 6 міс) бляшки (пояснення в тексті)*

Таким чином, результатами щілиноутворення в бляшці можуть бути (рис. 1.129):

1) підвищення ступеня стенозу;

2) залишкові стенози високого ступеня з наявністю одноканального просвіту;

3) наявність декількох малих каналів (при реканалізації внутрішньопросвітного тромбу);

4) повна хронічна оклюзія.

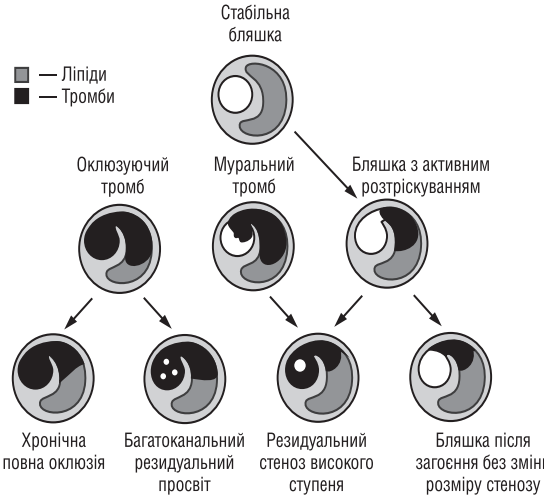


Рис. 1.129. *Схема можливих результатів розвитку атеросклеротичної бляшки (пояснення в тексті)*

Зв'язок між щілиноутворенням в бляшці, крововиливом і васкуляризацією через медію

Щілиноутворення в бляшці неминуче «відкриває ворота» для проходження крові із просвіту судини в глибину бляшки. При цьому в області щілини накопичується велика кількість тромбоцитів. Морфологічні дані свідчать, що внутрішні шари бляшки повинні бути відкриті в просвіт досить тривалий час, необхідний для утворення турбулентного току крові всередині бляшки, щоб накопичити велику кількість тромбоцитів. Звільнення АДФ з еритроцитів є одним із факторів, що ініціюють тромбоутворення. На аутопсії в бляшках з великою кількістю тромбоцитів завжди виявляють щілину, що з'єднує просвіт судини із внутрішніми шарами бляшки. Ця форма крововиливу в бляшку більше відома під назвою «дисекційний крововилив».

Бляшки з інтактним покриттям, без з'єднання ліпідних озер і просвіту судини навіть на серійних зрізах можуть містити тільки незначну кількість еритроцитів, але не тромбоцити. Із сусідньої медії через тканини бляшки проходять тонкостінні капіляри, крізь стінки яких еритроцити попадають у тканину бляшки. Гематоми всередині бляшки, які достатньо великі, щоб значно здавити просвіт ззовні, завжди містять велику кількість тромбоцитів, які проникають всередину бляшки із просвіту артерії через тріщину(и) в стінці судини. При дослідженні 86 зруйнованих бляшок виявлено, що у 83% випадків розрив інтими пов'язує просвіт з озерами позаклітинних ліпідів. Найбільш частим місцем розриву було те, де покрит-

тя ексцентрично розміщеної багатої ліпідами бляшки з'єднувалося з неураженою частиною стінки артерії.

Тромбогенез

Тріада Вірхова (судина, потік і кров) лежить в основі складного багатофакторного процесу, що називається тромбогенезом. Індивідуальна значимість кожного з цих факторів та їх динамічна взаємодія при утворенні коронарного тромбу відображені на рис. 1.130.

Морфологія коронарних атеросклеротичних бляшок варіює в широких межах, причому на одному краю перебуває «тверда», багата на колаген бляшка з невеликим вмістом ліпідів, а на другому — «м'яка» бляшка з вираженим пулом позаклітинних ліпідів (напіврідких при температурі 36–37 °С), що відділена від артеріального просвіту ковпачком з фіброзної тканини. М'які бляшки значно небезпечніші, оскільки у них вища чутливість до ушкодження: фіброзний ковпачок, що покриває ліпідний пул, може тріснути і тромбогенний матеріал потрапляє в кровотік.

Руйнування (розтріскування) атероматозної бляшки (див. рис. 1.130) — основна причина фатального коронарного тромбозу, яку виявляють більше ніж у 75% випадків коронарного тромбозу. Роль розриву бляшки як пускового механізму очевидна: у місці розриву тромб складається головним чином зі скупчення тромбоцитів, атероматозний матеріал бляшки часто витісняється і виявляється фіксованим глибоко в люмінальному тромбі. Така мікроструктура є свідченням того, що деструкції поверхні стенозу передував процес утворення люмінального тромбу. Цей же механізм, очевидно, лежить в основі розвитку нефатального коронарного тромбозу.

Механізми, що лежать в основі раптового розриву поверхні бляшки, точно не встановлені. Розірвані бляшки часто виявляють у коронарних артеріях пацієнтів, що загинули як від коронарогенних, так і некоронарогенних причин. Цей факт свідчить про те, що розрив поверхні бляшки може бути і випадковою подією в процесі розвитку і росту атеросклеротичного ураження. Розірвані ковпачки при патоморфологічному дослідженні часто визначаються як тонкі структури з вираженою інфільтрацією пінистими клітинами. Можливо, цей факт визначає чутливість цієї частини бляшки до механічних і гемодинамічних стресів, які пов'язані з АТ і ЧСС пацієнта.

Проте зруйнована «м'яка» бляшка необов'язково присутня під коронарними тромбами. Приблизно в 20% тромбів, що досліджувалися після смерті пацієнтів, виявляють тільки незначне та поверхневе ушкодження інтими, зазвичай у комбінації з вираженим атеросклеротичним стенозом. Більшість зруйнованих бляшок дають початок невеликому пристінковому тромбу і тільки іноді розвивається оклюзуючий коронарний тромб.

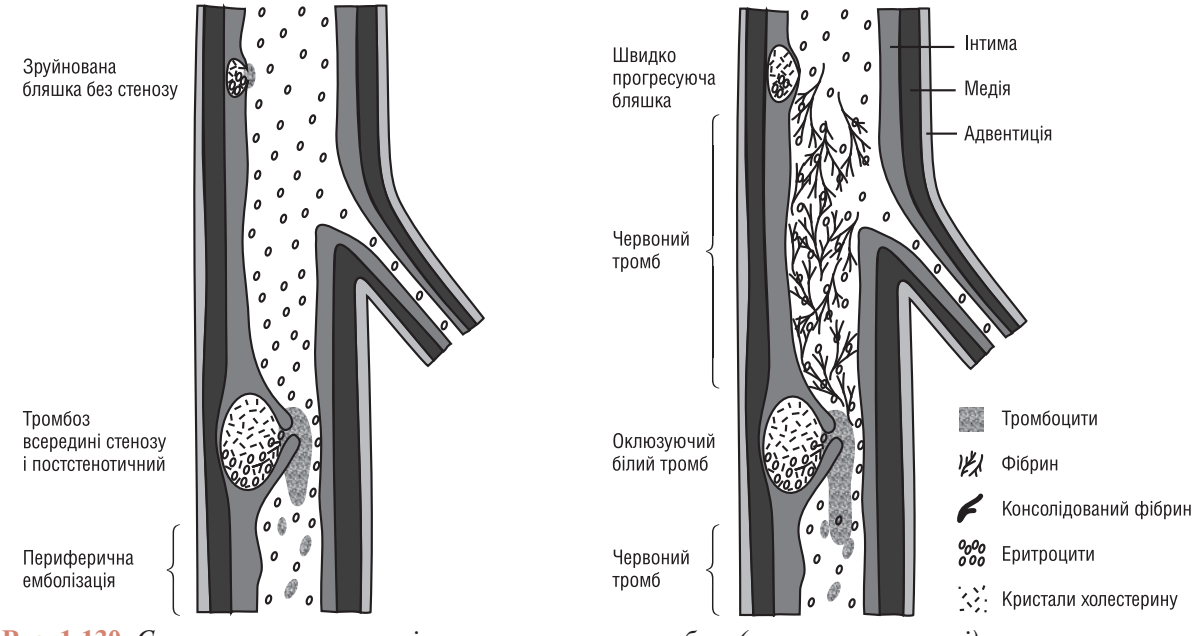


Рис. 1.130. *Схема утворення внутрішньокоронарного тромбозу (пояснення в тексті)*

Стимулятори тромбоутворення

У ході експериментальних досліджень висловлено припущення, що кількість і характер тромбогенного матеріалу, що відкрився в просвіт артерії, мають першорядне значення. Таким чином, можна припустити, що «оголені» структури атеросклеротичної бляшки та стінки артерії можуть виявляти виражену тромбогенну дію.

Кров відіграє основну роль у рівновазі між тромбозом і тромболізисом. Саме цей факт пояснює ефективність використання антитромбоцитарних і антикоагулянтних препаратів (ацетилсаліцилової кислоти), тиклопідину та антикоагулянтів (гепарину, варфарину) у пацієнтів з високим ризиком розвитку тромбозу. Найбільш вивченим, найменш токсичним і широко відомим препаратом групи антиагрегантів, що застосовуються при гострих і хронічних проявах ІХС, є ацетилсаліцилова кислота. Ефективність цього препарату доведена при лікуванні хворих з нестабільною стенокардією і гострим ІМ, а також для профілактики гострих ускладнень у період проведення коронарної ангіопластики і стентування. Проте ацетилсаліцилова кислота перешкоджає тільки одному із існуючих шляхів активації тромбоцитів, пов'язаному з тромбоксаном A_2. Таким чином препарат не може повністю запобігти розвитку тромботичних ускладнень. Раціональним є сумісне призначення ацетилсаліцилової кислоти та антикоагулянтів, що гальмує активацію тромбоцитів і впливає на утворення тромбіну (рис. 1.131). Тромбін є не тільки сильним активатором тромбоцитів, але й посилює утворення та сплетення волокон фібрину, що забезпечують каркас для росту тромбоцитарних тромбів (див. рис. 1.131).

Гемодинамічні сили течії крові

Добре відомо, що стаз зумовлює коагуляцію і венозний тромбоз, але та обставина, що точно такі самі умови течії крові зумовлюють артеріальний тромбоз, не одержало загального визнання. В експериментальних дослідженнях встановлено, що наслідки розриву бляшки залежать від ступеня вихідного стенозу, а ймовірність оклюзуючого тромбозу збільшується з підвищенням ступеня стенозу до його руйнування. Однак стаз не завжди має вирішальне значення, оскільки багато атеросклеротичних стенозів, які викликають тромбоз, не є гемодинамічно значимими і не викликають зниження кровотоку. Проте при найбільш незначних ушкодженнях стінки бляшки (артерії) наявність поруч розміщеного стенозу може різко погіршити клінічну ситуацію. Часто на ургентних коронарограмах у пацієнтів у період гострого ІМ виявляємо два стенози (один за одним, «гуськом») в коронарної артерії, що зумовила інфаркт, що збільшує ризик розвитку тромбозу. Отже, стеноз зумовлює виникнення артеріального тромбозу, його причина — велика швидкість кровотоку, яка підвищується у звуженому сегменті й призводить до локаль-

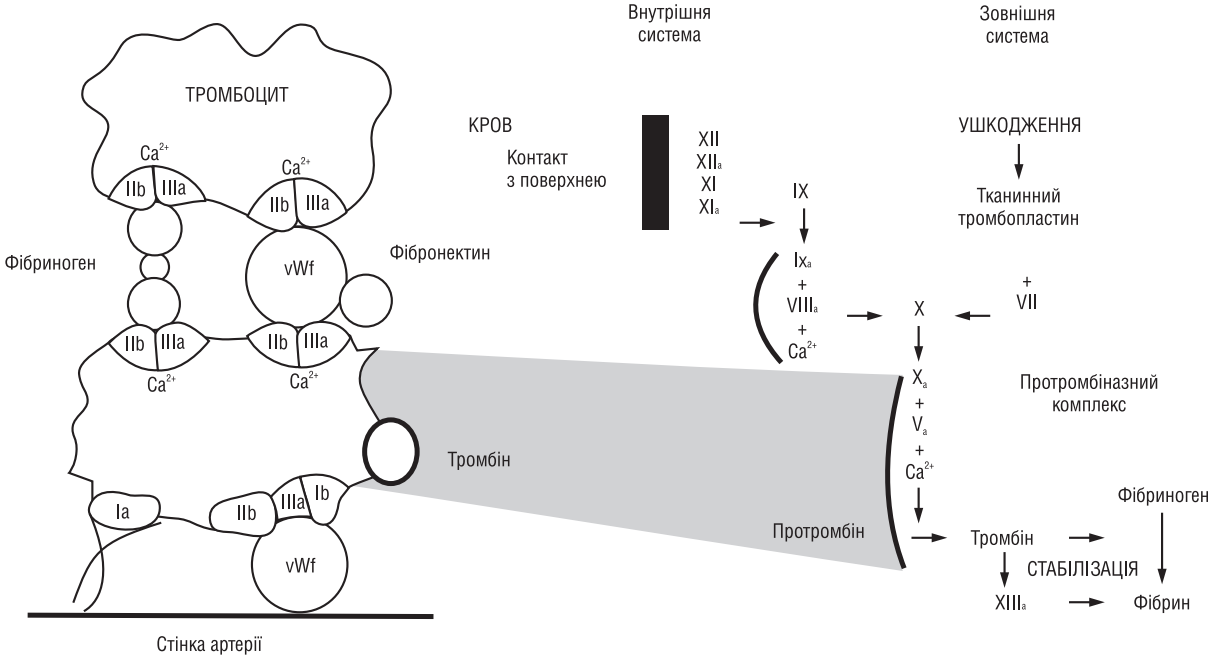


Рис. 1.131. *Схема активації тромбоцитів та утворення внутрішньосудинного тромбу (пояснення в тексті)*

ного відтискування тромбоцитів, що сприяє їх пристінковому розміщенню в течії крові та індукує агрегацію *in vitro* та *in vivo*.

Утворення тромбу зазвичай відбувається в межах стенозу з порушеною поверхнею. Він може також утворюватися або поширюватися в постстенотичному напрямку, де розподіл потоку рециркуляція — турбулентність створює ідеальні умови з погляду гемодинаміки рідини для прогресуючого збільшення тромбу за рахунок подальшої агрегації тромбоцитів (див. рис. 1.130). Однак процес постстінкового тромбоутворення, як правило, відбувається до найближчої великої бічної гілки. Вільно плаваючий «хвіст» тромбу, утворений далі за течією крові від місця стенозу, що складається з агрегованих тромбоцитів, вказує на те, що в основі цього явища лежить не застій крові, а інші тромбогенні фактори (основний з яких — руйнування атеросклеротичної бляшки).

Патогенез і клінічна значимість тромбів, що утворюються в межах стенозів або дистальніше них, можливо, відрізняються. Відносно невеликий компонент тромбу, що утворився в межах стенозу, очевидно, є найнебезпечнішою його частиною, оскільки найбільша обструкція потоку крові відбувається в найбільш звуженій частині стенозу; найбільш активний ріст тромбу до повної оклюзії відзначається саме тут; тромб, що утворився в межах стенозу, є дуже стійким утворенням і може персистувати навіть після успішного тромболізису (рис. 1.132*а*, *б*). З іншого боку, «хвіст» тромбу, що вільно плаває витягається за напрямком потоку крові, має значно вищий потенціал у відношенні емболізації та периферичної оклюзії дистальної частини коронарного русла (див. рис. 1.132*б*).

У >80% тромбів, сформованих у межах стенозу, відзначають шарувату структуру з матеріалів різного «віку», що свідчить про епізодичний ріст за рахунок багаторазових пристінкових відкладань. У пацієнтів, що померли незабаром після початку гострого серцевого нападу, тромбоцити є головним компонентом найбільш свіжої частини тромбу, розміщеної центрально (ранній тромбоцитарний тромб), тоді як «старіші» тромби розміщуються ближче до судинної стінки й значно більше містять фібрину (консолідований тромбоцитарний тромб). Таким чином, і тромбоцити, і фібрин відіграють роль в еволюції коронарного тромбу: первинна перешкода течії крові зазвичай виникає внаслідок агрегації тромбоцитів, але ранній тромбоцитарний тромб дуже нестабільний і може бути легко зруйнований течією крові, поки фібрин не сплете тромбоцити і тим самим не стабілізує тромб. Саме тому пацієнтам з ризиком розвитку коронарного тромбозу показано призначення як антитромбоцитарних препаратів, так і антикоагулянтів. Результати такої тимчасової взаємодії між тромбоцитами й фібрином узгоджуються з даними експериментальних досліджень і пояснюють, чому «молоді» тромби легше зазнають лізису, ніж «старіші». Саме з цієї

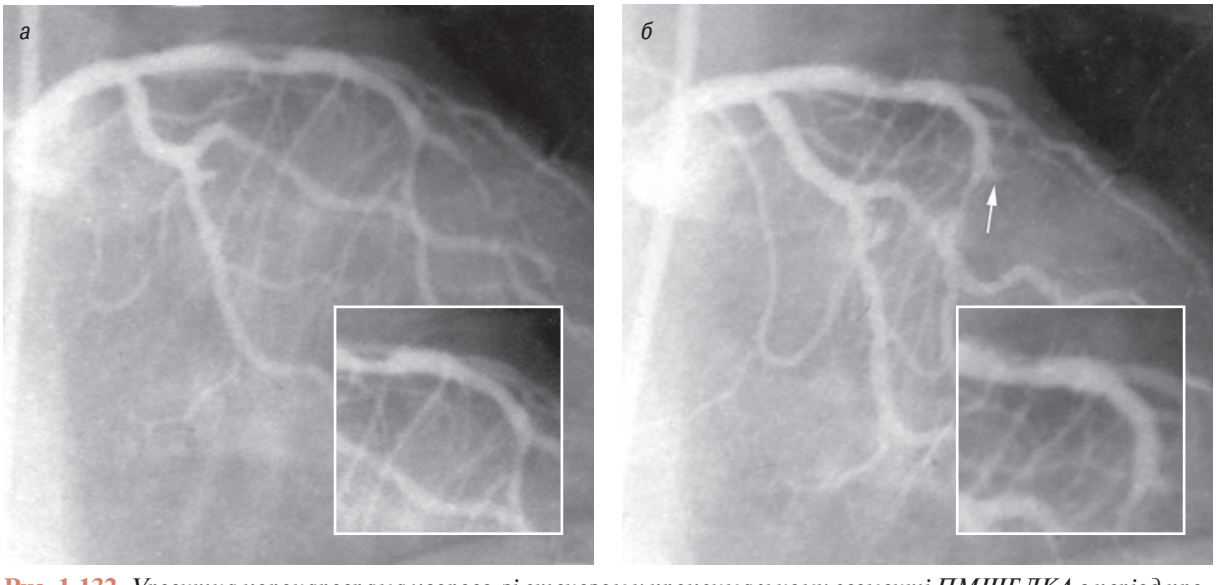


Рис. 1.132. *Ургентна коронарограма хворого зі стенозом у проксимальному сегменті ПМШГ ЛКА в період проведення внутрішньокоронарного тромболізису. Рівень кровотоку TIMI-3 (а); коронарограма хворого зі стенозом у проксимальному сегменті ПМШГ ЛКА. Пристінкові тромби персистують після тромболізису з емболізацією (вказано стрілкою) фрагментів внутрішньокоронарного тромбу в ДГ ЛКА (б)*

причини ранній тромболізис і первинна ПКВ найбільш ефективні для руйнування тромбів.

Більше того, епізодичний ріст, очевидно, чергується з фрагментацією тромбу і периферичною емболізацією, що ангіографічно проявляється частим виявленням невеликих фрагментів тромбу в дистальній частині коронарного русла (див. рис. 1.132*а*, *б*). Такі мікроемболи особливо часто виникають при раптовій ішемічній смерті, якій передувала нестабільна стенокардія.

Таким чином, коронарний тромбоз — це динамічний процес, при якому тромбоутворення наростає й згасає протягом певного періоду, створюючи інтермітуючу непрохідність коронарної артерії на фоні процесів тромбозу і тромболізису.

Червоний тромб (див. рис. 1.130) може бути довгим (кілька сантиметрів), особливо у венозних трансплантатах, де немає бічних гілок, та в правій коронарній артерії з її нечисленними бічними дочірніми артеріями. Великий тромб може важко піддаватися лізису, що визначає один з механізмів, який лежить в основі безуспішного тромболізису. Невдалі спроби відкрити обтуровану тромбом артерію за допомогою тромболітичної терапії ще не свідчить про те, що ця оклюзія є нетромботичною. Проте серйозні «бляшкові катастрофи» можуть призводити до появи шматків інтими, що виступають у просвіт артерії та перешкоджаючих течії крові. У цьому випадку коронарна ангіопластика з наступним стентуванням артерії, що зумовила інфаркт, може бути єдиним способом відновлення коронарного кровотоку.

ІНТЕРВЕНЦІЙНЕ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА *ST*

Первинне ПКВ

Первинне ПКВ можна визначити як втручання, що спрямоване на «винну» судину, виконане протягом перших 12 год від початку загрудинного болю або іншої симптоматики, без попередньої (повної або фацилітативної) тромболітичної або іншої тромборозчинної терапії. Перше первинне ПКВ виконане в 1979 р., тобто всього через 2 роки після впровадження ПКВ. Дотепер рандомізовані контрольовані дослідження демонструють, що в якості ургентного лікування первинне ПКВ порівняно з тромболізисом є кращим видом лікування (краще розкриття просвіту судини, менше випадків зворотної ішемії міокарда, менша кількість реоклюзій, менше повторних інфарктів, краща резидуальна функція ЛШ та кращі клінічні результати, включаючи меншу кількість інсультів). Вважається, що виконання первинного ПКВ має особливу перевагу над тромболізисом у жінок і людей похилого віку (рис. 1.133).

Протягом перших 3 год тромболізис може бути альтернативою ПКВ. Якщо тромболізис протипоказаний або хворий належить до групи високого ризику, негайно рекомендується направлення на ПКВ, перевага якого над тромболізисом у перші 3 год полягає у запобіганні інсультів; у період від 3 до 12 год — у кращому захисті міокарда та профілактиці інсультів.

Проведений метааналіз 23 рандомізованих досліджень, у які ввійшло 7739 пацієнтів з гострим ІМ, що не мають протипоказань до проведення тромболітичної терапії. Хворі були розподілені на групу первинного ПКВ і групу тромболізису. Результати аналізу показали, що первинне ПКВ перевершує тромболізис за кількістю смертей за короткий (4–6 тиж) період спостереження (9,3 проти 7,0%; p=0,0002), кількості нефатальних повторних інфарктів (6,8 проти 2,5%; p=0,0001), кількості інсультів (2,0 проти 1,0%; p=0,0004) і за комбінованою кінцевою точкою, що включає смерть, нефатальні реінфаркти та інсульти (14,5 проти 8,2%; p<0,0001). Довготривале спостереження продемонструвало такі ж результати: кількість смертей 12,8 проти 9,6%; кількість реінфарктів — 10,0 проти 4,8%; комбінована кінцева точка (смерть, реінфаркт, інсульт) — 19 проти 12%.

Найбільш виражена відмінність між первинним ПКВ і тромболізисом відзначена при порівнянні рівнів зворотної ішемії при короткотривалому (21 проти 6%; p<0,0001) і довготривалому спостереженні (39 проти 22%; p<0,0001) (Рекомендації щодо первинного ПКВ при гострому ІМ з елевацією сегмента *ST*: ІА).

Основними дослідженнями, що підтвердили рівень доказовості ІА для первинного ПКВ, були PAMI, GUSTO-IIb, C-PORT, PRAGUE-1, PRAGUE-2 і DANAMI-2.

Направлення хворих для виконання первинного ПКВ

Немає сумнівів у тому, що пацієнти, які мають протипоказання до тромболізису, у перші 12 год від початку симптоматики гострого ІМ повинні бути направлені в той стаціонар, у якому можливе проведення коронарографії і первинного ПКВ, оскільки первинне ПКВ є для

таких хворих єдиною можливістю швидко відкрити артерію. Абсолютними протипоказаннями до тромболізису є наступні стани: дисекція аорти, перенесений геморагічний інсульт, значна недавня травма або операція, шлунково-кишкова кровотеча протягом останнього місяця або інші відомі розлади, що викликають кровотечу. Відомо, що у пацієнтів, що мають протипоказання до тромболізису, рівень показників захворюваності і смертності вищий, ніж у інших. Формальна оцінка первинного ПКВ у цієї підгрупи хворих у рандомізованих контрольованих дослідженнях відсутня, проте показано, що ця процедура в більшості випадків виконується успішно (Рекомендації для первинного ПКВ у хворих, що мають протипоказання до тромболізису: ІС).

Рішення про направлення на первинне ПКВ залежить від оцінки клінічного ризику в кожному окремому випадку. Вибір між ПКВ і тромболізисом часто диктується обмеженнями в поінформованості та затримкою транспорту. Дослідженнями, у яких оцінювалася можлива перевага первинного ПКВ перед тромболізисом у тих випадках, коли була необхідність переведення хворого з однієї клініки в іншу, є Limburg (LIMI — Limburg Myocardial Infarction), PRAGUE-1, PRAGUE-2, Air-PAMI і DANAMI-2.

У дослідженні DANAMI-2 вперше встановлена достовірна перевага первинного ПКВ з оцінки кінцевих точок (смерть, реінфаркт та інсульт), незважаючи на затримки з направленням хворих. Дослідження PRAGUE-2 було достроково припинене внаслідок 2,5-кратного перевищення смертності в групі тромболізису серед хворих, яким тромболізис проводили після 3 год від початку появи симптоматики. Смертність у цій групі хворих досягла 15,3%; у групі ПКВ — 6% ($p<0,02$). Відмінності щодо смертності серед хворих, яким тромболізис або первинне ПКВ виконувалося до 3 год, не було (7,4% — при тромболізису і 7,3% — при первинному ПКВ). У цьому дослідженні у ⅔ хворих тромболізис або ПКВ були виконані до 3 год від початку симптоматики, тому шансів досягти кінцевих точок у дослідженні PRAGUE-2 не було.

За даними досліджень PRAGUE-2, STOPAMI-1 і -2, MITRA (Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction) і MIR (Myocardial Infarction Registry), а також дослі-

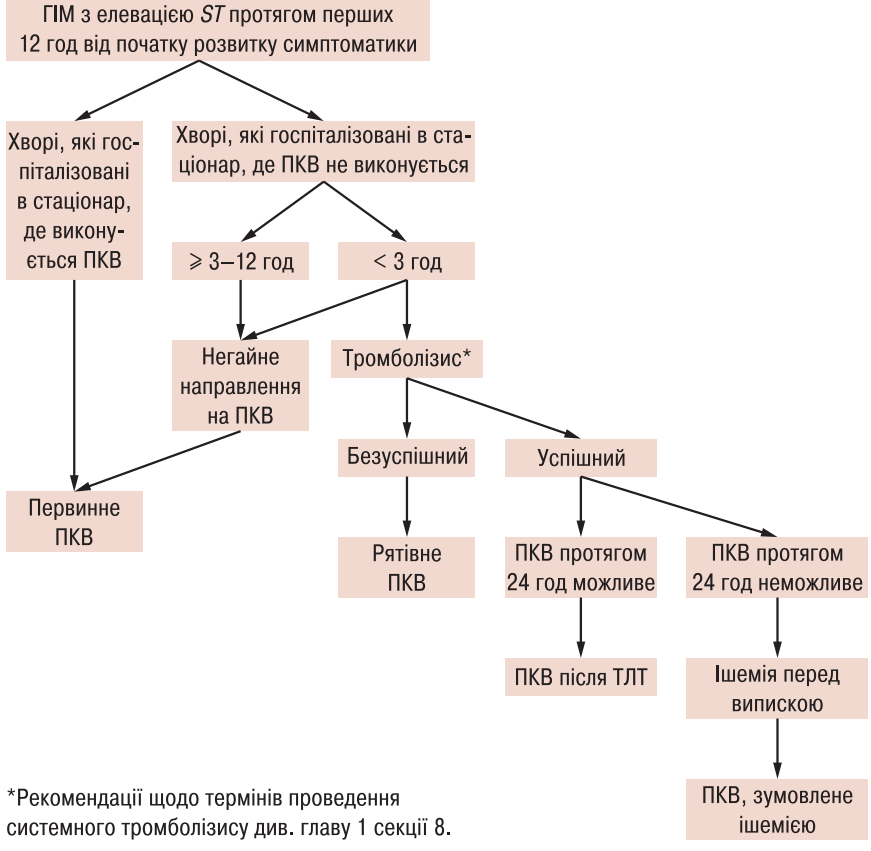


Рис. 1.133. *Інтервенційне лікування гострого ІМ з елевацією сегмента ST протягом перших 12 год*

дження CAPTIM (Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction), у якому тромболізис проводили на догоспітальному етапі, ранній тромболізис є життєздатною альтернативою. Таким чином, первинне ПКВ і тромболізис, виконані в перші 3 год, дають однакові результати щодо зменшення зони інфаркту та зниження смертності. Піддане сумніву ствердження про перевагу первинного ПКВ перед тромболізисом, проведеним у перші 3 год, вивчалося на підставі комбінованого аналізу у дослідженнях STOPAMI-1 і -2. «Індекс порятунку міокарда» при первинному ПКВ і тромболізисі, що виконані в перші 165 хв, не мав достовірної відмінності (0,45 проти 0,56), проте відзначена достовірна перевага при виконанні цих процедур у строки від 165 до 280 хв (0,29 проти 0,57; p=0,003), а також після 280 хв (0,20 проти 0,57).

Перевага ПКВ над тромболізисом, що пов'язана з часом (зі збільшенням часу проведення процедури кількість значних несприятливих кардіальних подій після тромболізису збільшується, а при первинному ПКВ залишається відносно стабільною), відзначена також в метааналізі PCAT (Primary Coronary Angioplasty versus Thrombolysis), що розглядав результати лікування 2635 хворих, і в реєстрах MITRA і MIR, коли догоспітальна відстрочка перевищувала 3 год. Таким чином, «пізно» не означає «занадто пізно».

Основна причина, по якій первинне ПКВ має перевагу над тромболізисом навіть у перші 3 год від початку інфаркту, — профілактика інсультів. Метааналіз 23 рандомізованих досліджень показав, що кількість інсультів після первинного ПКВ в 2 рази нижча, ніж після тромболізису (1,0 проти 2,0%). За даними метааналізу PCAT первинне ПКВ порівняно з тромболізисом зменшує кількість інсультів у перші 2 год на 0,7%; у період від 2 до 4 год — на 1,2%; у період з 4 до 12 год — на 0,7%. Ці дані можуть бути порівняні з результатами дослідження CAPTIM, у якому кількість інсультів при тромболізисі склало 1% (4/419); при первинному ПКВ — 0% (0/421). Метааналіз досліджень, присвячений вибору лікування хворих з гострим ІМ продемонстрував достовірне (на 1,2%) зменшення кількості інсультів: 1,88% — при тромболізисі і 0,64% — при первинному ПКВ. Таким чином, перевага первинного ПКВ перед тромболізисом у період від 3 до 12 год від початку захворювання пояснюється не тільки більшим збереженням міокарда при ПКВ, але й запобіганням інсультів (Рекомендації для первинного ПКВ при гострому ІМ у період від 3 до 12 год від початку клініки: ІС).

Результати досліджень PRAGUE-2 і DANAMI-2 особливо важливі, оскільки в цих дослідженнях показано, що первинне ПКВ може успішно виконуватися у великих зонах частково урбанізованої Європи. Первинне ПКВ при гострому ІМ з елевацією *ST* і високим ризиком ускладнень може виконуватися в лікарнях, де кардіальні операції не проводяться, оскільки цей метод є безпечним і ефективним (Рекомендації для стентування для хворих з гострим ІМ і елевацією сегмента *ST*: ІА).

ФАЦИЛІТИВНЕ ПКВ, РЯТІВНЕ ПКВ, РУТИННА КОРОНАРОГРАФІЯ І ПКВ ПІСЛЯ ТРОМБОЛІТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ

Фацилітивне ПКВ

Фацилітивне (полегшене) ПКВ — це планова інтервенція, що виконується в перші 12 год від початку інфарктної симптоматики, незабаром після проведення тромболітичної (clot-dissolving) терапії, яка проводиться для того, щоб з'єднати розрив між першим лікарським контактом і первинним ПКВ. Термін «фацилітивне ПКВ» іноді застосовується для позначення інших ситуацій, проте повинен застосовуватися для позначення попередньо запланованого ПКВ, проведеного незабаром після початку тромболізису та/або введення інгібіторів глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів IIb/IIIa. Таким чином, у всіх дослідженнях, які проводять оцінку концепції фацилітивного ПКВ, всім хворим, незалежно від того, чи проводилося у них попереднє лікування, повинно бути виконане планове первинне ПКВ.

Первинне фацилітивне ПКВ із тромболізисом

Результати фацилітивного ПКВ визначалися в малих групах досліджень PRAGUE-1 і SPEED (GUSTO-4 Pilot; SPEED — Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department). Показано, що застосування половинної дози t-PA (активатор тканинного плазміногену) перед плановим первинним ПКВ призводить до збільшення кількості пацієнтів з кровотоком (TIMI-3) до моменту їх направлення в катетеризаційну лабораторію, проте цей результат не переходить у клінічне покращання після проведення ПКВ (PACT (Pravastatin in Acute Coronary Treatment)). У дослідженні BRAVE (Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation) хворі перед тим як направлятися

на планове первинне ПКВ зі стентуванням, були рандомізовані на групу половинної дози ретеплази + абциксимаб і групу абциксимабу. Показано, що раннє введення ретеплази та абциксимабу не призводить до зменшення зони інфаркту порівняно з введенням одного абциксимабу. Хоча концепція «низької дози тромболітику», комбінованого із клопідогрелом та інгібіторами глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів IIb/IIIa, що вводяться хворим з гострим ІМ та елевацією *ST* незадовго до стентування, є цікавою, дослідження, присвячені фацилітивному ПКВ не продемонстрували покращання результатів або потенційної шкоди. Більшу кількість даних дадуть дослідження ASSENT-4 (The ASsessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy for Acute Myocardial Infarction), які проводяться на сьогодні, рандомізуючі хворих на групи фацилітивного ПКВ із застосуванням тенектеплази і первинного ПКВ із застосуванням інгібіторів глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів IIb/IIIa за необхідністю, і FINESSE (Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events), рандомізуюче хворих на групи фацилітивного ПКВ із застосуванням ретеплази, фацилітивного ПКВ із застосуванням абциксимабу і нефацилітивного первинного ПКВ. Проте на сьогодні немає підстав рекомендувати фацилітивне ПКВ з тромболізисом.

Первинне фацилітивне ПКВ з інгібіторами глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів IIb/IIIa

Дослідження ADMIRAL (Abciximab before Direct Angioplasty and Stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-term follow-up) показало, що в групі хворих, які отримували до проведення ПКВ абциксимаб на догоспітальному етапі або в ургентному відділенні, результати лікування були кращими, ніж у хворих, яким ці лікарські засоби призначалися пізніше, що показало переваги «фацилітування». У дослідженні ON-TIME (Ongoing Tirofiban In Myocardial infarction Evaluation) хворі були проспективно рандомізовані на групу раннього догоспітального початку введення тирофібану (рання група) та групу, у якій тирофібан починали вводити в катетеризаційній лабораторії (пізня група). Під час первинної коронарографії визначене збільшення, що не має вірогідності, кількості хворих з кровотоком (TIMI-3) у ранній групі (19 проти 15%). Переваг після ПКВ за даними коронарографії, а також за клінічними результатами не виявлено. Незважаючи на те що дослідження TIGER-PA pilot (Tirofiban Given in the Emergency Room before Primary Angioplasty) і BRIDGING (досліджували вплив абциксимабу на ранню реперфузію при ІМ з елевацією сегмента *ST* до або під час первинної перкутанної коронарної ангіопластики) показали, що раннє введення тирофібану або абциксимабу поліпшують ангіографічні результати лікування хворих, яким проводилося первинне ПКВ, і незважаючи на те, що метааналіз 6 рандомізованих досліджень показав, що раннє введення інгібіторів глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів IIb/IIIa покращує прохідність артерій і відзначається тенденція до поліпшення клінічних результатів, на сьогодні немає доказової бази для того, щоб рекомендувати первинне фацилітивне ПКВ з інгібіторами глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів IIb/IIIa.

Рятівне ПКВ після невдалого тромболізису

Рятівним називається ПКВ, що виконується в коронарній артерії, яка залишилася закритою, незважаючи на проведену тромболітичну терапію. Безуспішність тромболітичної терапії можна припускати в тих випадках, коли через 45–60 хв від початку тромболізису хворий продовжує скаржитися на біль у грудній клітці і на ЕКГ не визначається зниження елевації сегмента *ST*. Це згодом підтверджується коронарографічно: наявність вираженого ураження в епікардіальній артерії, що супроводжується зниженням коронарного кровотоку (<TIMI 3). Цінність рятівного ПКВ після безуспішного тромболізису визначали в Клівлендському клінічному дослідженні. У цьому дослідженні одній групі хворих після безуспішного тромболізису призначали медикаментозне лікування (ацетилсаліцилова кислота, гепарин, кардіальні вазодилататори); хворі іншої групи отримували таку ж терапію, однак їм було проведене ПКВ. Рятівне ПКВ достовірно знизило результати в кінцевих точках (смерть або тяжка СН) з 17 до 6%. Метааналіз досліджень RESQUE I, RESQUE II, а також інших клінічних досліджень продемонстрував перевагу рятівного ПКВ. З іншого боку, у дослідженні MERLIN (Middlesbrough Early Revascularization to Limit Infarction) не виявили поліпшення виживаності в групі рятівного ПКВ, хоча виживаність без ускладнень була вищою, в основному за рахунок меншої кількості повторних реваскуляризацій. Однак серйозні обмеження дослідження MERLIN зробили його недостатньо об'ємним.

Недавно завершене дослідження REACT (Rapid Early Action for Coronary Treatment), у яке були включені хворі з елевацією *ST*, що не знизилася протягом 90 хв від початку тромболізису мінімум в 2 рази від вихідної, показало, що у хворих з відсутністю реперфузії після тромболізису результати рятівного ПКВ кращі, ніж при проведенні повторного тромболізису або при медикаментозному лікуванні. Протягом 6 міс спостереження будь-які ускладнення в групі рятівного ПКВ були майже в 2 рази нижчі, ніж у групі повторного тромболізису та консервативного лікування (наприклад смерть — 9 проти 18%). Порівняно з дослідженням MERLIN у цьому дослідженні стентування та інгібітори глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів IIb/IIIa застосовували частіше; час від початку симптоматики ІМ до проведення рятівного ПКВ був коротшим. При рятівному ПКВ, як і при первинному ПКВ, стентування має переваги перед простою балонною ангіопластикою (Рекомендації для рятівного ПКВ для хворих після безуспішного тромболізису: ІВ).

Рутинна коронарографія в ранній період після тромболізису

У дослідження ALKK (Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte — дослідження подібне GRACIA, яке проводили в Німеччині), у якому були рандомізовані 300 хворих (спочатку планувалося 800) для проведення ПКВ або медикаментозного лікування. Перед рандомізацією у 63% хворих групи ПКВ і у 57% групи медикаментозного лікування був проведений тромболізис. ПКВ в середньому проводили протягом перших 24 днів від розвитку ІМ з елевацією *ST*. Показник виживаності без ускладнень протягом 1 року в групі ПКВ мав тенденцію до поліпшення порівняно з групою медикаментозного лікування (90 проти 82%). Ця відмінність була зумовлена в основному відмінністю в кількості повторних реваскуляризацій (5,4 проти 13,2%; p=0,03).

Багаторівневий аналіз результатів лікування хворих, що ввійшли в дослідження ASSENT-2, продемонстрував нижчу смертність у тих країнах, де рівень ПКВ, що виконуються після тромболізису, вищий. Метааналіз результатів лікування 20 101 хворого, що ввійшли в дослідження TIMI 4, 9 і 10B, а також у дослідження TIMI-II, показав, що в тих пацієнтів, яким ПКВ було виконане в період госпіталізації, рівень внутрішньогоспітальних реінфарктів був нижчим (4,5 проти 1,6%; p<0/001), так само, як і рівень смертності за 1 рік (11,6 проти 5,6%; p<0,001). Проспективне дослідження, проведене Шведським національним реєстром причин смерті, підтримує застосування інвазивної техніки в ранній період гострого ІМ. За даними дослідження GUSTO-I кількість кардіальних катетеризацій і реваскуляризацій, виконаних за період стаціонарного лікування хворих з гострим ІМ, у США більша, ніж у Канаді. 5-річна смертність серед цих хворих у США становить 19,6%; у Канаді — 21,4% (p=0,02). Таким чином, консервативне лікування таких хворих порівняно з тактикою ранньої реваскуляризації дає негативний результат за показником довгострокової виживаності.

Необхідність проведення рутинної ангіографії і при необхідності стентування показана в 4 дослідженнях: SIAM III (Southwest German Interventional study in Acute Myocardial infarction), GRACIA-1, CAPITAL-AMI (Combined Angioplasty and Pharmacological Intervention Versus Thrombolytics Alone in Acute Myocardial Infarction) і LPLS (Leipzig Prehospital Lysis Study). Результати цих 4 досліджень наведені в табл. 1.43.

Таким чином, дослідження SIAM III, GRACIA-1, CAPITAL-AMI і LPLS, а також аналіз ASSENT-2, метааналіз досліджень TIMI 4, 9, 10B, TIMI-II і GUSTO-1 показали, що реінфаркти є «ахілесовою п'ятою» тромболізису. Таким чином, тромболізис, навіть якщо він був проведений успішно, не повинен розглядатися як остаточний етап лікування: «зараз лізис, потім стент» (Рекомендації для рутинної коронарографії і при необхідності ПКВ після успішного тромболізису: ІВ).

ПКВ після тромболізису при наявності ішемії

Дослідження DANAMI-1 було першим і єдиним проспективним рандомізованим дослідженням, у якому порівнювали інвазивну тактику (ПКВ, АКШ) лікування хворих з першим гострим ІМ і елевацією *ST*, у яких до виписки зі стаціонару були ознаки кардіальної ішемії, з консервативною тактикою лікування таких хворих. Первинні кінцеві точки (смерть, повторний інфаркт, розвиток нестабільної стенокардії) при інвазивній тактиці лікування були вірогідно нижчі: 15,4 проти 29,5% протягом 1-го року спостереження; 23,5 проти 36,6% протягом 2 років спостереження й 31,7 проти 44,0% протягом 4 років спостереження. Таким чином, хворі з першим гострим ІМ з елевацією *ST*, яким була проведена тромболітична терапія і у яких до виписки відзначалися прояви міокардіальної іше-

Таблиця 1.43

Клінічні результати та розміри зони інфаркту у хворих, яких рутинно направляють на коронарографію (РКГ) та при необхідності перкутанне коронарне втручання (ПКВ), після тромболітичної терапії (ТЛТ) порівняно тільки з тромболізісом та інвазивною стратегією, зумовленою ішемією

Показник	SIAM-III	GRACIA-1	CAPITAL-AMI	LPLS
Кількість хворих	197	500	170	164
Критерії включення	ГІМ з *ST* <12 год	ГІМ з *ST* <12 год	ГІМ з *ST* <6 год	ГІМ з *ST* <4 год
Виконання ТЛТ	У лікарні	У лікарні	У лікарні	До лікарні
Тромболітичний препарат	Ретеплаза (повна доза)	Ретеплаза (прискорена доза)	Тенектеплас (повна доза)	Півдози ретеплази + абциксімаб
Час між ТЛТ і РКГ в групі ПКВ	<6 год	<12 год	Негайне направлення	Негайне направлення
Первинні кінцеві точки (ПКТ)	Смерть, ре-ІМ, ішемія, реваскуляризація	Смерть, ре-ІМ, реваскуляризація	Смерть, ре-ІМ, ішемія, інсульт	Зона інфаркта
Період спостереження, міс	6	12	1	6
Результати по ПКТ (ТЛТ/ ТЛТ + РКГ ± ПКВ)	50,6%/ 25,6%*	21,9%*	21,4%/ 9,3%*	11,6%/ 6,7%*
ПКТ досягнуті	Так	Так	Так	Так

*p<0,05.

мії, повинні направлятися на коронарографію і процедуру реваскуляризації, незалежно від інтенсивності проведеного медикаментозного лікування (Рекомендації для ПКВ після тромболізису при наявності ішемії: ІВ).

ПКВ для хворих, яким процедури по відновленню перфузії проводили пізніше 12 год

Часто хворі звертаються за лікарською допомогою пізно, внаслідок чого реперфузійне лікування у них або не проводиться, або неефективне. Пізнім реперфузійним лікуванням вважаються ПКВ або тромболізис, які починалися після 12 год від моменту розвитку симптоматики гострого ІМ. Тромболітична терапія, що застосовувалася в пізній термін гострого ІМ з елевацією *ST*, не зменшує зони інфаркту і не зберігає функцію ЛШ внаслідок своєї неефективності у відновленні просвіту коронарної артерії.

Результати досліджень PCAT, PRAGUE-2 і CAPTIM дозволяють з обережністю зробити висновок, що пізнє ПКВ, імовірно, може дати позитивні результати. Однак ці висновки не узгоджуються з результатами меншого дослідження TOAT (The Open Artery Trial), яке виявило несприятливий ефект пізнього ПКВ в ремоделюванні ЛШ. У дослідженні DECOPI (DEsobstruction COronaire en Post-Infarctus) хворі з першим *Q*-ІМ і закритою артерією, що зумовила інфаркт, були розділені на групу медикаментозного лікування та групу, у якій ПКВ виконувалося через 2–15 діб від початку розвитку симптоматики. Первинними кінцевими точками були кардіальна смерть, нефатальний ІМ і шлуночкова тахіаритмія. Хоча в 6-місячному спостереженні виявили достовірну різницю (5%) у ФВ ЛШ на користь інвазивної групи, а кількість відкритих коронарних артерій в інвазивній групі було достовірно більша (82,8 проти 34,2%), спостереження протягом в середньому 34 міс показало майже однакові результати за первинними кінцевими точками між групою медикаментозного лікування й групою ПКВ (8,7 проти 7,3% відповідно). Оскільки кількість хворих, що брали участь у дослідженні, була меншою запланованої й, отже, кількість ускладнень також була меншою, то вірогідність результатів цього дослідження суттєво знижена. Таким чином, хоча «гіпотеза пізнього відкриття артерії» є привабливою, для остаточних висновків необхідні результати дослідження OAT (Occluded Artery Trial). На сьогодні ще немає повної згоди щодо лікувальних рекомендацій для цієї групи хворих.

УРГЕНТНЕ ПКВ ПРИ КАРДІОГЕННОМУ ШОЦІ

Клінічно кардіогенний шок визначається наступними показниками: зниженням САТ <90 мм рт. ст, капілярним блоком з тиском >20 мм рт. ст або серцевим індексом <1,8 л/хв/м² (рекомендації Європейського кардіологічного товариства щодо ведення гострого ІМ з елевацією *ST*). У цих ситуаціях ПКВ або хірургічне втручання є процедурами, що рятують життя хворого; їх необхідно виконувати в найкоротший термін. У тих випадках, коли обставини не дозволяють провести механічну реваскуляризацію або ж її можна виконати тільки з великою

відстрочкою, необхідно проводити тромболітичну терапію. Незалежно від виду проведеного лікування, смертність від кардіогенного шоку у жінок вища, ніж у чоловіків.

У 2 рандомізованих контрольованих дослідженнях (SHOCK (Should We Emergently Revascularize Occluded Coronary Arteries for Cardiogenic Shock) і SMASH (Swiss Multicenter trial of Angioplasty SHock)) оцінювали ранню (ПКВ або АКШ) реваскуляризацію у хворих з кардіогенним шоком, який виник у результаті гострої дисфункції ЛШ при гострому ІМ з елевацією сегмента *ST*. ПКВ при кардіогенному шоці відрізняється від ПКВ при гострому ІМ, що не супроводжується кардіогенним шоком, з елевацією *ST* двома особливостями: 1) звичайне часове вікно для проведення ПКВ (12 год від початку симптоматики) повинно бути розширене; 2) при багатосудинному ураженні обов'язково повинна бути розглянута можливість проведення багатосудинного ПКВ. Всі дослідження, присвячені первинному ПКВ, розглядали тактику ургентної реваскуляризації тільки однієї судини, що зумовила інфаркт. Тільки при кардіогенному шоці рекомендується виконувати ПКВ в місцях усіх значних уражень. Обов'язково повинно бути розглянуте питання балонної контрпульсації. Якщо не вдається виконати порівняно повну перкутанну реваскуляризацію, у таких випадках слід проводити шунтувальну операцію. У дослідженні Benchmark Counterpulsation Outcome Registry (25 136 пацієнтів) внутрішньолікарняна смертність серед хворих, яким проводили тільки медикаментозне лікування, склала 32,5%; при перкутанному втручанні — 18,8%, при хірургічному втручанні — 19,2%. Необхідно пам'ятати, що смертність серед хворих з кардіогенним шоком при гострому ІМ без елевації *ST* така сама, як і серед хворих з кардіогенним шоком при гострому ІМ з елевацією *ST*. Внутрішньогоспітальна смертність у хворих з кардіогенним шоком при гострому ІМ залишається високою. Серед хворих віком старше 75 років з гострим ІМ, ускладненим кардіогенним шоком, результати лікування будуть краще очікуваних у випадку проведення раннього ПКВ. У цій групі пацієнтів з тих 56%, які виживають у стаціонарі, відзначається 75% виживаність протягом 1 року. В останні роки відзначають збільшення кількості реваскуляризацій серед хворих з кардіогенним шоком, імовірно, внаслідок збільшення частоти направлення хворих у стаціонар, де проводять такі процедури (Рекомендації для проведення ургентного ПКВ хворим з кардіогенним шоком: ІС).

МІНІМІЗАЦІЯ ВІДСТРОЧКИ ПОЧАТКУ ЛІКУВАННЯ

Існує одностайна думка, що для всіх видів інтервенційного лікування пацієнтів з гострим ІМ з елевацією *ST* (табл. 1.44), повинні бути прикладені всі зусилля, щоб максимально зменшити строк від початку розвитку загрудинного болю та іншої симптоматики до початку безпечної та ефективної реперфузійної тактики лікування хворих з гострим ІМ і елевацією *ST*. Зменшення загального часу ішемії є вирішальним не тільки при проведенні тромболізису, але й при виконанні первинного ПКВ (рис. 1.134). Зменшення строків від початку симптоматики до початку лікування вірогідно поліпшує клінічний результат, у той час як збільшення цих строків асоціюється з погіршенням перфузії міокарда, незалежно від стану епікардіального кровотоку. Зусилля з мінімізації відстрочки повинні починатися з підвищення інформованості населення й включати поліпшення організації служби швидкої допомоги, як і оптимізацію проведення процедур у лікарнях і приватних клініках (див. рис. 1.134).

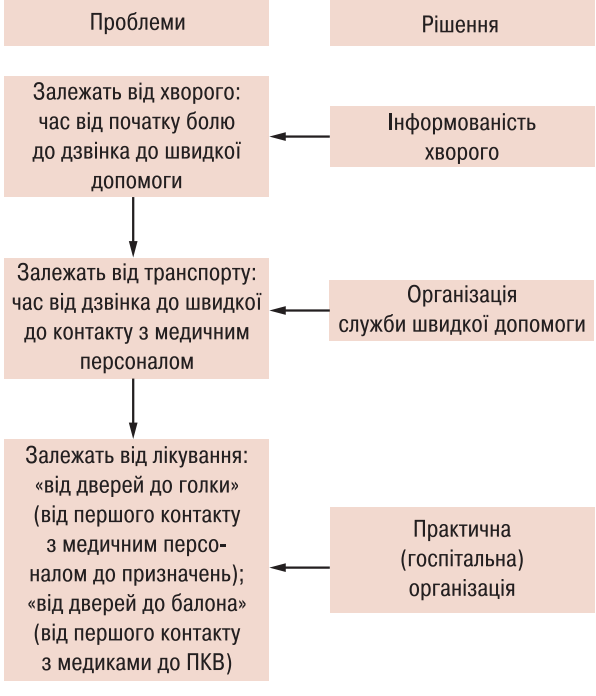


Рис. 1.134. *Вірогідні варіанти відстрочки початку реперфузійної терапії у хворих з гострим ІМ з елевацією ST.*

Таблиця 1.44

Показання до перкутанного коронарного втручання (ПКВ) при гострому коронарному синдромі з елевацією ST (гострий ІМ з елевацією ST)

Процедура	Показання	Клас рекомендацій і рівень доказовості	Рандомізовані дослідження для рівня А або В
Первинне ПКВ	Хворі з загрудинним болем або іншою симптоматикою <12 год; час від кваліфікованого лікарського контакту до ПКВ <90; досвідчена процедурна бригада	IA	PAMI, GUSTO-IIB, C-PORT, PRAGUE-1 і -2, DANAMI-2
Первинне стентування	Стентування під час первинного ПКВ	IA	Zwolle, Stent-PAMI, CADILLAC
Первинне ПКВ	При протипоказаннях до тромболізису	IC	—
Первинне ПКВ	Краще тромболізису, якщо час від початку симптоматики становить >3 год і <12 год	IC	—
Рятівне ПКВ	Якщо тромболізис неефективний протягом 45–60 хв від моменту його початку	IB	REACT
Ургентне (багатосудинне) ПКВ	При кардіогенному шоці, навіть у строки >12 год (до 36 год) з контрпульсатором	IC	—
Рутинна коронарографія і по можливості ПКВ	До 24 год після тромболізису, незалежно від наявності болю або інших проявів ішемії	IA	SIAM III, GRACIA-1, CAPITAL-AMI
ПКВ при ішемії після успішної ТЛТ	Внутрішньолікарняна стенокардія і/або ішемія при (першому) гострому ІМ, яке лікували за допомогою ТЛТ	IB	DANAMI-1

Якщо передбачається виконання первинного ПКВ, всі зусилля повинні бути спрямовані на те, щоб час від першого контакту з лікарем (від моменту госпіталізації) до ПКВ становив <90 хв, включаючи час «від дверей до балона». Час «від дверей до балона» може бути зменшений при прямому направленні хворих з гострим ІМ і елевацією *ST* у катетеризаційну лабораторію, минаючи блок інтенсивної терапії. Однак хворим з більш тривалою відстрочкою також повинне проводитися первинне ПКВ, навіть якщо час від початку симптоматики становить 3 год. Питання про проведення реперфузійної терапії із застосуванням фібринолітиків другого — третього покоління може бути розглянутий тільки при ймовірній значній відстрочці початку первинного ПКВ (>2–3 год від моменту направлення).

Відстрочка початку лікування залежить не стільки від доклінічної організації допомоги (також як і внутрішньолікарняної допомоги), скільки від грамотності хворих, яка дозволяє мінімізувати час від початку захворювання до дзвінка до швидкої допомоги.

Показання до ПКВ при гострому коронарному синдромі з елевацією *ST* (гострий ІМ з елевацією *ST*)

Можна зробити висновок, що для хворих з гострим ІМ і елевацією *ST* первинне ПКВ є операцією вибору, якщо пацієнт перебуває у клініці, де є можливість виконати ПКВ і є досвідчений персонал. Хворих, що мають протипоказання до тромболізису, слід негайно направити на первинне ПКВ, оскільки тільки ця процедура дозволяє відкрити у них коронарну артерію. Ургентне ПКВ з повною реваскуляризацією є процедурою, що рятує життя хворим з кардіогенним шоком, і її проведення повинно бути розглянуте в найбільш ранні строки. У дослідженнях, у яких хворих направляли на первинне ПКВ в спеціалізовані кардіохірургічні відділення, відзначили, що порівняно з тромболізисом первинне ПКВ дає кращі клінічні результати, незважаючи на значну відстрочку початку лікування від моменту рандомізації. Перевага первинного ПКВ над тромболізисом особливо виражена в тих випадках, коли первинне ПКВ і тромболізис проводять між 3 і 12 год від початку симптоматики. Ця перевага виражається в більшій цілості міокарда при виконанні первинного ПКВ. Більше того, при збільшенні часу від початку захворювання до початку тромболізису збільшується кількість значних несприятливих кардіальних подій; збільшення часу при виконанні первинного ПКВ не впливає на рівень значних несприятливих кардіальних подій.

Обидві реперфузійні тактики, що застосовуються протягом перших 3 год, однаково ефективно зменшують зону інфаркту та знижують смертність. Таким чином, тромболізис

все ще можна розглядати як діючу альтернативу первинному ПКВ, якщо його проводити протягом перших 3 год від початку симптоматики. Первинне ПКВ порівняно з тромболізисом вірогідно зменшує кількість інсультів. Тому з метою профілактики інсультів у перші 3 год від початку симптоматики необхідно проводити первинне ПКВ, а не тромболітичну терапію. У строки від 3 до 12 год також слід виконувати первинне ПКВ, оскільки воно краще рятує міокард і не ускладнюється такою кількістю інсультів, як тромболізис. На сьогодні немає доказів, що дозволяють рекомендувати фацилітивне ПКВ.

У тих випадках, коли тромболітична терапія неефективна протягом перших 45–60 хв від її початку, рекомендується виконувати рятівне ПКВ. Рекомендується проведення рутинної коронарографії і при можливості ПКВ протягом перших 24 год після успішного тромболізису навіть при відсутності симптоматики й доказової ішемії, оскільки ця тактика поліпшує результати лікування. Якщо проведення ПКВ в перші 24 год було неможливим, а у хворих, незважаючи на успішну тромболітичну терапію, є докази спонтанної або навантажувальної ішемії, пацієнтів необхідно направляти на коронарографію і реваскуляризацію, незалежно від максимальної медикаментозної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Albiero R., Hall P., Itoh A. et al. (1997) Results of a consecutive series of patients receiving only antiplatelet therapy after optimized stent implantation Comparison of aspirin alone versus combined ticlopidine and aspirin therapy Circulation, 95: 1145–1156.
2. Alcan K.E., Stertzer S.H., Wallsh E. et al. (1983) The role of intra-aortic balloon counterpulsation in patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty. Am. Heart J. 105(3): 527–530.
3. Andrade J., Hiady V. (1987) Plasma protein absorption. The big twelve. In: Leonard E., Turitto V., Vroman L. (Eds.) Blood in Contact with Natural and Artificial Surfaces. New York Academy of Science New York, 158–172.
4. Anwar A., Mooney M.R., Stertzer S.H. (1990) Intra-aortic balloon counterpulsation for elective coronary angioplasty in the setting of poor left ventricular function. A two center experience. J. Invas. Cardiol., 1(4): 175–180.
5. Ardehali A., Ports T.A. (1990) Myocardial oxygen supply and demand. Chest, 98: 699–705.
6. Ayers S.M. (1988) The prevention and treatment of shock in acute myocardial infarction. Chest, 93(Suppl. I): 17S–21S.
7. Ballantyne C.M., Verani M.S., Short D. (1987) Delayed recovery of severely «stunned» myocardium with the support of a left ventricular assist device after coronary artery bypass graft surgery. J. Am. Coll. Cardiol., 10(3): 710–712.
8. Barragan P., Samsous J., Silvestn M. et al. (1997) Coronary artery stenting without anticoagulation, aspirin, ultrasound guidance, or high balloon pressure prospective study of 1051 consecutive patients. Cathet. Cardiovasc. Diagn., 42: 367–373.
9. Bavaria J.E., Furukawa S., Kreiner G. (1990) Effect of circulatory assists devices on stunned myocardium. Ann. Thorac. Surg., 49: 123–128.
10. Bellinger R.L., Califf R.M., Mark D.B. (1988) Helicopter transport of patients during acute myocardial infarction. Am. J. Cardiol., 61: 718–722.
11. Berger P.B., Bell M.R., Hasdai D. et al. (1999) Safety and efficacy of ticlopidine for only 2 weeks after successful mtracoronary stent placement. Circulation, 99: 248–253.
12. Berger R.L., Saini V.K., Long W. (1973) The use of diastolic augmentation with the intra-aortic balloon in human septic shock with associated coronary artery disease. Surgery, 74(4): 601–606.
13. Bertrand M.E., Legrand V., Boland J. et al. (1998) Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy m unplanned and elective coronary stenting. The Full Anticoagulation versus Aspirin and Ticlopidine (FANTASTIC) Study. Circulation, 98: 1597–1603.
14. Bitti J.A., Strony J., Bnnker J.A. et al. (1995) Treatment with bivalirudin (Hirulog) as compared with heparin during coro¬nary angioplasty for unstable or postinfarction angina Hirulog Angioplasty Study Investigators. N. Engl. J. Med., 333: 764–769.
15. Bolooki H. (1989) Emergency cardiac procedures in patients in cardiogenic shock due to complications of coronary artery disease. Circulation, 79(Suppl. I): I–137–I–148.
16. Braunwald E., Gurfmkel E. (1999) Advances in unstable angina the role of low molecular weight heparins Introduction and Chairmen's summary. Heart, 82(Suppl. 1): II–121.
17. Braunwald E., Kloner R.A. (1982) The stunned myocardium: Prolonged, post–ischemic ventricular dysfunction. Circulation, 66(6): 1146–1149.
18. Braunwald E., Rutherford J.D. (1986) Reversible ischemic left ventricular dysfunction: Evidence for the «hibernating myocardium». J. Am. Coll. Cardiol., 8(6): 1467–1470.
19. Buchwald A.B., Hammerschmldt S., Stevens J. et al. (1996) Inhibition of neointimal proliferation after coronary angioplasty by low molecular weight heparin (clivarine) and polyethyleneglycol hirudin. J. Cardiovasc. Pharmacol., 28: 481–487.
20. Califf R.M., Ohman E.M. (1990) Reocclusion after thrombolytic therapy and percutaneous transluminal coronary angioplasty. Cardiac. Assists., 5(2): 1–6.
21. CAPRIE Steering Committee A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) (1996) Lancet, 348: 1329–1339.
22. Clinical Application of Infra-Aortic Balloon Pump. Second Edition. Bolooki H. (Ed.) (1984) Futura Publishing Company Inc.
23. Cohen M., Demers C., Gurfmkel E.P. et al. (1997) A comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxapann in Non Q Wave Coronary Events Study Group. N. Engl. J. Med., 337: 447–452.
24. Coller B. (1992) Platelets in cardiovascular thrombosis and thrombolysis In Fozzard et al. The Heart and Cardiovascular System New York, Raven Press, 219–273.
25. Coller B.S. (1985) A new munne monoclonal antibody reports an activation dependent change in the conformation and/or microenvironment of the platelet glycoprotem IIb/IIIa complex. J. Clin. Invest., 76: 101–108.
26. Coller B.S., Folts J.D., Scudder L.E. et al. (1986) Antithrombotic effect of a monoclonal antibody to the platelet glycoprotem IIb/IIIa receptor in an experimental animal model. Blood, 68: 783–786.
27. Colombo A., Hall P., Nakamura S. et al. (1995) Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. Circulation, 91: 1676–1688.
28. Costa M.A., Sabat M., van der Giessen W.J. et al. (1999) Late coronary occlusion after intracoronary brachytherapy. Circulation, 100: 789–792.
29. de Jaegere P., Mudra H., Figulla H. et al. (1998) Intravascular ultrasound guided optimized stent deployment Immediate and 6 months clinical and angiographic results from the Multicenter Ultrasound Stenting in Coronaries Study (MUSIC Study). Eur. Heart J., 19: 1214–1223.
30. Demas C., Flancbaum L., Scott G. (1987) The intra-aortic balloon pump as an adjunctive therapy for severe myocardial contusion. Am. J. Emerg. Med., 5(6): 499–502.
31. Emmerman C.L., Pinchak A.C., Hagen J.F. et al. (1989) Hemodynamic effects of the intraaortic balloon pump during experimental cardiac arrest. Am. J. Emerg. Med., 7: 373–383.
32. Eow molecular weight heparin during instability in coronary artery disease, Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group [see comments] (1996) Lancet, 347: 561–568.
33. Faxon D.P., Spiro T.E., Minor S. et al. (1994) Eow molecular weight heparin in prevention of restenosis after angioplasty Results of Enoxaparin Restenosis (ERA) Trial. Circulation, 90: 908–914.
34. Ferguson J., Waly H., Wilson J. (1998) Fundamentals of coagulation and glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition. Eur. Heart J., 19(Suppl. D): D3–D9.
35. Fisch C., DeSanctis R.W., Dodge H.T. et al. (1988) Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. Circulation, 78(2): 486–502.
36. Fischman D.L., Leon M.B., Baim D.S. et al. (1994) A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. N. Engl. J. Med., 331: 496–501.
37. Folts J. (1995) Drugs for the prevention of coronary thrombosis from animal model to clinical trials. J. Cardiovasc. Drugs. Ther, 9: 31–43.

38. Fuchs R.M., Brin K.P., Brinker J.A. et al. (1983) Augmentation of regional coronary blood flow by intra-aortic balloon counterpulsation in patients with unstable angina. Circulation, 68: 111–123.
39. Funk M., Gleason J., Foell D. (1989) Lower limb ischemia related to the use of the intra-aortic balloon pump. Heart and Lung, 18: 542–552.
40. Gawaz M., Neumann F.J., Ott I. et al. (1996) Platelet activation and coronary stent implantation Effect of antithrombotic therapy. Circulation, 94279–94285.
41. George B.S. (1988) Thrombolysis and intra-aortic balloon pumping following acute myocardial infarction-Experience in four TAMI studies. Cardiac. Assists., 4(3): 1–6.
42. Georgen R.F., Dietrick J.A., Pifarre R. (1989) Placement of intra-aortic balloon pump allows definitive biliary surgery in patients with severe cardiac disease. Surgery, 106(4): 808–814.
43. Goods C.M., al Shaibi K.F., Liu M.W. et al. (1996) Comparison of aspirin alone versus aspirin plus ticlopidine after coronary artery stenting. Am. J. Cardiol., 78: 1042–1044.
44. Goodwin M., Hartman J., McKeever L. et al. (1989) Safety of intra-aortic balloon counterpulsation in patients with acute myocardial infarction receiving streptokinase intravenously. Am. J. Cardiol., 64: 937–938.
45. Gottlieb S.O., Brinker J.A., Borken A.M. et al. (1984) Identification of patients at high risk for complications of intra-aortic balloon counterpulsation: A multivariate risk factor analysis. Am. J. Cardiol., 53: 1135–1139.
46. Gottlieb S.O., Chew P.H., Chandra N. (1986) Portable intraaortic balloon counterpulsation: Clinical experience and guidelines for use. Cath. Cardiovasc. Diag., 12: 18–22.
47. Grotz R.L., Yeston N.S. (1989) Intra-aortic balloon counterpulsation in high-risk cardiac patients undergoing non-cardiac surgery. Surgery, 106(1): 1–5.
48. Gunnar R.M., Boudillon P.D.V., Dixon D.W. (1990) Guidelines for the early management of patience with acute myocardial infarction. J. Am. Coll. Cardiol., 16: 249–292.
49. Gunnar R.M., Loeb H.S. (1983) Shock in acute myocardial infarction: Evolution of physiologic therapy. J. Am. Coll. Cardiol., 1: 154–163.
50. Gurfmkel E.P., Manos E.J., Mejail R.I. et al. (1995) Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia. J. Am. Coll. Cardiol., 26: 313–318.
51. Hall P., Nakamura S., Maiello L. et al. (1996) A randomized comparison of combined ticlopidine and aspirin therapy versus aspirin therapy alone after successful intravascular ultrasound guided stent implantation. Circulation, 93: 215–222.
52. Haycraft J. (1884) On the action of a secretion from the medicinal leech on the coagulation of blood. Proc. R. Soc. Lond. Ser. B., 36: 478–487.
53. Kahn J.K., Rutherford B.D., McConahay D.R. (1990) Supported «high risk» coronary angioplasty intra-aortic balloon pump counterpulsation. J. Am. Coll. Cardiol., 51: 1151–1155.
54. Kantrowitz A., Wasfie T., Freed P.S. et al. (1986) Intra-aortic balloon pumping 1967 through 1982: Analysis of complications in 733 patients. Am. J. Cardiol., 57: 976–983.
55. Karsch K.R., Preisack M.B., Baildon R. et al. (1996) Eow molecular weight heparin (revipann) percutaneous translummal coronary angioplasty Results of a randomized, double blind, unfractionated heparin and placebo controlled, multicenter trial (REDUCE trial) Reduction of Restenosis After PTCA, Early Administration of Reviparin in a Double Blind Unfractionated Hepann and Placebo Controlled Evaluation. J. Am. Coll. Cardiol., 28: 1437–1443.
56. Kereiakes D.J., Emcoff A.M., Miller D.P. et al. (1998) Abciximab therapy and unplanned coronary stent deployment favorable effects on stent use, clinical outcomes, and bleeding complications EPIEOG Trial Investigators. Circulation., 97: 857–864.
57. Koch K.T., Piek J.J., de Winter R.J. et al. (1999) Two hour ambulation after coronary angioplasty and stenting with 6 F guiding catheters and low dose heparin. Heart, 81: 53–56.
58. Kormos R.L. (1987) The role of the intra-aortic balloon as a bridge to cardiac transplantation. Cardiac. Assists., 3(2): 1–4.
59. Kramer R.P. (1988) J. Helicopter- transported intra-aortic balloon pumping: Advanced technology made airborne. Cardiac. Assists., 4(2).
60. Kuntz R., Baim D., Popma J. et al. (1997) Late clinical results of the stent anticoagulation regimen study (STARS) (abstract). Circulation, 96(Suppl.): I 594.
61. Lablanche J.M., McFadden E.P., Meneveau N. et al. (1997) Effect of nadroparin, a low molecular weight heparin, on clinical and angiographic restenosis after coronary balloon angioplasty the FACT study Fraxiparine Angioplastie Coronaire Translummale. Circulation, 96: 3396–3402.
62. Lane A.S., Woodward A.C., Goldman M.R. (1987) Massive propranolol overdose poorly responsive to pharmacologic therapy: Use of the intra-aortic balloon pump. Ann. Emerg. Med., 16(12): 1381–1383.
63. Lefkovits J., Topol E. (1999) Role of platelet inhibitor agents in coronary artery disease: In Topol E., (Ed.) Textbook of Interventional Cardiology 3rd edn Philadelphia WB Saunders, 3–24.
64. Lembo N.J. (1989) Failed angioplasty and intra-aortic balloon pumping. Cardiac. Assists., 5(1): 5–7.
65. Leon M.B., Baim D.S., Popma J.J. et al. (1998) A clinical trial comparing three antithrombotic drug regimens after coronary artery stenting Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. N. Engl. J. Med., 339: 1665–1671.
66. Leon M.B., Popma J.J., Gordon P.C. et al. (1998) A clinical trial comparing three antithrombotic drug regimens after coronary artery stenting Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. N. Engl. J. Med., 339: 1665–1671.
67. Lincoff A.M., Cahff R.M., Mohterno D.J, et al. (1999) Complementary clinical benefits of coronary artery stenting and blockade of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition in Stenting Investigators. N. Engl. J. Med., 341: 319–327.
68. Maalej N., Folts J. (1996) Increased shear stress overcomes the antithrombotic platelet inhibitory effect of aspirin in stenosed dog coronary arteries. Circulation, 93: 1201–1205.
69. Maccioli G.A., Lucas W.J., Norfleet E.A. (1988) The intra-aortic balloon pump: A review. J. Cardiother. Anesth., 2: 365–373.
70. Mangano D.T., Browner W.S., Hollenberg M. (1990) Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. N. Engl. J. Med. 323(26): 1781–1788.
71. Mehan V.K., Saizmann C., Kaufmann U. et al. (1995) Coronary stenting without anticoagulation. Cathet. Cardiovasc. Diagn., 34: 137–140.
72. Mehran R., Popma J., Baim D. et al. (1998) Routine high pressure post stent dilatation did not influence clinical restenosis in STARS (abstract). J. Am. Coll. Cardiol., 31(Suppl.): 80A.
73. Mercer D., Doris P., Salerno T.A. (1981) Intra-aortic balloon counterpulsation in septic shock. Can. J. Surg., 24(6): 643–645.
74. Moliterno D. (1999) Anticoagulants and their use in acute coronary syndromes: In: Topol E, Textbook of Interventional Cardiology 3rd edn Philadelphia WB Saunders, 25–51.
75. Nanns C., Hillegass W., Nelson C. et al. (1996) Relation between activated clotting time during angioplasty and abrupt closure. Circulation, 93: 667–671.
76. Ohman M.E., Califf R.M., George B.S. et al. (1991) The use of intra-aortic balloon pumping as an adjunct to reperfusion therapy in acute myocardial infarction. Am. Heart J., 121: 895–901.
77. Patrono C. (1994) Aspirin as an antiplatelet drug. N. Engl. J. Med., 330: 1287–1294.
78. Pennington D.G., Swartz M.T. (1990) Mechanical circulatory support prior to cardiac transplantation. Sem. Thor.&Cardiovasc. Surg., 2(2): 125–134.
79. Pepme C.J., Holmes D.R. Jr. (1996) Coronary artery stents American College of Cardiology. J. Am. Coll. Cardiol., 28: 782–794.
80. Placebo controlled trial Randomised of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention IMPACT II Integnlin to Minimise Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis II (1997) Lancet, 349: 1422–1428.
81. Povenmire-Izor K., House M.A. (1989) Acute crack cocaine intoxication: A case study. Focus Crit. Care., 16(2): 112–119.
82. Preiss J., Lecompte T., Ainot Y. (1996) Serial antiplatelet effects of combined treatment with ticlopidine and aspirin after stent implantation (abstract). Circulation, 94 (Suppl.)I: 685.
83. Qumn M.J., Fitzgerald D.J. (1999) Ticlopidine and clopidogrel. Circulation, 100: 1667–1672.
84. Randomised placebo controlled and balloon angioplasty controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade The EPISTENT Investigators Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting (1998) Lancet, 352: 87–92.
85. Rodnguez J., Fernandez Jurado A. et al. (1994) Ticlopidine and severe aplastic anemia (letter). Am. J. Hematol., 47: 332.
86. Rupprecht H.J., Darius H., Borkowski U. et al. (1998) Comparison of antiplatelet effects of aspirin, ticlopidine, or their combination after stent implantation. Circulation, 97: 1046–1052.
87. Schomig A., Neumann F.J., Kastrati A. et al. (1996) A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary artery stents. N. Engl. J. Med., 334: 1084–1089.
88. Serruys P.W., de Jaegere P., Kiemeneij F. et al. (1994) A comparison of balloon expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease Benestent Study Group. N. Engl. J. Med., 331: 489–495.
89. Serruys P.W., di Mario C., Piek J. et al. (1997) Prognostic value of Intracoronary flow velocity and diameter stenosis in the short-and long-terin outcomes of coronary balloon angioplasty: the DEVATE Study (Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trail Europe). Circulation, 96: 3369–3377.
90. Serruys P.W., Herrman J.P., Simon R. et al. (1995) A comparison of hirudin with heparin in the prevention of restenosis after coronary angioplasty Helvetica Investigators. N. Engl. J. Med., 333: 757–763.
91. Serruys P.W., van Hout B., Bonnier H. et al. (1998) Randomised comparison of implantation of hepann coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II) [published erratum appears in. Lancet 1998, 352 1478]. Lancet, 352: 673–681.
92. Shah P.B., Ahmed W.H., Ganz P. et al. (1997) Bivalirudm compared with heparin during coronary angioplasty for thrombus containing lesions. J. Am. Coll. Cardiol., 30: 1264–1269.

93. Stemhubl S.R., Lauer M.S., Mukherjee D.P. et al. (1998) The duration of pretreatment with ticlopidine prior to stenting is associated with the risk of procedure related non Q wave myocardial infarctions. J. Am. Coll. Cardiol., 32: 1366–1370.
94. Szto G., Lmnemeier T., Lewis S. et al. (1998) Safety of 10 days of ticlopidine after coronary stenting a randomized comparison with 30 days Strategic Alternatives with Ticlopidine in Stenting Study (SALTS) (abstract). J. Am. Coll. Cardiol., 31 (Suppl.): 352A.
95. The EPILOG Investigators (1997) Effect of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor abciximab with lower heparin dosages on ischemic complications of percutaneous coronary revascularization. N. Engl. J. Med., 336: 1689–1696.
96. Topol E.J., Cahff R.M., Weisman H.F. et al. (1994) Randomised trial of coronary intervention with antibody against platelet IIb/IIIa integrin for reduction of clinical restenosis: results at six months. The EPIC Investigators. Lancet, 343: 881–886.
97. Topol E.J., Ferguson J.J., Weisman H.F. et al. (1997) Long term protection from myocardial ischemic events in a randomized trial of brief integrin beta 3 blockade with percutaneous coronary intervention EPIC Investigator Group Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition for Prevention of Ischemic Complication. JAMA, 278479–278484.
98. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotem IIb/IIIa receptor in high risk coronary angioplasty The EPIC Investigation (1994). N. Engl. J. Med., 330: 956–961.
99. Van de Loo A., Nauck M., Noory E. et al. (1998) Enhancement of platelet inhibition of ticlopidine plus aspirin versus aspirin alone given prior to elective PTCA. Eur. Heart J., 19: 96–102.
100. Van den Bos A.A., Deckers J.W., Heyndnck G.R. et al. (1993) Safety and efficacy of recombmant hirudin (CGP 39 393) versus heparin in patients with stable angina undergoing coronary angioplasty. Circulation, 88: 2058–2066.
101. Wolvek S. (1989) The evolution of the intra-aortic balloon: The Datascope contribution. J. Biomaterials. Appl., 3: 527–542.

СЕКЦІЯ 10

ТРОМБОЕМБОЛІЯ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ

О.М. Пархоменко

ТРОМБОЕМБОЛІЯ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ

О.М. Пархоменко, Я.М. Лутай

ВИЗНАЧЕННЯ....818
ЕПІДЕМІОЛОГІЯ....818
ЕТІОЛОГІЯ....819
ФАКТОРИ РИЗИКУ....820
ПАТОГЕНЕЗ....821
КЛАСИФІКАЦІЯ ТЕЛА....824
КЛІНІКА....824
ОСНОВНІ КЛІНІЧНІ СИНДРОМИ....825
ДІАГНОСТИКА....827
ДІАГНОСТИКА ТРОМБОЗУ ГЛИБОКИХ ВЕН НИЖНІХ КІНЦІВОК (ТГВ)....836
ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА....838
ДІАГНОСТИЧНІ СТРАТЕГІЇ....838
ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ТЕЛА....841
ЛІТЕРАТУРА....856

ВИЗНАЧЕННЯ

ТЕЛА — це оклюзія основного стовбура чи гілок ЛА частинами тромбу, які формуються у венах великого кола кровообігу чи порожнинах правих відділів серця і переносяться в мале коло кровообігу із плином крові. Тромбоз ЛА — локальне тромбоутворення в системі легеневих артерій. Іноді дуже складно відрізнити локальне тромбоутворення в малому колі кровообігу (у хворих із СН, пухлинами тощо) від емболізації з інших судинних регіонів, тому найчастіше їх розглядають разом як єдиний симптомокомплекс.

Легенева емболія, код за МКХ-10: I26.

ТЕЛА не є самостійним захворюванням, а становить поширене і прогностично досить несприятливе ускладнення різних хвороб, травм та оперативних втручань.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

ТЕЛА — одне з найпоширеніших ускладнень багатьох захворювань, що становить загрозу для життя хворого. У світі ТЕЛА вважається третьою за частотою причиною смерті. Щорічно від ТЕЛА помирає 0,1% населення земної кулі. За даними Європейського товариства кардіологів у Франції щорічно реєструють до 100 тис. випадків ТЕЛА, в Англії та Шотландії — 65 тис., в Італії — 60 тис., а в США — близько 650 тис. Більшість випадків ТЕЛА розвивається у стаціонарах, причому 70–80% становлять хворі терапевтичного профілю. Серед пацієнтів терапевтичного профілю найчастіше ТЕЛА розвивається при інсульті (56%), ІМ (22%), гострих терапевтичних захворюваннях (16%), новоутвореннях (>15% випадків), а також у осіб похилого віку (9%). При загальній хірургічній патології частота ТГВ становить 32%, при переломах голівки стегнової кістки — 45%, множинних травмах — 50%, при гінекологічних операціях із приводу злоякісних новоутворень — 22%, при гінекологічних операціях з приводу доброякісних новоутворень — 14%.

За даними Фремінгемського дослідження смертність від ТЕЛА становить 15,6% всієї госпітальної смертності (18% — хворі хірургічного профілю, 82% — з терапевтичною патологією). Суттєві відмінності епідеміологічних даних пояснюються відсутністю точної статистики поширеності ТЕЛА, що зумовлено об'єктивними причинами: в більшості випадків епізоди ТЕЛА залишаються не поміченими, оскільки її клінічні симптоми подібні з іншими захворюваннями легеневої та серцево-судинної системи, а при аутопсії часто лише ретельне дослідження ЛА дозволяє виявити тромби чи залишкові ознаки перенесеної ТЕЛА.

Точні статистичні дані щодо частоти випадків ТЕЛА в Україні відсутні, а ймовірна частота захворювання становить близько 50 тис. випадків на рік, в тому числі з летальним результатом — більше 10 тис. В Україні розвиток ТЕЛА ускладнює 0,1–0,3% оперативних втручань і є причиною 20–40% смерті в післяопераційний період. Не рідше ТЕЛА виявляють і у хворих терапевтичного профілю.

За даними Європейського товариства кардіологів прижиттєво ТЕЛА діагностують приблизно у 25% випадків. Рівень смертності при нелікованій ТЕЛА досягає 30%, проте проведення адекватної антикоагулянтної терапії дозволяє знизити його до 2–8%. Імовірність рецидивів

ТЕЛА в нелікованих хворих становить близько 50%, у половини з яких також несприятливий прогноз.

ЕТІОЛОГІЯ

Венозний тромбоз будь-якої локалізації може ускладнитися розвитком ТЕЛА. Найбільшу загрозу становить басейн нижньої порожнистої вени, з тромбоутворенням у якому пов'язано близько 90% всіх епізодів ТЕЛА. Часта причина ТЕЛА (70%) — гострий ТГВ ілеофеморального сегмента і проксимальних відділів вен нижніх кінцівок (підколінно-стегновий сегмент).

Венозний тромбоз із локалізацією в дистальних відділах глибоких вен нижніх кінцівок (гомілка) ускладнюється ТЕЛА із частотою 1–5%, а тромбоз поверхневих вен майже ніколи не приводить до розвитку ТЕЛА. Часто відзначають тромбоз одночасно глибоких і поверхневих вен гомілки (рис. 1.1). Найбільшу загрозу становлять так звані флотуючі тромби. Вони мають єдину точку фіксації в дистальному відділі, а довжина їх іноді досягає 15–20 см. Виникнення флотуючих тромбів часто зумовлено поширенням процесу з вен невеликого калібру у великі венозні судини. При оклюзивному флеботромбозі флотуюча верхівка тромбу може стати потенційним емболом (рис. 1.2). Слід зазначити, що при флотуючому тромбі не відзначають будь-яких клінічних проявів, оскільки кровотік в ураженій вені зберігається.

При тромбах, які повністю закривають просвіт судини, ТЕЛА не розвивається. Є повідомлення про випадки ТЕЛА з басейну верхньої порожнистої вени (до 3,5%) внаслідок введення венозних катетерів у відділеннях реанімації та блоках інтенсивної терапії. Значно рідше до розвитку ТЕЛА призводять тромби із локалізацією у правому передсерді за умови його дилатації чи фібриляції передсердь.

Відриваючись від венозної стінки в місці утворення, тромби з потоком крові потрапляють у ЛА. Локалізація тромбоемболів у судинному руслі легень багато в чому залежить від їх розмірів. Зазвичай емболи затримуються в місцях розгалуження артерій, викликаючи часткову або, що трапляється рідше, повну оклюзію дистальних гілок. У 65% випадків уражується ЛА обох легень, у 20% — лише правої легені, у 10% — лише лівої легені, причому нижні сегменти уражуються в 4 рази частіше, ніж верхні. У хворих з відкритим овальним вікном за наявності високої легеневої гіпертензії тромбоемболи можуть потрапити в артерії великого кола кровообігу *(парадоксаль-*

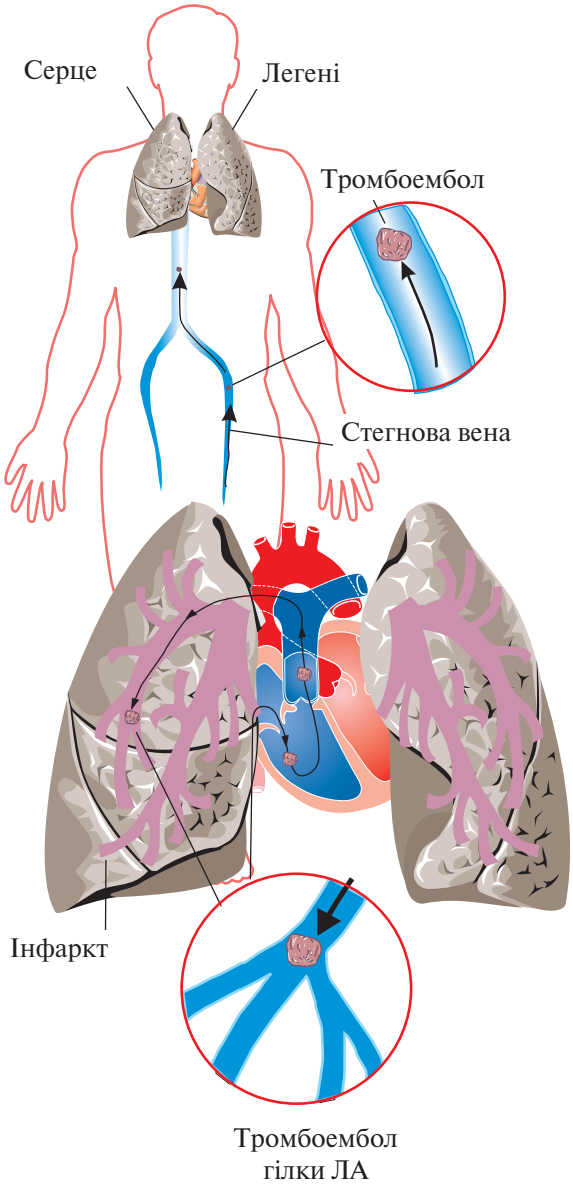


Рис. 1.1. *Схема міграції тромбоембола із стегнової вени в легеню*

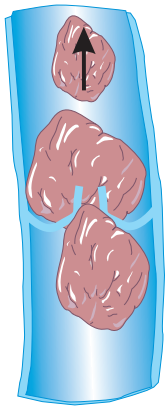


Рис. 1.2. *Утворення ембола*

на тромбоемболія) і призвести до емболії артерій мозку, черевного відділу аорти, магістральних артерій нижніх кінцівок та ін.

За даними Французького реєстру в 50% ТЕЛА джерело емболії та фактори ризику встановити не вдається. Імовірно, у багатьох випадках має місце локальне тромбоутворення в системі ЛА. Первинний тромбоз ЛА частіше розвивається при застійних явищах у малому колі кровообігу при тяжких захворюваннях серця та легень, а також при вродженій схильності до тромбозу. Важливе значення мають зміни в системі гемостазу, спонтанного фібринолізу, ретракції та організації венозних тромбів.

ФАКТОРИ РИЗИКУ

Оскільки тромбоз магістральних вен і ТЕЛА — прояви однієї патології, вони мають загальні фактори ризику. Виокремлюють первинні (спадкові) та вторинні (набуті) фактори ризику тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок і ТЕЛА (табл. 1.1). Багато пацієнтів мають спадкову схильність до тромбозу, що розвивається під впливом провокуючих факторів. Різні фактори ризику можуть поєднуватися один із одним, хоча у значної частини хворих класичні сприятливі фактори відсутні.

Вроджена схильність до тромбозу як самостійний фактор ризику вважають надзвичайно рідкісним явищем, хоча реальне її поширення невідоме. Припустити наявність генетичних дефектів слід у разі розвитку тромбозу неясного генезу у осіб віком до 40 років, рецидивного тромбозу глибоких вен і ТЕЛА чи обтяженого анамнезу. Частота тромбоемболічних ускладнень підвищується з віком, хоча ця тенденція може відображати розвиток захворювань, що є об'єктивними факторами ризику розвитку тромбозу.

Одним із провідних факторів, що спричиняє тромбоутворення у глибоких венах нижніх кінцівок, — гіподинамія. Значне зменшення роботи м'язів нижніх кінцівок призводить до сповільнення кровотоку у венах, що спричиняє утворення тромбів. Тромбоемболії часто виявляють при серцево-судинних захворюваннях, у тому числі у 30–60% пацієнтів із інсультом, 5–35% — із гострим ІМ і у 12% — із хронічною СН. Розвиток тромбозу глибоких вен і ТЕЛА спричиняє іммобілізація пацієнта, навіть нетривала (на 1 тиж), і хірургічні втручання (наприклад після оперативних втручань із приводу перелому стегнової кістки частота тромбоемболії за відсутності профілактичної терапії становить 50–75%).

Вагомий фактор ризику розвитку ТЕЛА — подорожі на великі відстані. Так, при тривалих перельотах, починаючи з 2500 км, імовірність розвитку ТЕЛА підвищується зі збільшенням відстані (рис. 1.3).

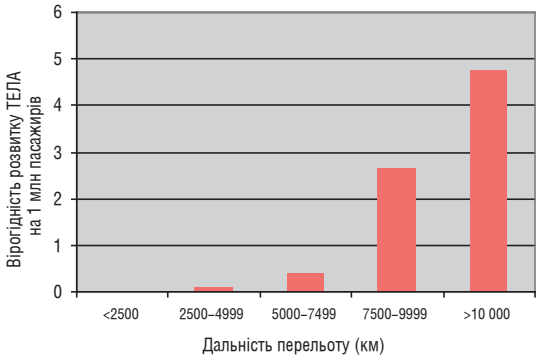


Рис. 1.3. *Імовірність розвитку ТЕЛА залежно від дальності перельоту (Lapostolle F. et al., 2001)*

Тому при тривалості польоту >6 год пасажирам рекомендується не перетискати одягом нижні кінцівки та запобігати розвитку дегідратації, а за наявності додаткових факторів ризику ТЕЛА — проводити профілактичну компресію ніг за допомогою медичних трикотажних виробів або еластичного бинта. Альтернативний метод — одноразове введення перед польотом низькомолекулярного гепарину (НМГ) у профілактичній дозі. Профілактичне застосування ацетилсаліцилової кислоти не рекомендується.

До важливих факторів ризику ТЕЛА (близько 30%) належать злоякісні новоутворення, які супроводжуються синдромом гіперкоагуляції і пригнічення системи фібринолізу. Часто ТЕЛА ускладнює перебіг післяопераційного періоду (оперативні втручання на матці, яєчниках, передміхуровій залозі, сечовому міхурі, шлунку, товстій кишці тощо), особливо за наявності гнійно-септичних ускладнень.

У період вагітності ризик розвитку тромбоемболії підвищується у 5 разів. Замісна гормональна терапія в період менопаузи призводить до підвищення ризику тромбозів та емболії у 3 рази. До самостійних факторів ризику належать також тютюнопаління та ожиріння. У клінічних дослідженнях і під час аутопсій виявити джерело тромбу при ТЕЛА вдавалося у 50–70% випадків. Із них у 70–90% джерелом ТЕЛА був тромбоз судин, що впадають у нижню порожнисту вену, а у 10–20% — у верхню порожнисту вену.

Таблиця 1.1

Фактори ризику розвитку тромбозів (рекомендації Європейського кардіологічного товариства, 2000)

Первинні	Вторинні
Дефіцит антитромбіну Вроджена дисфібриногенемія Дефіцит тромбомодуліну Гіпергомоцистеїнемія Антитіла до кардіоліпіну Підвищення активності інгібітора активатора плазміногена Мутація 20210A протромбіну Дефіцит протеїну С Фактор V Лейдена Дефіцит плазміногена Дисплазміногенемія Дефіцит протеїну S Дефіцит фактора XII	Травма/переломи Інсульт Похилий вік Наявність катетера в центральній вені Хронічна венозна недостатність Тютюнопаління Вагітність/післяпологовий період Хвороба Крона Нефротичний синдром Підвищена в'язкість крові (поліцитемія, хвороба Вальденстрема) Тромбоцитарні порушення Хірургічні втручання Іммобілізація пацієнта Злоякісне новоутворення та хіміотерапія Ожиріння СН Подорожі на великі відстані Прийом пероральних контрацептивів Системний червоний вовчак Наявність штучних тканин

ПАТОГЕНЕЗ

Більше сторіччя тому, в 1856 г., Рудольф Вірхов установив, що до розвитку венозного тромбозу призводять три фактори:

- локальне ураження ендотелію;
- підвищення згортальної здатності крові;
- локальне сповільнення кровотоку (стаз).

Початковим етапом тромбогенезу в більшості випадків є пошкодження ендотелію судинної стінки. Відомо, що ендотелій має потужний вплив на стан коагуляційного гемостазу. В нормі клітини ендотелію синтезують ендотелін, простациклін, оксид азоту — речовини, які попереджують спазм судин і тромбоутворення, гальмують адгезію та агрегацію тромбоцитів. Крім цього, ендотеліальні клітини виділяють тканинний активатор плазміногена, що ініціює фібриноліз у відповідь на тромбоутворення. При пошкодженні поряд із пригніченням захисного впливу ендотелію на згортальні властивості крові відбувається вивільнення у кровотік прокоагулянтних речовин, зокрема фактора Віллебранда і тканинного фактора. Крім того, оголений субендотеліальний шар судин сам стає потужним стимулятором адгезії та агрегації тромбоцитів, із яких вивільняється ряд біологічно активних речовин (АДФ, серотонін, фактор III, тромбопластин та ін.). Активація тромбоцитів стимулює запуск коагуляційного каскаду за участю всіх факторів згортання крові з утворенням тромбіну, що перетворює фібриноген у фібрин і призводить до формування фібрин-тромбоцитарного тромбу.

Тромб від місця утворення переноситься із плином крові в ПШ, де частково руйнується і у вигляді окремих фрагментів потрапляє в мале коло кровообігу. Тому в більшості випадків відзначають множинну оклюзію декількох гілок ЛА різного калібру, часто двосторонню — немасивну ТЕЛА. Значно рідше відбувається масивна тромбоемболія головних гілок або стовбура ЛА, що супроводжується гострим розвитком клінічної картини тяжкої тромбоемболії, що закінчується швидкою раптовою серцевою смертю. При субмасивній ТЕЛА емболізуються дольові й сегментарні гілки ЛА.

Механічна обструкція артеріального русла легень тромбоемболом, у якій значну роль відіграє спазм ЛА у відповідь на механічне подразнення, і *нейрогуморальна реакція,* що виникає у відповідь, мають провідне значення в генезі респіраторних і гемодинамічних розладів, вираженості клінічних проявів і ступеня тяжкості ТЕЛА. Дія гуморальних факторів не залежить від розмірів тромбу, тому емболія навіть дрібної гілки ЛА може призвести до значних порушень гемодинаміки. Це пояснює часту невідповідність між обсягом емболічної оклюзії легеневих судин і тяжкістю клінічної картини ТЕЛА.

Гемодинамічні розлади

Внаслідок часткової чи повної механічної обструкції легенево-артеріального русла тромбоемболом відбувається різко виражений генералізований спазм артеріол малого кола (прекапілярна гіпертензія), переважно за рахунок барорефлексу та вивільнення вазоконстрикторних субстанцій (тромбоксану А2, серотоніну, гістаміну тощо) із тромбоцитів, які осідають на поверхні тромбоембола. В результаті цього легеневий судинний опір значно зростає і розвивається легенева гіпертензія. У осіб без супутніх захворювань серця та легень гостра гіпертензія малого кола кровообігу виникає при обструкції близько 40–50% легеневого артеріального русла. Оклю-

зія 60–75% легеневої циркуляції є критичною і призводить до розвитку гострої правошлуночкової недостатності і різкого зменшення об'єму циркулюючої крові. Необхідно відзначити, що при ТЕЛА ступінь оклюзії просвіту судини згодом може збільшуватися за рахунок приєднання вторинного місцевого тромбозу, що збільшує розміри тромбоембола щодо об'єму кровотоку. Нерідко це призводить до трансформації немасивної ТЕЛА в масивну (табл. 1.2).

При першому епізоді субмасивної і навіть масивної ТЕЛА, що не призводить до раптової смерті, систолічний тиск у ЛА найчастіше залишається відносно невисоким (40–50 мм рт. ст.). Негіпертрофований ПШ не може забезпечити систолічний тиск >70 мм рт. ст. Високі значення цього показника, як правило, свідчать про поступове формування легеневої гіпертензії в результаті декількох епізодів ТЕЛА чи про наявність хронічної легеневої гіпертензії іншого генезу.

Підвищення легеневого судинного опору супроводжується зростанням напруження у стінці ПШ серця і його дилатацією, внаслідок цього міжшлуночкова перегородка випинається в порожнину ЛШ і звужує його просвіт, а стиснення правої коронарної артерії викликає ішемію, а іноді й ІМ ПШ серця.

Підвищення легеневого судинного опору і надмірне навантаження на ПШ серця (підвищення постнавантаження) на фоні значного зменшення ємкості артеріального русла (зниження переднавантаження) призводить до значного обмеження венозного припливу крові в ліві відділи серця і розвитку синдрому малого серцевого викиду: зменшуються хвилинний об'єм, серцевий індекс, знижується рівень АТ, порушується кровопостачання життєво важливих органів (головного мозку, серця, нирок). Порушення центральної гемодинаміки при ТЕЛА можуть бути різного ступеня вираженості: від помірно вираженої дилатації ПШ серця з компенсаторною гіперфункцією і без істотного зменшення серцевого викиду в стані спокою до обструктивного кардіогенного шоку з високим центральним венозним тиском і зниженим АТ внаслідок порушення наповнення ЛШ серця в діастолу. Це може призвести до зменшення коронарного кровотоку і погіршити перфузію міокарда, переважно ПШ серця. У деяких випадках можливий розвиток гострого набряку легень, що має складний патофізіологічний механізм. Велике значення має рефлекторний викид норадреналіну у відповідь на ураження великого обсягу легеневої тканини, що викликає спазм

Таблиця 1.2

Гемодинамічні наслідки легеневої емболії (рекомендації Європейського кардіологічного товариства, 2000)

Патологічні зміни	Клінічні наслідки
А. Порушення легеневої гемодинаміки	
Прекапілярна гіпертензія	Зменшення судинного русла, бронхоконстрикція, артеріолоконстрикція
Розкриття колатералей	Бронхопульмональні артеріальні анастомози, легеневі артеріовенозні шунти Перерозподіл кровотоку
Порушення кровотоку	Відновлення кровотоку (лізис тромба)
Б. Порушення системного кровотоку і функції серця	
Артеріальна гіпотензія	
Тахікардія	
Перевантаження і дилатація ПШ серця	
Підвищення центрального венозного тиску	
Зміна геометрії ЛШ серця	
В. Порушення коронарного кровотоку	
Зниження транскоронарного градієнта тиску	Системна артеріальна гіпотензія Підвищення тиску в правому передсерді
Зменшення міокардіального кровотоку	
Відносна гіпоперфузія субендокардіального шару міокарда ПШ	

легеневих артеріол і перевантаження ЛШ серця. Крім того, різка дилатація ПШ серця призводить до здавлювання ЛШ і підвищення тиску в лівому передсерді і, таким чином, збільшує легеневу гіпертензію. У патогенезі набряку легень при емболіях дрібних гілок ЛА істотну роль відіграє підвищення проникності альвеолярно-капілярної мембрани у поєднанні зі збільшенням легеневого кровотоку по гілках ЛА, в яких оклюзія відсутня (схема 1.1).

Респіраторні розлади

Повне або часткове припинення легеневого кровотоку в результаті ТЕЛА призводить до вираженого порушення вентиляційно-перфузійного співвідношення, внаслідок чого розвивається дихальна недостатність і артеріальна гіпоксемія. В результаті припинення кровотоку в добре вентильованих альвеолах відбувається збільшення внутрішньолегеневого «мертвого простору» і погіршення газообміну. Порушення вентиляційно-

перфузійного співвідношення посилюється вираженим бронхоспазмом, пов'язаним із дією на гладкі м'язи дрібних бронхів біологічно активних речовин, які виділяються із тромбоцитів (тромбоксан А2, серотонін та ін.). Крім того, внаслідок ішемії альвеол, зумовленої їх недостатньою перфузією, порушується не лише вентиляція, але й продукція сурфактанта, що може призвести до розвитку ателектазів на 1–2-й добі після тромбоемболії.

Внаслідок недостатності кровопостачання альвеол може розвинутися інфаркт легені. Крім того, зниження вентиляції альвеол зі збереженою перфузією ще більше порушує газообмін у легенях і призводить до посилення артеріальної гіпоксемії. Нарешті, в результаті підвищення

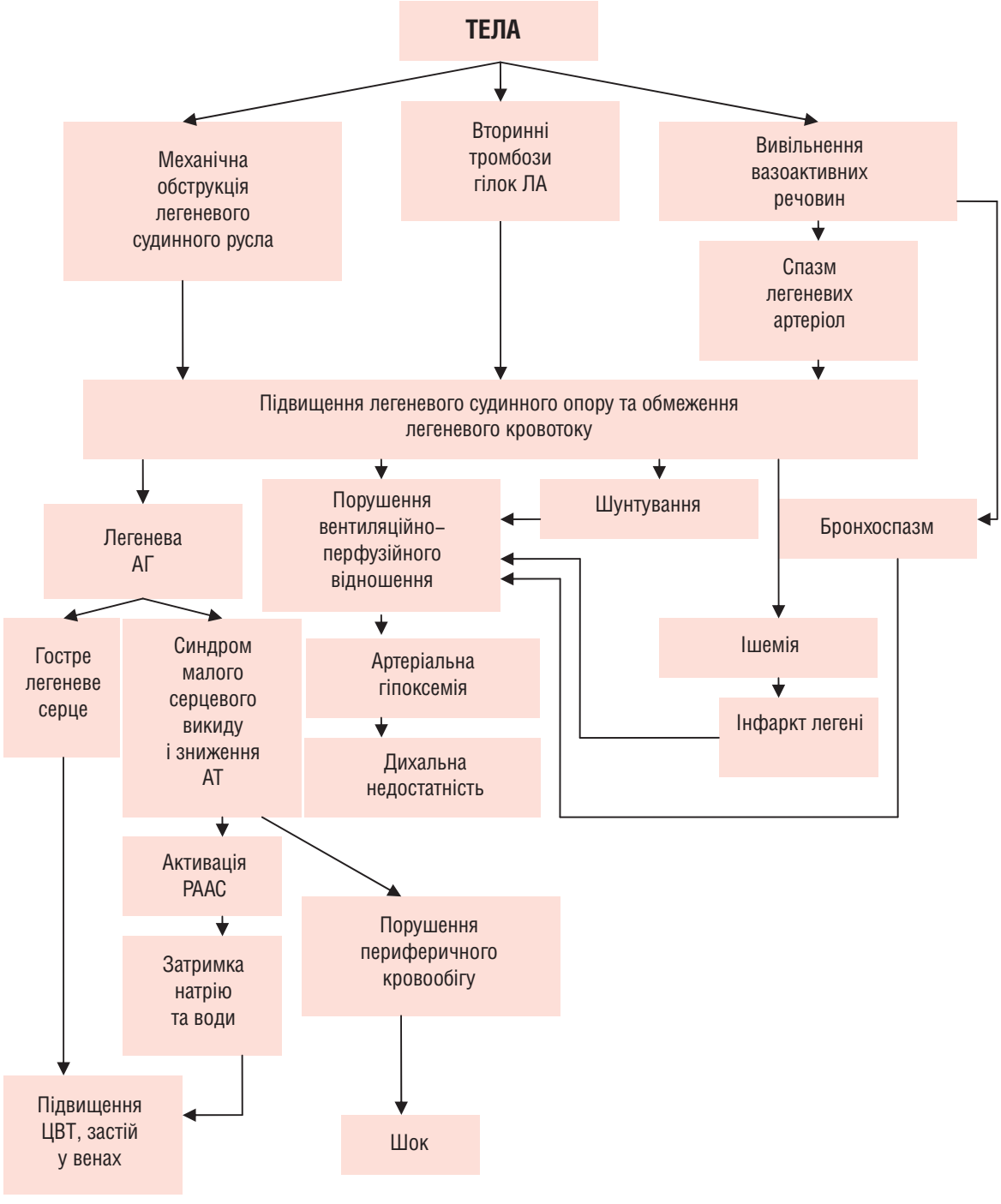


Схема 1.1. *Патогенез ТЕЛА (зі змінами за Г.Є. Ройтверг, А.В. Струтинським)*

тиску проксимальніше місця оклюзії відкриваються артеріоло-венозні анастомози і відбувається шунтування крові з артеріол у вени, що також збільшує артеріальну гіпоксемію.

При альвеолярно-інтерстиціальному набряку легень відбувається стимуляція юкстакапілярних рецепторів в альвеолярно-капілярній мембрані. Це призводить до підвищення вагусної аферентної активності з подальшою стимуляцією респіраторних нейронів довгастого мозку, в результаті чого виникає гіпервентиляція та гіперкапнія (табл. 1.3).

Слід підкреслити, що далеко не завжди при ТЕЛА відзначають всі порушення гемодинаміки та альвеолярної вентиляції. Це залежить, насамперед, від масивності тромбоемболії, локалізації тромбоембола і вихідного кардіопульмонального статусу хворого. Рецидивна оклюзія великих ЛА викликає розвиток тяжкої гіпертензії малого кола кровообігу і розвиток хронічного легеневого серця. Ступінь вираженості хронічної легеневої гіпертензії залежить від багатьох факторів: повноти спонтанного чи медикаментозного лізису тромбу, рецидивів ТЕЛА, утворення тромбів навколо ділянки первинної тромбоемболії, процесів організації та внутрішньосудинного ремоделювання тромбів, перебудови мікроциркуляторного русла легень.

Таблиця 1.3

Респіраторні наслідки легеневої емболії (рекомендації Європейського кардіологічного товариства, 2000)

Патологічні зміни	Клінічні наслідки
А. Порушення легеневої вентиляції	
Гіпервентиляція	Легенева АГ, зменшення податливості легень Ателектази легень
Підвищення опору дихальних шляхів	Локальна гіперкапнія Вивільнення медіаторів
Б. Порушення альвеолярної вентиляції	
Альвеолярна гіпервентиляція (гіпокапнія, алкалоз)	
Відносна альвеолярна гіповентиляція	
В. Порушення легеневої механіки	
Зниження динамічної піддатливості легень	Зменшення продукції сурфактанта Ателектази Бронхоконстрикція
Г. Порушення дифузних властивостей легень	
Зменшення об'єму капілярної крові	
Зменшення проникності альвеолярно-капілярної мембрани	
Д. Порушення вентиляційно-перфузійного співвідношення	

КЛАСИФІКАЦІЯ ТЕЛА

Згідно з МКХ-10-го перегляду ТЕЛА належить до захворювань серцево-судинної системи.

Міжнародна класифікація передбачає виокремлення 2 основних груп ТЕЛА — масивну і немасивну.

ТЕЛА вважають *масивною*, якщо у пацієнтів розвиваються явища кардіогенного шоку та/ чи артеріальна гіпотензія (зниження САТ <90 мм рт. ст., або зниження на ⩾40 мм рт. ст. від початкового рівня, що триває >15хв і не пов'язане з гіповолемією, сепсисом, аритмією). Масивна ТЕЛА розвивається при обструкції >50% судинного русла легень.

Немасивну ТЕЛА діагностують у пацієнтів зі стабільною гемодинамікою без виражених ознак правошлуночкової недостатності. Немасивна ТЕЛА розвивається при обструкції <50% судинного русла легень.

Серед пацієнтів із немасивною ТЕЛА, за умови виявлення ознак гіпокінезії ПШ (при проведенні ехоКГ) і стабільної гемодинаміки, виокремлюють підгрупу субмасивної ТЕЛА. Субмасивна ТЕЛА розвивається при обструкції ⩾30% судинного русла легень.

По гостроті розвитку патологічного процесу виокремлюють такі форми ТЕЛА:

- *гостра* — характеризується раптовим початком, болем за грудиною, задишкою, зниженням АТ, ознаками гострого легеневого серця, можливим розвитком обструктивного шоку;
- *підгостра* — характерні прогресування дихальної та правошлуночкової недостатності, ознаки тромбоінфарктної пневмонії;
- *хронічна рецидивна* — характерні повторні епізоди задишки, симптоми тромбоінфарктної пневмонії, поява та прогресування ХСН із періодами загострення, поява та прогресування ознак хронічного легеневого серця.

КЛІНІКА

Клінічна картина захворювання неспецифічна і характеризується поліморфізмом симптомів — від виражених гемодинамічних порушень і розвитку гострої правошлуночкової недостатності до безсимптомного перебігу захворювання. Вираженість клінічних проявів визначається обсягом емболізації легеневого судинного русла,

локалізацією тромбоембола, рівнем легеневої гіпертензії, ступенем гемодинамічних розладів, вихідним кардіопульмональним статусом хворого, наявністю інфаркту легень, тромбоінфарктної пневмонії та іншими факторами. У 90% випадків ТЕЛА можна запідозрити на підставі наявності таких клінічних симптомів: задишка, біль у грудній клітці та втрата свідомості. Сукупність задишки, тахіпное та болю в грудній клітці виявляють у 97% хворих.

При аналізі даних міжнародного реєстру ICOPER встановлено, що з 2454 пацієнтів у більшості (89%) відзначали клінічні ознаки ТЕЛА при збереженні стабільної гемодинаміки, в 4% — нестабільну гемодинаміку (САТ <90 мм рт. ст.), а у 7% — безсимптомний перебіг захворювання. Частота реєстрації основних клінічних ознак ТЕЛА наведена в табл.1.4.

Таблиця 1.4

Частота реєстрації основних клінічних симптомів у хворих із ТЕЛА за даними реєстру ICOPER (n=24) (зі змінами за S. Coldhaber et al., 1999)

Клінічні ознаки	Частота виявленої ознаки, %
Задишка	82
Тахіпное (частота дихання >20 за 1 хв)	60
Тахікардія (ЧСС >100 уд./хв)	40
Біль у грудній клітці	49
Кашель	20
Втрата свідомості	14
Кровохаркання	7

ОСНОВНІ КЛІНІЧНІ СИНДРОМИ

Кардіальний синдром

Гостра недостатність кровообігу (переважно правошлуночкова) проявляється *артеріальною гіпотензією*. Артеріальна гіпотензія (транзиторна чи стійка) — характерна ознака ТЕЛА, зумовлена різким зниженням серцевого викиду, що розвивається внаслідок гострого перевантаження правих відділів серця і різкого зменшення припливу крові до лівих відділів серця. Виражена артеріальна гіпотензія, як правило, свідчить про наявність масивної ТЕЛА.

Обструктивний шок розвивається приблизно у 20% хворих.

Синдром гострого легеневого серця виникає при масивній ТЕЛА. При об'єктивному обстеженні визначається набрякання шийних вен, патологічна пульсація в епігастральній ділянці, розширення правої межі серця, акцент і роздвоєння II тону над ЛА, систолічний шум над мечоподібним відростком або в четвертому міжребер'ї по лівому краю грудини; в п'ятому міжребер'ї по лівому краю грудини прослуховується патологічний III тон (правошлуночковий протодіастолічний ритм галопу). Майже завжди відзначають підвищення центрального венозного тиску, збільшення печінки і абдомінально-югулярний рефлюкс.

Ангінозний біль за грудиною, що нагадує стенокардію, пов'язаний з дилатацією виносного тракту ПШ, легеневого конуса та різким зменшенням коронарного кровотоку внаслідок зниження УОК і ХОК.

Тахікардія зазвичай буває синусовою, можливе виникнення тахісистолічної форми фібриляції чи тріпотіння передсердь, суправентрикулярної тахікардії. Часто розвивається гостра блокада правої ніжки пучка Гіса. Можуть виникати загрозливі для життя порушення ритму: шлуночкова тахікардія та фібриляція шлуночків.

Гострий набряк легень при ТЕЛА виникає рідко, переважно за наявності супутньої патології серцево-судинної системи.

Легенево-плевральний синдром

Задишка — основний і найбільш характерний симптом ТЕЛА, що є проявом дихальної недостатності. Задишка виникає раптово у стані спокою, має інспіраторний характер і буває різного ступеня вираженості. Ізольована задишка, яка виникає гостро, зазвичай є результатом масивної ТЕЛА, що нерідко супроводжується болем за грудиною та вираженими гемодинамічними порушеннями. Іноді, при немасивній ТЕЛА, задишка розвивається поступово протягом декількох тижнів. За відсутності хронічних бронхолегеневих і серцево-судинних захворювань задишка не супроводжується дистанційними хрипами, диханням, що клекоче, і не залежить від локалізації ТЕЛА, ортопное не відзначають. Зазвичай задишка супроводжується тахіпное і тахікардією, ступінь вираженості яких залежить від масивності ТЕЛА та вихідного кардіопульмонального статусу хворого. Підвищення показників частоти дихання >40 за 1 хв і ЧСС >120 уд./хв має несприятливе прогностичне значення.

Біль у грудній клітці плеврального характеру, що посилюється при диханні, кашлі, зумовлений розвитком інфаркту легені, інфарктної пневмонії чи сухого плевриту (легенево-плевральний синдром) і не є провідним діагностичним критерієм. ***Кашель*** непродуктивний. У 10–30% хворих виявляють *кровохаркання*, зумовлене розвитком інфаркту легень, часто у вигляді прожилок крові

в мокротинні, можлива *легенева кровотеча*. Характерна *блідість шкірних покривів*, які набувають попелястого відтінку. При масивній ТЕЛА з'являється виражений «чавунний» ціаноз ділянки шиї та верхньої половини тулуба.

Притуплення перкуторного звуку, посилення голосового тремтіння, вологі хрипи і крепітацію відзначають при інфаркті легені та інфарктній пневмонії. У період формування інфаркту легені з'являється шум тертя плеври, що прослуховується протягом декількох годин або днів і зникає при зменшенні вираженості явищ фібринозного плевриту або накопиченні ексудату в плевральній порожнині. Ексудативний плеврит розвивається у 50% хворих з інфарктом легені. Іноді виявляють стійкий ексудативний плеврит, що сприяє затяжному перебігу захворювання. Можуть також відзначати помірно виражений бронхообструктивний синдром.

Температура тіла підвищується, як правило, з 1–2-го дня хвороби, зберігається кілька днів (рідше — 1–3 тиж), зазвичай субфебрильна, а при розвитку інфарктної пневмонії підвищується до 38,5–39 °С.

Церебральний синдром

При масивній ТЕЛА можуть відзначати порушення з боку ЦНС (втрата свідомості, судоми, блювання, кома), в основі яких лежить гіпоксія головного мозку.

Нирковий синдром

Іноді перебіг ТЕЛА ускладнюється розвитком ГНН, в патогенезі якої провідна роль належить різкому зниженню рівня АТ у поєднанні з констрикцією юкстагломерулярних судин, що призводить до зниження фільтраційного тиску в клубочках нирок.

Абдомінальний синдром

Можуть відзначати різкий *біль* у правому підребер'ї, що супроводжується парезом кишечнику, гикавкою, симптомами подразнення очеревини. Це пов'язане з гострим збільшенням печінки при правошлуночковій недостатності або із розвитком великого інфаркту правої легені.

Масивна ТЕЛА розвивається при обструкції >50% легеневого артеріального русла. Перебіг захворювання характеризується бурхливою симптоматикою і часто закінчується раптовою смертю. Клінічна картина тромбоемболії стовбура чи великих гілок ЛА в більшості випадків характеризується гострим початком захворювання, бурхливим прогресуванням симптомів емболії, розвитком дихальної правошлуночкової недостатності, зниженням АТ та порушенням перфузії внутрішніх органів.

Виокремлюють три форми масивної ТЕЛА:

– миттєва — закінчується раптовою смертю;

– циркуляторна — характеризується розвитком кардіогенного шоку з вираженою картиною правошлуночкової недостатності;

– респіраторна — характеризується вираженою задишкою, тахіпное, дифузним ціанозом.

Субмасивна ТЕЛА розвивається при обструкції >30% легеневого артеріального русла. Характеризується дисфункцією ПШ і стабільною гемодинамікою. Проте ці хворі мають високий ризик розвитку ускладнень, в тому числі фатальних (гостре легеневе серце, кардіогенний шок). Має перебіг із вираженими клінічними симптомами.

Немасивна ТЕЛА зазвичай розвивається при обструкції <30% легеневого артеріального русла. Часто має перебіг із менш вираженими симптомами чи безсимптомно і залишається нерозпізнаною. У більшості випадків немасивна ТЕЛА має перебіг під маскою інших захворювань і синдромів. У клінічній картині на перший план виступають явища тромбоінфарктної пневмонії. Маніфестує задишкою, що виникає гостро і посилюється при переході пацієнта у вертикальне положення, кровохарканням, тахікардією, болем у грудній клітці в місці ураження легені (внаслідок залучення в патологічний процес плеври).

Слід підкреслити, що часто тяжкість клінічної картини захворювання не відповідає обсягу тромбоемболічної оклюзії. Так, емболія дрібних гілок ЛА може мати перебіг із чітко вираженими симптомами інфаркту легені, інтенсивним плевральним болем, ознаками дихальної недостатності та артеріальною гіпотензією, тоді як деякі випадки масивної ТЕЛА можуть проявлятися лише помірно вираженою задишкою і тахікардією.

Інфаркт легені

У 10–30% випадків перебіг ТЕЛА ускладнюється розвитком інфаркту легені. Інфаркт легені розвивається переважно при тромбоемболії дольових і сегментарних гілок ЛА. Велике значення в поширенні інфаркту легені має пригнічення ендогенного фібринолізу. Необхідною умовою його розвитку, поряд із оклюзією гілок ЛА, є зниження кровотоку в бронхіальних артеріях, розвиток колатералей і порушення прохідності бронхів. Тому найчастіше інфаркт легені розвивається при ТЕЛА, що ускладнює перебіг застійної СН, мітрального стенозу, пневмонії, ХОХЛ. Зазвичай інфаркт легені має геморагічний характер за рахунок крововиливу з бронхіальних артерій у легеневу тканину і зворотного потоку крові з легеневих вен. Формування інфаркту легені починається через 24 год після початку захворювання, а повний

його розвиток відбувається через 5–6 діб. Інфікування інфаркту легені призводить до розвитку перифокальної пневмонії.

Клінічні ознаки інфаркту легені — раптовість виникнення, гострий біль у грудній клітці, кровохаркання, задишка, тахікардія, крепітація та вологі хрипи при аускультації над відповідною ділянкою легені, підвищення температури тіла.

Біль, зумовлений реактивним плевритом над ураженою ділянкою легені, з'являється у відповідній половині грудної клітки і характеризується посиленням при глибокому диханні, кашлі, іноді при натисканні на відповідні міжреберні проміжки. При накопиченні ексудату в плевральній порожнині біль зникає. У разі залучення в патологічний процес діафрагмальної плеври можуть відзначати псевдосимптоми гострого живота. Кровохаркання при інфаркті легені виникає у 10–56% хворих, у більшості випадків незначне. Підвищення температури тіла, як правило, відзначають з 1–2-го дня хвороби. Температура тіла субфебрильна, при розвитку інфарктної пневмонії підвищується до 38,5–39 °С. Притуплення перкуторного звуку, посилення голосового тремтіння, вологі хрипи і крепітацію визначають лише при великих інфарктах легені та інфарктних пневмоніях. У період формування інфаркту легені з'являється шум тертя плеври. Ексудативний плеврит розвивається у половини хворих інфарктом легені при його субплевральній локалізації. Серозний або геморагічний ексудат має невеликий об'єм. Іноді розвивається стійкий ексудативний плеврит, що спричиняє затяжний перебіг захворювання. Зрідка інфаркт легені може ускладнюватися розвитком абсцедивної пневмонії, емпіеми плеври і спонтанного пневмотораксу.

Рецидивна ТЕЛА

У осіб, які перенесли перший епізод ТЕЛА, відзначають високий ризик рецидиву у найближчі роки. Рецидивний перебіг захворювання відзначають у 9,4–34,6% пацієнтів із ТЕЛА. У третини хворих із масивною ТЕЛА її розвитку передують емболії дрібних гілок ЛА, а впродовж 4–6 тиж після першого епізоду існує високий ризик повторної ТЕЛА. Цей ризик приблизно в 2,5 раза вищий у чоловіків, ніж у жінок. Крім того, ризик рецидиву ТЕЛА у 2 рази вищий у жінок, які приймають гормональні контрацептиви, і у пацієнтів з ідіопатичною формою захворювання. Рецидивна ТЕЛА найчастіше виникає на фоні серцево-судинних захворювань, що мають перебіг із порушеннями ритму і СН, злоякісних новоутворень, а також після оперативних втручань на органах черевної порожнини. У більшості випадків рецидивна ТЕЛА не має яскравих клінічних проявів, має латентний перебіг, під маскою інших захворювань, що створює значні труднощі при діагностиці, особливо якщо не вдається виявити фактори ризику тромбозу.

Рецидиви ТЕЛА можуть проявлятися:

- немотивованою задишкою (епізоди, які раптово виникають і швидко проходять);
- повторними пневмоніями, частина яких має перебіг як плевропневмонія;
- швидкоминущим сухим плевритом, ексудативним плевритом, особливо з геморагічним випотом;
- повторними «немотивованими» непритомностями, колапсом, які нерідко поєднуються із відчуттям нестачі повітря і тахікардією;
- почуттям стиснення у грудній клітці, що виникає раптово;
- лихоманкою невстановленого походження, стійкою до терапії антибактеріальними препаратами;
- пароксизмальною задишкою із відчуттям нестачі повітря і тахікардією;
- появою чи прогресуванням СН, резистентної до терапії;
- появою та прогресуванням симптомів підгострого чи хронічного легеневого серця за відсутності даних в анамнезі щодо хронічних захворювань бронхолегеневого апарату.

Рецидивний перебіг ТЕЛА призводить до розвитку пневмосклерозу, емфіземи легень, легеневої гіпертензії, прогресуючої правошлуночкової недостатності. Черговий рецидив захворювання може призвести до раптової смерті хворого від масивної емболії.

ДІАГНОСТИКА

Своєчасна діагностика ТЕЛА дотепер представляє значні труднощі у зв'язку з неспецифічністю та поліморфізмом клінічних синдромів, що розвиваються, раптовістю розвитку, катастрофічною швидкістю перебігу захворювання і неможливістю використання в багатьох лікувальних закладах високоінформативних методів дослідження (сцинтиграфія легень, ангіопульмонографія, КТ). При житті захворювання діагностують у 50–70% випадків, гіпердіагностика — у 65%. Величезне значення у своєчасній діагностиці ТЕЛА має настороженість лікаря, що грунтується на оцінці факторів ризику та клінічних симптомів захворювання.

Визначення клінічної імовірності ТЕЛА

Визначення клінічної імовірності — важливий компонент ведення пацієнтів із підозрою на ТЕЛА. У клінічній практиці найчастіше використовують

правило (шкалу) P.S. Wells і женевський рахунок. Так, у 2000 р. P.S. Wells і M. Rodger запропонували шкалу оцінки виявлених клінічних ознак у балах (табл. 1.5).

Таблиця 1.5

Шкала оцінки ймовірності ТЕЛА на підставі клінічних ознак (Wells P.S., Rodger M., 2000)

Ознака	Бали*
Клінічні симптоми тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок (як мінімум — їх набряк і болючість при пальпації по ходу глибоких вен)	+3
При проведенні диференційного діагнозу ТЕЛА більш вірогідна, ніж альтернативний діагноз	+3
Тахікардія (ЧСС >100 уд./хв)	+1,5
Іммобілізація чи хірургічне втручання протягом останніх 4 тиж	+1,5
ТГВ нижніх кінцівок або ТЕЛА в анамнезі	+1,5
Кровохаркання	+1
Онкологічні захворювання на сьогодні або давністю ⩽6 міс	+1

*Якщо сума балів за шкалою ⩽2, імовірність ТЕЛА низька; при 2–6 — помірна; >6 балів — імовірність висока.

Недолік використання цього тесту — введення в рахунок нестандартизованого клінічного судження про більш імовірний альтернативний діагноз. У свою чергу, шкала женевського рахунку (табл. 1.6) дуже складна. У ній передбачено визначення газового складу артеріальної крові, що часто недоступно в реальній клінічній практиці і не рекомендовано Європейським товариством кардіологів у зв'язку з незначною інформативністю та неспецифічністю змін при ТЕЛА.

З огляду на вищезазначене швейцарські і французькі вчені, які брали участь у розробці женевського рахунку, створили нове прогностичне правило для оцінки клінічної імовірності ТЕЛА, що базується винятково на доступних клінічних даних (табл. 1.7). Шкала переглянутого женевського рахунку ґрунтується на ретроспективному аналізі даних 965 пацієнтів, госпіталізованих із підозрою на ТЕЛА.

Інформативність цього правила була перевірена на незалежній когорті учасників (n=749) проспективного дослідження. Період спостереження становив 3 міс. Точність прогнозу виявилася подібною до ретроспективних даних первісної когорти хворих, на яких розробляли правило. Переглянутий женевський рахунок має велике клінічне значення і рекомендований для використання Європейським товариством кардіологів як перший етап діагностики ТЕЛА.

Таблиця 1.6

Женевський рахунок клінічної вірогідності ТЕЛА (Wicki J. et al., 2001)

Показник	Бали*
Вік:	
60–79 років	+1
>80 років	+2
Попередні ТЕЛА чи тромбоз глибоких вен	+2
Недавнє хірургічне втручання	+3
ЧСС >100 уд./хв	+1
$PaCO_2$ (кПа)	
<4,8	+2
4,8–5,19	+1
PaO_2 (кПа)	
<6,5	+4
6,5–7,99	+3
8,0–9,49	+2
9,5–10,99	+1
Рентгенограма органів грудної клітки:	
дископодібні ателектази легень	+1
підйом купола діафрагми	+1

*При сумі балів ⩽4 клінічна вірогідність вважається низькою (10,3% в оригінальному дослідженні), при 5–8 — проміжною (38%), при ⩾9 — високою (81%).

Таблиця 1.7

Переглянутий женевський рахунок клінічної вірогідності ТЕЛА (Le Gal G. et al., 2006)

Показник	Бали*
Вік >70 років	+1
Попередні ТЕЛА чи тромбоз глибоких вен	+3
Хірургічне втручання (під загальною анестезією) або травма (нижніх кінцівок) протягом попереднього місяця	+2
Активне злоякісне новоутворення	+2
Кровохаркання	+2
ЧСС	
75–94 уд./хв	+3
⩾94 уд./хв	+5
Однобічний біль у нижніх кінцівках	+3
Біль при пальпації по ходу глибоких вен і однобічний набряк нижньої кінцівки	+4

*При сумі 0–3 бали клінічна вірогідність ТЕЛА низька, 4–10 — проміжна, ⩾11 — висока.

Лабораторна діагностика

На сьогодні існують різні маркери тромбоутворення: тромбін-антитромбіновий комплекс, фібринопептид А, розчинні фібрин-мономірні комплекси, проте, найбільше значення має визначення D-димера у плазмі крові.

D-димер

У більшості пацієнтів із венозним тромбозом відзначають ендогенний фібриноліз, що недостатньо ефективний для відкриття судини, але викликає руйнування певної кількості фібрину з утворенням продукту розпаду перехреснозв'язаного фібрину — D-димера. Підвищення концентрації D-димера, визначеного методом імуноферментного аналізу (ELISA), >500 мкг/л свідчить про спонтанну активацію фібринолітичної системи крові у відповідь на тромбоутворення у венозній системі. Метод характеризується високою чутливістю (96–99%) і негативною передбачувальною цінністю (99,6%), проте низькою специфічністю (приблизно 50%). Це пов'язане з тим, що концентрація продуктів розпаду фібрину підвищується при багатьох станах, зокрема при сепсисі, гострому ІМ, злоякісних новоутвореннях, запаленні, після оперативних втручань, при деяких системних захворюваннях тощо. Необхідно підкреслити, що у багатьох пацієнтів після перенесеної ТЕЛА рівень D-димера у периферичній крові залишається підвищеним протягом декількох місяців, незважаючи на антикоагулянтну терапію. Тому при рецидивній ТЕЛА підвищення рівня D-димера не є маркером повторного тромбоутворення, хоча нормальні значення показника дозволяють виключити рецидив захворювання (чутливість приблизно 100%).

Таким чином, нормальний рівень D-димера у периферичній крові хворого з високою імовірністю дозволяє виключити ТЕЛА, а підвищений — потребує продовження обстеження пацієнта з використанням інструментальних методів діагностики.

Дослідження газового складу крові

При масивній ТЕЛА можуть виявляти розвиток гіпоксемії, гіпокапнії та дихального алкалозу. Проте проспективне вивчення методів діагностики ТЕЛА (дослідження PIOPED) показало, що всупереч класичній точці зору, аналіз дослідження газового складу крові не має діагностичної цінності. У ході випробування не виявлено кореляції між змінами PaO_2, $PaCO_2$ і результатами ангіопульмонографії.

Інструментальна діагностика

Електрокардіографія

Найчастіше відзначають і коригують з тяжкістю ТЕЛА зміни на ЕКГ, що *гостро виникли,* які відображають гостре перевантаження правих відділів серця і легеневу гіпертензію:

– поява зубця *Q* у III відведенні, одночасне збільшення амплітуди зубця *S* у I відведенні і негативного зубця *T* у III відведенні (синдром МакДжина — Уайта, або синдром S_I–Q_{III});

– поява негативних симетричних зубців *T* у відведеннях V_1–V_3;

– підйом сегмента *ST* у відведеннях III, aVF, aVR й V_1–V_3;

– блокада правої ніжки пучка Гіса;

– P-pulmonale;

– зміщення перехідної зони вліво до відведень V_5–V_6;

– синусова тахікардія та/чи інші порушення ритму (фібриляція/тріпотіння передсердь, екстрасистолія тощо) (рис. 1.4).

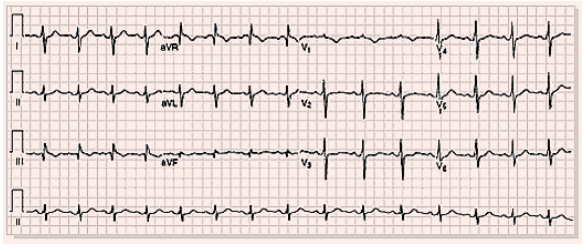


Рис. 1.4. *Синдром S_I–Q_{III}, негативний зубець T у відведеннях III і V_1, згладжений зубець T у відведенні V_2 і двофазний у V_3, неповна блокада правої ніжки пучка Гіса при ТЕЛА*

Після ефективного лікування ТЕЛА та нормалізації тиску в ЛА вираженість цих явищ швидко зменшується і вони зникають.

Ознаки гострого перевантаження ПШ частіше спостерігають при емболії стовбура та головних гілок ЛА, ніж при ураженні дольових і сегментарних гілок. Слід зазначити, що у 20–25% хворих із ТЕЛА зміни на ЕКГ взагалі можуть бути відсутніми. Крім того, всі зазначені ЕКГ-ознаки не є специфічними для ТЕЛА, оскільки можуть реєструватися при інших захворюваннях, що супроводжуються явищами гострого гемодинамічного перевантаження ПШ.

Рентгенографія органів грудної клітки

У більшості випадків ТЕЛА супроводжується появою на рентгенограмі непостійних і малоспецифічних рентгенологічних ознак. Найбільш специфічними є симптоми гострого легеневого серця: збільшення правих відділів серця, розширення верхньої порожнистої вени, вибухання легеневого конуса по лівому контуру серцевої тіні. Часта ознака — збільшення розміру центральних ЛА. Збіднення легеневого малюнка (симптом Вестермарка) — специфічна, але відносно рідкісна ознака ТЕЛА (виявляють не більш ніж в 5% випадків), що свідчить про масивну емболію ЛА. Високий і малорухомий стан купола діафрагми в ділянці ураження легені відзначають в 40% випадків, найбільш імовірно, це зумовлено рефлекторним зморщуванням легені у відповідь на емболію. У розвитку цього

синдрому можлива також участь й інших факторів: ураження діафрагмальної плеври, зменшене кровонаповнення ураженого сегмента або долі, збільшення об'єму печінки, рефлекторний вплив на діафрагмальний і поворотний нерви, зменшення легеневого об'єму в результаті появи ателектазів і запальних інфільтратів.

Дископодібні ателектази легень, зазвичай, передують розвитку інфаркту легені. Інфільтрати легеневої тканини — часто двосторонні, характерні для інфарктної пневмонії і можуть супроводжуватися плевральним випотом. Досить рідко можна виявити класичні ознаки інфаркту легені — клиноподібну тінь в легеневому полі, що звернена основою до плеври (симптом Хемптона) (рис. 1.5).Проте у зв'язку з інфільтрацією легеневої тканини навколо зони інфаркту затемнення частіше приймає округлу або неправильну форму. У деяких хворих можна виявити ознаки застою в малому колі кровообігу. Корні легень можуть бути розширені внаслідок підвищення тиску в ЛА проксимальніше місця її оклюзії.

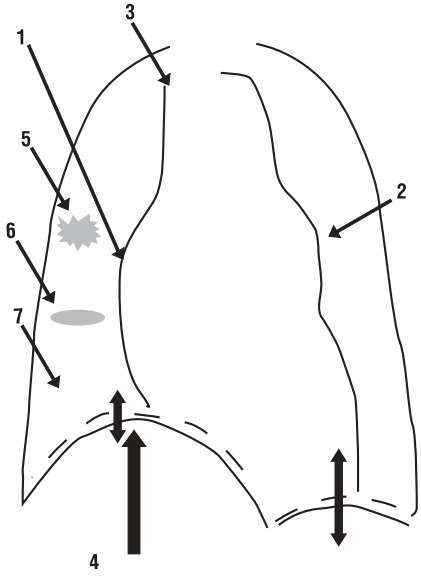


Рис. 1.5. *Рентгенографічні ознаки ТЕЛА, описані F.G. Fleichner (1965): 1 — розширення правої межі серця; 2 — вибухання легеневого конуса по лівому контуру серцевої тіні; 3 — розширення тіні верхньої порожнистої вени; 4 — високе і малорухоме стояння купола діафрагми; 5 — інфільтрати легеневої тканини; 6 — дископодібні ателектази; 7 — збіднення легеневого малюнка (симптом Вестермарка)*

Всі описані рентгенологічні ознаки лише з певним ступенем імовірності можуть бути асоційовані з виникненням ТЕЛА, причому тільки в тих випадках, коли вони поєднуються з клінічними симптомами захворювання. Слід підкреслити, що відсутність змін на рентгенограмі органів грудної клітки не виключає діагнозу ТЕЛА. Так, в дослідженні ICOPER, при аналізі рентгенограм 2322 пацієнтів із доведеною ТЕЛА, у 24% із них рентгенологічних змін не виявлено. Найбільш частими патологічними змінами на оглядовій рентгенограмі органів грудної клітки були: розширення тіні серця (27%), плевральний випіт (23%), високе стояння купола діафрагми (20%), розширення ЛА (19%), ателектази (18%) й інфільтрати легеневої тканини (17%), симптоми застою в легенях (14%). Збіднення легеневого малюнка виявлене у 8% випадків, інфаркт легені — в 5% (рис. 1.6).

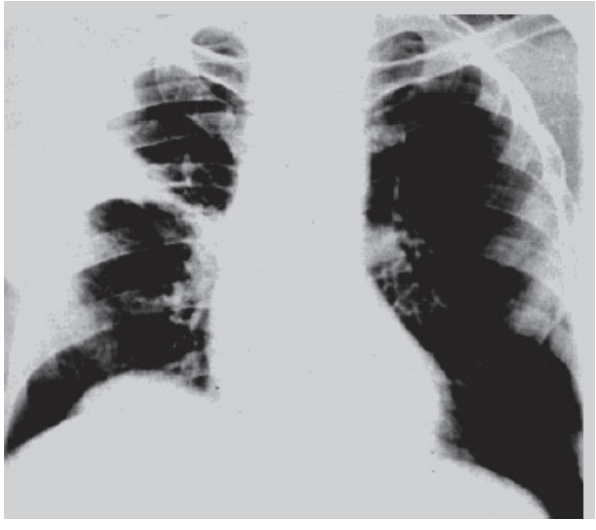


Рис. 1.6. *Рентгенограма легень у прямій проекції при інфаркті легені. Клиноподібна тінь у середній долі правої легені*

Ехокардіографія

Тривалий час катетеризація правих відділів серця була єдиним методом, що дозволяв оцінювати стан правих відділів серця, одержувати характеристики внутрішньосерцевого кровотоку, визначати тиск у правих відділах серця і ЛА. Проте інвазивність цієї методики визначає ряд обмежень і труднощів у її використанні. ЕхоКГ-дослідження дозволяє неінвазивним способом у режимі реального часу оцінити розміри і рух серцевих структур, одержати характеристики внутрішньосерцевої гемодинаміки, визначити тиск у камерах серця та ЛА, при цьому доведена хороша порівняність результатів ехоКГ з даними, отриманими при катетеризації порожнин серця.

ЕхоКГ-дослідження при ТЕЛА дозволяє також виключити ряд захворювань, які мають подібні клінічні симптоми і можуть бути причиною гострої легеневої гіпертензії: ІМ, гостра декомпенсована СН, гострий міокардит, перикардит, розшаровуюча аневризма аорти і т.д.

Основні зміни при ехоКГ-дослідженні при ТЕЛА відносяться до правих відділів серця.

ЕхоКГ-ознаками ТЕЛА є:

- гіпокінезія і дилатація ПШ (рис. 1.7);
- парадоксальний рух міжшлуночкової перегородки (рис. 1.8);
- трикуспідальна регургітація (рис. 1.9);
- відсутність/зменшення інспіраторного спадіння нижньої порожнистої вени;
- дилатація ЛА;
- ознаки легеневої гіпертензії;
- тромб у порожнині правого передсердя і шлуночка;
- можуть визначати перикардіальний випіт, шунтування крові справа наліво через відкрите овальне вікно.

Структурна перебудова серця та зміни внутрішньосерцевої гемодинаміки, що виявляють при ТЕЛА, можуть викликати порушення систолічної функції як ПШ, так і ЛШ серця. Виражене перевантаження ПШ тиском приводить до зниження серцевого викиду, що клінічно проявляється гемодинамічною нестабільністю.

Імовірність виявлення дисфункції ПШ при ехоКГ-дослідженні пов'язана зі ступенем обтурації легеневих судин. Так, її визначають більш ніж в 90% випадків при закритті емболом $>^1/_3$ загальної площі легеневих судин. Водночас дисфункція ПШ у хворих із нормальною перфузією >70% легеневих сегментів малоймовірна (<15% хворих). Особливістю дисфункції ПШ при ТЕЛА є виражене порушення скоротності вільної стінки ПШ (базальні та середні сегменти) при збереженій або незначно порушеній скоротності верхівки ПШ (ознака МакКоннелла). Ця ознака має високу специфічність щодо ТЕЛА і дозволяє проводити диференційну діагностику з первинною легеневою гіпертензією, при якій визначають рівномірне зниження скоротності ПШ серця (табл. 1.8).

Застосування допплєрівських режимів дослідження підвищило діагностичні можливості ехоКГ, що особливо інформативно щодо визначення ступеня легеневої гіпертензії. Допплєрівська реєстрація швидкості потоку в ЛА дозволяє не лише якісно, але й кількісно оцінити вираженість легеневої гіпертензії, визначити середній тиск у ЛА. Проте найбільше значення для виявлення легеневої гіпертензії має вираженість трикуспідальної регургітації. Використання струменя трикуспідальної регургітації лежить в основі неінвазивного визначення систолічного тиску в ЛА. Для розрахунку тиску необхідно до градієнта тиску на трикуспідальному клапані додати значення величини тиску в право-

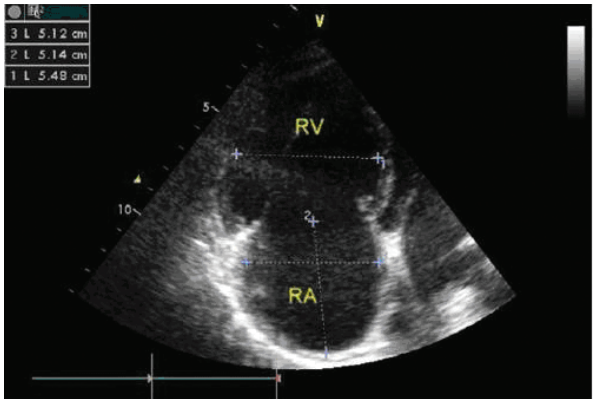


Рис. 1.7. *Розширення правих відділів серця, апікальна чотирикамерна позиція, діастола, двомірне дослідження. ПШ значно більше ЛШ і займає верхівку серця. Міжшлуночкова перегородка вибухає в бік ЛШ (ознака перевантаження об'ємом ПШ), міжпередсердна перегородка вибухає в бік лівого передсердя*

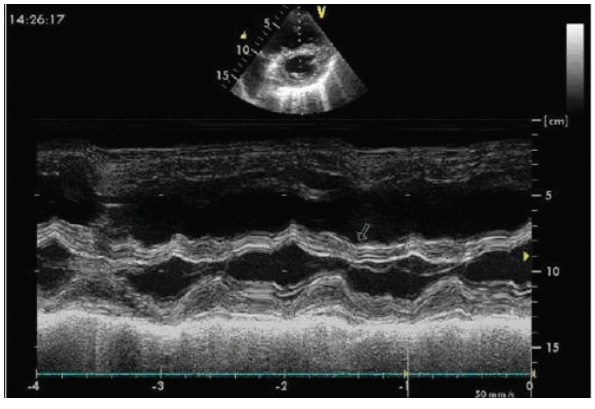


Рис. 1.8. *ПШ, парастернальна коротка вісь ЛШ, двомірне і М-модальне дослідження. Парадоксальний рух міжшлуночкової перегородки (стрілка)*

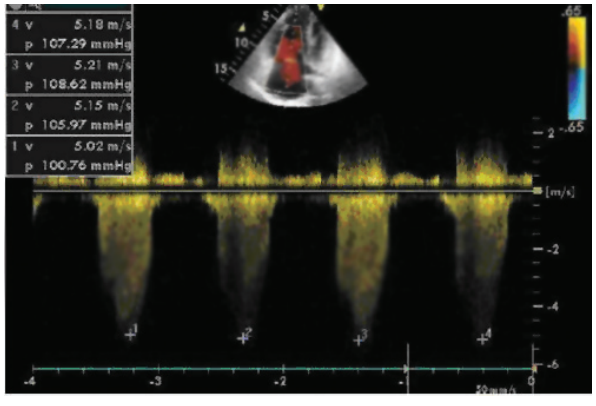


Рис. 1.9. *Трикуспідальна регургітація у хворої з легеневою гіпертензією, апікальна чотирикамерна позиція, кольорове допплєрівське дослідження. Постійно-хвильове дослідження струменя трикуспідальної регургітації*

му передсерді. Цей метод оцінки тиску в ЛА найбільш точний серед неінвазивних.

Слід відзначити, що в деяких випадках тиск у ЛА, визначений відповідно до потоку трикуспідальної регургітації, може бути недооціненим, оскільки систолічний тиск у ЛА залежить від ударного об'єму ПШ серця.

За величиною систолічного тиску в ЛА виокремлюють такі ступені легеневої гіпертензії:

- помірній гіпертензії відповідає систолічний тиск у ЛА, що становить 30–50 мм рт. ст.;
- значній гіпертензії — 50–80 мм рт. ст.;
- вираженій гіпертензії — >80 мм рт. ст.

За швидкістю струменя регургітації на стулках клапана ЛА можна розрахувати кінцево-діастолічний тиск у ЛА. Він складається із градієнта тиску між ЛА і ПШ серця наприкінці діастоли, розрахований за швидкістю струменя легеневої регургітації та діастолічного тиску у правому передсерді.

Таблиця 1.8

Діагностична значимість трьох груп ехоКГ-критеріїв для визначення ТЕЛА у хворих з попередньою серцево-легеневою патологією та без такої

Ознака	Перенавантаження ПШ	60/60	МакКоннелла
Пацієнти з попередньою серцево-легеневою патологією			
Специфічність, %	21	89	100
Чутливість, %	80	26	20
ППЗ, %	65	82	100
НПЗ, %	36	40	40
Пацієнти без попередньої серцево-легеневої патології			
Специфічність, %	78	100	100
Чутливість, %	81	25	19
ППЗ, %	90	100	100
НПЗ, %	64	37	35

Критерії перевантаження ПШ — наявність ⩾1 з чотирьох ознак: 1) тромб в правих порожнинах серця; 2) діаметр ПШ >30 мм (парастернальна позиція) чи ПШ/ЛШ >1; 3) систолічне згладження міжшлуночкової перетинки; 4) час прискорення <90 мс або градієнт тиску недостатності тристулкового клапана >30 мм рт. ст. за відсутності гіпертрофії ЛШ.

Ознака 60/60 — час прискорення на ЛА <60 мс та градієнт тиску недостатності тристулкового клапана ⩽60 мм рт ст

Ознака МакКоннела — нормо- чи гіперкінезія апікального сегмента за наявності гіпо- та акінезії інших сегментів вільної стінки ПШ (Kurzyna M. et al., 2002).

Останнім часом все більше поширення одержує проведення черезстравохідного ехоКГ-дослідження (рис. 1.10). Метою цього діагностичного методу, перш за все, є виявлення тромбу в основних гілках ЛА, а також визначення побічних ознак легеневої гіпертензії. У проведених дослідженнях показана позитивна роль черезстравохідного ехоКГ-дослідження у хворих із нез'ясованою зупинкою кровообігу чи з ознаками електромеханічної дисоціації. Це дослідження також допомагає виявити тромби-наїзники та відбирати пацієнтів для проведення тромболітичної терапії, катетерної чи хірургічної емболектомії.

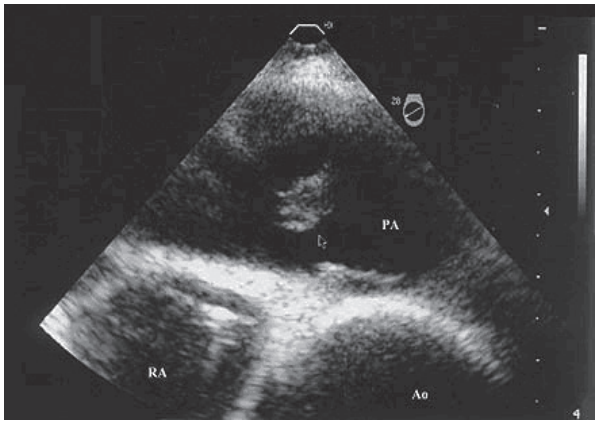


Рис. 1.10. *Черезстравохідне ехоКГ-дослідження. Тромб у стволі ЛА*

Велике значення надають також використанню ехоКГ-дослідження для стратифікації ризику, вибору оптимальної тактики лікування та контролю проведеної терапії у хворих із ТЕЛА. Виявлення дисфункції ПШ серця при ТЕЛА за даними ехоКГ у різних дослідженнях асоціювалося із 6-разовим підвищенням госпітальної смертності та 2-разовим підвищенням ризику смерті протягом 90 днів спостереження. Несприятливе прогностичне значення щодо 5-річної виживаності у хворих із ТЕЛА мало також вихідне підвищення рівня систолічного тиску в системі ЛА >50 мм рт. ст. (за даними допплєрівського ехоКГ-дослідження).

Таким чином, ехоКГ — зручний і безпечний метод дослідження, що дозволяє в найкоротший термін одержати дані про вплив емболії ЛА на функцію ПШ, а також визначити ступінь ризику розвитку ускладнень і здійснити диференційований підхід до лікування цієї категорії хворих. Успіх або невдача того чи іншого методу лікування також можуть бути оцінені за допомогою ехоКГ-дослідження. Проте ехоКГ має

цілий ряд обмежень і її роль у діагностиці та визначенні ризику хворих із ТЕЛА не слід переоцінювати (чутливість методу становить 60–70%).

Катетеризація правих відділів серця

Катетеризація ЛА дозволяє одержати найбільш точну і повну інформацію про порушення гемодинаміки у правих відділах серця. Метод дозволяє виміряти тиск у ЛА, правому передсерді, ПШ, оцінити тиск в лівому передсерді за тиском заклинювання в ЛА (ТЗЛА), визначити легеневий судинний опір, серцевий викид (методом термодилюції) і насичення змішаної венозної крові киснем.

Для катетеризації ЛА використовують катетер Свана — Ганца, який має балончик і термістор. Катетер вводять через одну із центральних вен у порожнисту вену і праве передсердя. Тут балончик роздувають і катетер проводять в ПШ, а потім у ЛА, де просувають до точки заклинювання. Положення катетера визначають за формою кривої тиску, а якщо це не вдається, то рентгенологічно (рис. 1.11).

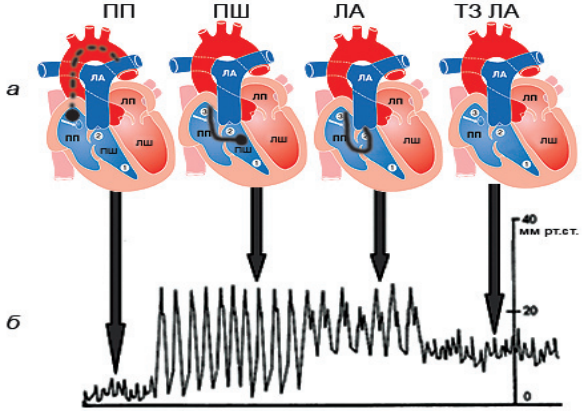


Рис. 1.11. *а — схема введення плаваючого катетера Свана — Ганца для виміру тиску в порожнині ПП, ПШ і у ЛА; б — криві тиску (Р) у ПП, ПШ, ЛА та ТЗЛА*

Катетеризація ЛА дозволяє виявити гемодинамічні порушення і визначити ступінь їх вираженості при ТЕЛА (табл. 1.9). У типових випадках виявляють підвищення тиску в правому передсерді, середнього тиску в ЛА, зниження серцевого індексу, нормальний ТЗЛА, підвищення легеневого судинного опору.

Вентиляційно-перфузійна сцинтиграфія легень

Ключову роль у діагностиці ТЕЛА має вентиляційно-перфузійна сцинтиграфія легень (ВПСЛ) — поєднання радіонуклідного дослідження регіональних порушень легеневої вентиляції (пневмосцинтиграфії) та перфузії легень (пульмоносцинтиграфії).

Таблиця 1.9

Характер гемодинамічних розладів при ТЕЛА за даними катетеризації правих відділів серця (Савельєв В.С., 1985)

Параметр гемодинаміки	Вираженість гемодинамічних розладів		
	Помірні	Виражені	Різко виражені
Тиск в аорті, мм рт. ст.	>100	>100	<100
САТ у ПШ, мм рт. ст.	<40	40–59	⩾60
Кінцево-діастолічний тиск у ПШ, мм рт. ст.	<10	10–14	⩾15
Середній тиск у ПШ, мм рт. ст.	<19	19–24	⩾25
САТ у стволі ЛА, мм рт. ст.	<25	25–34	⩾35
ДЗЛА, мм рт. ст.	6–12	6–12	6–12
Серцевий індекс, л/(хв • м^2)	⩾2,5	⩾2,5	<2,5

Найбільше значення має методика перфузійної пульмоносцинтиграфії із внутрішньовенним введенням мікросфер альбуміну, мічених ^{99m}Tc. При оклюзії гілок ЛА порушується заповнення капілярного русла радіоактивним препаратом нижче ділянки звуження (рис. 1.12). Метод перфузійної сцинтиграфії відрізняється високою чутливістю, проте недостатньо специфічний, оскільки багато патологічних процесів у легенях супроводжуються регіональним зниженням перфузії (пухлини легені, пневмонії, обструктивні захворювання легень, пневмосклероз тощо). Одночасна оцінка вентиляції легень шляхом інгаляції ізотопу інертного радіоактивного газу (зазвичай ксенону чи криптону) підвищує специфічність методу. В свою чергу, інформативність ВПСЛ значно зростає при зіставленні її результатів із даними рентгенографії.

Рис. 1.12. *Перфузійна і вентиляційна сцинтиграми при ТЕЛА*

Високоймовірний критерій ТЕЛА — сегментарна відсутність кровотоку в легенях, що не супроводжується змінами вентиляції в цьому

сегменті та змінами на оглядовій рентгенограмі грудної клітки (рис. 1.13). За відсутності суворої сегментарності та множинності перфузійних дефектів на сцинтиграмах імовірність діагнозу ТЕЛА середня. У цьому разі необхідне проведення диференційного діагнозу між пневмонією, ателектазом, пухлиною, туберкульозом та іншими захворюваннями легень. Як правило, для встановлення діагнозу необхідне проведення ангіопульмонографії. Якщо результати перфузійної сцинтиграфії легень відповідають нормі, то ймовірність ТЕЛА низька і проведення вентиляційної сцинтиграфії недоцільне.

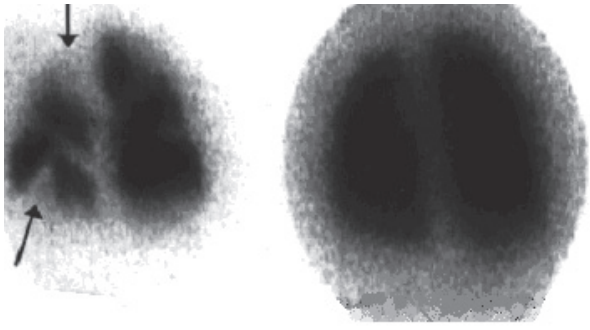


Рис. 1.13. *Перфузійна і вентиляційна сцинтиграми. Численні розсіяні сегментарні й підсегментарні (стрілки) дефекти перфузії при нормальній вентиляції*

Труднощі діагностики ТЕЛА методом ВПСЛ виникають, якщо тромбоемболія ускладнюється розвитком інфаркту легені. У таких випадках разом зі зменшенням перфузії, як правило, відбувається і локальне зниження вентиляції, а на рентгенограмі з'являються ознаки ущільнення легеневої тканини. За наявності порушень вентиляції в зоні перфузійних дефектів підтвердити чи виключити діагноз ТЕЛА важко, у зв'язку з чим необхідне проведення ангіопульмонографії.

У результаті проведення ВПСЛ можна визначити перфузійний дефіцит. Так, легкий ступінь порушення перфузії характеризується перфузійним дефіцитом до 29%, середній — 30–40%, тяжкий — 45–59%, дуже тяжкий — ⩾60%.

Зауважимо, що діагностика ТЕЛА, за даними ВПСЛ, можлива лише при зіставленні її результатів із клінічною картиною захворювання. Якщо результати аналізу даних ВПСЛ суперечать клінічним (низька клінічна ймовірність ТЕЛА і висока — за даними ВПСЛ, або висока клінічна ймовірність при нормі за даним ВПСЛ), то обов'язковим є подальше обстеження пацієнта.

У проспективному дослідженні з вивчення методів діагностики ТЕЛА (PIOPED) проведена спроба розробити сцинтиграфічні критерії ТЕЛА. У результаті їх використання при високій імовірності ТЕЛА діагноз підтверджували ангіопульмонографією у 87% випадків, при середній — у 30%, при низькій — у 14%, при нормальній сцинтиграмі — лише у 4% випадків. Згодом у дослідженні PISAPED діагностичні критерії ВПСЛ було переглянуто, що дозволило підвищити чутливість і специфічність методу в діагностиці ТЕЛА (до 92 і 87% відповідно). Проте у осіб із хронічними легеневими захворюваннями значимість ВПСЛ у діагностиці ТЕЛА істотно нижча, що зумовлено вихідними порушеннями вентиляції легень. Так, у дослідженні COPD у осіб із хронічними захворюваннями легень проведення сцинтиграфії легенів дозволило підтвердити діагноз ТЕЛА у 25% пацієнтів, а у 25% — виключити. У інших 50% хворих результати були визнані сумнівними. У цих пацієнтів необхідне проведення ангіопульмонографії.

Ангіопульмонографія

Селективна ангіопульмонографія — це рентгенологічний метод дослідження судин легень і легеневого кровотоку, при якому контрастна речовина вводиться безпосередньо в легеневе судинне русло. Метод дає можливість одержати максимальну інформацію про анатомічний і функціональний стан судин легень. Селективна ангіопульмонографія на сьогодні залишається еталонним методом діагностики ТЕЛА.

Виділяють специфічні та неспецифічні ангіографічні критерії ТЕЛА.

Специфічні ангіографічні критерії:

1. Дефект наповнення у просвіті судини — найбільш характерна ангіографічна ознака ТЕЛА.

2. Повна обструкція судини (ампутація судини, обрив її контрастування). При масивній ТЕЛА цей симптом на рівні дольових артерій відзначають у 5% випадків, частіше (у 45%) його виявляють на рівні дольових артерій, дистальніше тромбоембола, розташованого в головній ЛА.

Неспецифічні ангіографічні критерії:

1. Розширення головних ЛА.

2. Зменшення кількості контрастованих периферичних гілок (симптом мертвого чи підрізаного дерева).

3. Деформація легеневого малюнка.

4. Відсутність або затримка венозної фази контрастування.

Інформативність неспецифічних ознак не встановлена. Діагноз ТЕЛА вважається підтвердженим лише за наявності специфічних критеріїв (рис. 1.14).

Слід зазначити, що локальна відсутність контрастування дистальних розгалужень ЛА (зони відсутності васкуляризації) та формуван-

ня кукси артерії виявляють не лише при ТЕЛА, але й при інших патологічних станах (рак легені, абсцес, велика повітряна порожнина тощо). У цих випадках для встановлення правильного діагнозу необхідно враховувати дані інших методів дослідження (рентгенологічного, ВПСЛ, спіральної КТ), у зіставленні з клінічною картиною захворювання. Ангіопульмонографія дозволяє не лише підтвердити діагноз ТЕЛА та встановити її локалізацію, але також оцінити обсяг ураження судинного русла легень за допомогою ангіографічного індексу.

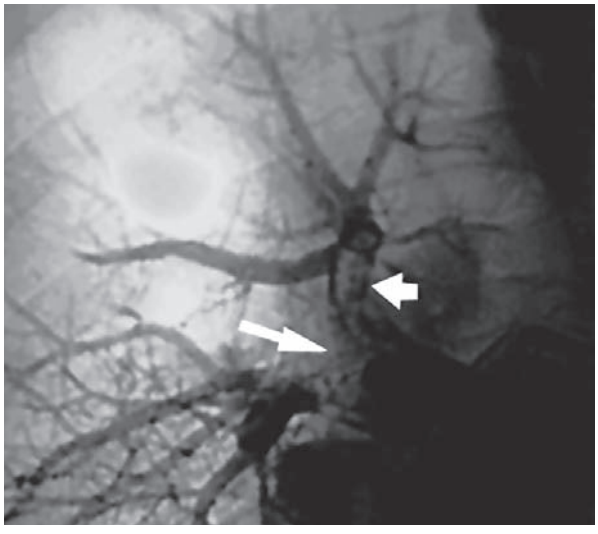


Рис. 1.14. *Ангіопульмонограма легень при тромбоемболії гілки ЛА. Стрілками показаний артеріальний дефект наповнення в ділянці локалізації ембола у правій верхній дольовій артерії та обрив наповнення у правій середній дольовій артерії*

Доцільність проведення ангіографії визначається доступністю неінвазивних методів, станом хворого та необхідністю встановлення точного діагнозу.

Проведення ангіопульмонографії показане у разі:

- невизначених даних, отриманих при сцинтиграфії легень, і відсутності ознак флеботромбозу за результатами УЗД, флебографії або плетизмографії; при підозрі на розвиток ТЕЛА, що базується на клінічних даних;
- вирішення питання про проведення тромбоемболектомії у хворих із гострим легеневим серцем та/чи кардіогенним шоком (зокрема за наявності протипоказань до тромболітичної та/чи антикоагулянтної терапії);
- рецидивної ТЕЛА (результати ВПСЛ у цих випадках можуть не відображати гостроти процесу і обсягу ураження судин легень);

Слід враховувати, що, хоча безпека ангіопульмонографії ЛА значно підвищилася за останні роки, проте при проведенні дослідження можливі серйозні ускладнення:

- алергічна реакція на контрастну речовину (можливе проведення дослідження під прикриттям кортикостероїдних і антигістамінних препаратів);
- прогресування ниркової недостатності як реакція на контрастну речовину;
- перфорація серця (у 0,3% випадків);
- порушення ритму серця;
- розвиток СН у хворих із дисфункцією ЛШ (при введенні великого об'єму контрастної речовини);
- наростання легеневої гіпертензії під час проведення процедури;
- підвищення тяжкості стану хворого (у 2–4% випадків);
- летальний кінець (<0,2%).

Чутливість ангіопульмонографії в діагностиці ТЕЛА становить близько 98%, а специфічність — 95–98%. Слід зазначити, що надійність діагностики ТЕЛА при проведенні ангіопульмонографії знижується при зменшенні калібру судин. При ТЕЛА нижче субсегментарних артерій інтерпретація одержаних результатів ускладнена. Знижується чутливість методу і у хворих із хронічними легеневими і серцево-судинними захворюваннями.

Комп'ютерна томографія (КТ)

В останні роки в діагностиці ТЕЛА все частіше використовують спіральну КТ із внутрішньовенним введенням рентгеноконтрастного препарату, що дозволяє одержувати високоякісне зображення легеневих судин і визначати точну локалізацію тромбоемболів. При зіставленні результатів спіральної КТ і ангіопульмонографії у хворих із ТЕЛА, чутливість КТ становила 100%, специфічність — 96%, а негативна передбачувальна цінність — 99%. Метод дозволяє не лише підтвердити діагноз ТЕЛА, але й отримати інформацію про альтернативні захворювання. Крім того, КТ дає цінну інформацію про розміри і функцію ПШ серця. Якщо раніше вважали, що КТ корисна лише для діагностики тромбоемболії центральних і дольових артерій, то за допомогою мультидатчиків останніх поколінь можна виявляти структури розміром від 0,5 мм, тим самим значно підвищуючи можливість виявлення тромбоемболів у сегментарних, субсегментарних і більш дрібних судинах легеневого судинного русла (рис. 1.15). КТ все ширше використовують у клінічній практиці як метод скринінгу ТЕЛА чи в комбінації з сцинтиграфією легень і ехоКГ.

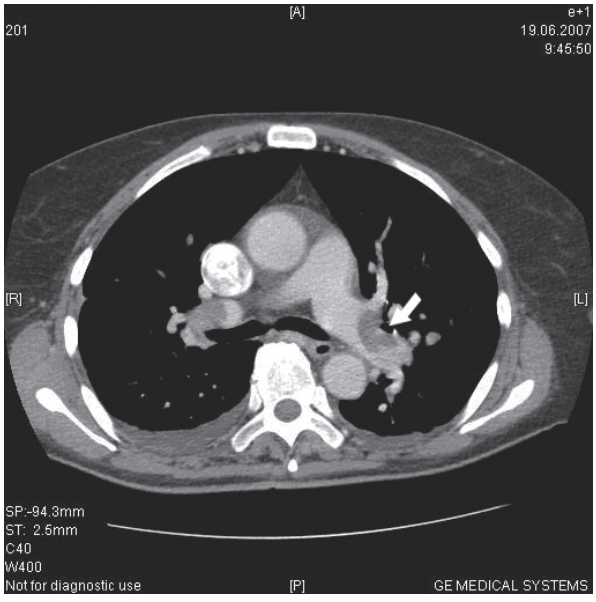


Рис. 1.15. *Спіральна КТ з контрастуванням ЛА. Тромбоз правої та лівої ЛА*

Магнітно-резонансна ангіографія (МРА)

Значення МРА легень у діагностиці ТЕЛА на сьогодні не визначене. Проте порівняно з ангіографією та КТ метод має ряд переваг: забезпечує кращу візуалізацію судин, проводиться без опромінення пацієнта і введення контрастної речовини, практично не викликає ускладнень, дозволяє оцінити розміри і функцію шлуночків серця. МРА можна використати у пацієнтів із порушеною функцією нирок, у разі непереносимості рентгеноконтрастних речовин. Крім того, можливе одночасне проведення магнітно-резонансної венографії (МРВ), що підвищує значимість методу. На сьогодні (з квітня 2006 р.) проводиться багатоцентрове дослідження PIOPED 3, метою якого є вивчення діагностичної цінності проведення МРА самостійно та у поєднанні з МРВ із метою виявлення пацієнтів із ТЕЛА.

ДІАГНОСТИКА ТРОМБОЗУ ГЛИБОКИХ ВЕН НИЖНІХ КІНЦІВОК (ТГВ)

За даними аутопсій джерелом ТЕЛА у 90% випадків є тромби в глибоких венах нижніх кінцівок. Діагностика ТГВ при підозрі на ТЕЛА має важливе значення, оскільки наявність тромбу в венах нижніх кінцівок сама по собі обґрунтовує застосування антикоагулянтної терапії і знижує необхідність у проведенні додаткових (зокрема інвазивних) досліджень.

До ранніх клінічних ознак ТГВ належать:

- спонтанний біль у ділянці стопи і гомілки, що посилюється під час ходи;
- поява болю в литкових м'язах при тильному згинанні стопи (симптом Хоманса);
- локальна болючість при пальпації по ходу вен;
- однобічний набряк гомілки, стопи і стегна, що виявляють при огляді в горизонтальному та вертикальному положенні пацієнта.

Існує шкала оцінки ймовірності наявності ТГВ (Wells P.S., 1995) на підставі основних і додаткових прогностичних ознак, зокрема клініко-анамнестичних даних та результатів об'єктивного огляду.

Прогностичні ознаки, що дозволяють визначити передтестову ймовірність наявності ТГВ

Основні прогностичні ознаки:

- рак (лікування, проведене в цей час; протягом попередніх 6 міс; паліативна терапія);
- параліч, парез, нещодавня іммобілізація нижніх кінцівок за допомогою гіпсової пов'язки;
- недавнє захворювання із дотриманням постільного режиму протягом >3 днів і/або велике оперативне втручання в попередні 4 тиж;
- локальна болючість по ходу глибоких вен;
- набряклість стегна і гомілки (слід виміряти їх окружність);
- окружність набряклої гомілки, що обмірювалась на 10 см нижче виростка великогомілкової кістки, на 3 см більша окружності нeураженої гомілки;
- виражена сімейна схильність до ТГВ (наявність ТГВ в анамнезі у ⩾2 найближчих родичів).

Додаткові прогностичні ознаки:

- недавня (<60 днів) травма набряклої кінцівки;
- набряк, при натисненні на який утворюється ямка, виявляють лише на ураженій кінцівці;
- неварикозне розширення поверхневих вен відзначають лише на ураженій кінцівці;
- перебування в стаціонарі попередні 6 міс;
- еритема.

Передтестова ймовірність наявності ТГВ

Висока (⩾80%):

- наявність ⩾3 основних ознак та відсутність альтернативного діагнозу;
- наявність ⩾2 основних ознак, ⩾2 додаткових ознак, відсутність альтернативного діагнозу.

Низька (⩽19%):

- наявність 1 основної, 1–2 додаткових ознак і альтернативного діагнозу;
- наявність 1 основної, 1 додаткової ознаки і відсутність альтернативного діагнозу;
- відсутність основних ознак, наявність 1–3 додаткових ознак і альтернативного діагнозу;
- відсутність основних ознак і альтернативного діагнозу, наявність1–2 додаткових ознак.

Помірна (20–79%):

• всі інші поєднання.

Слід зазначити, що виражені клінічні ознаки ТГВ нижніх кінцівок виявляють лише у 20% хворих із підтвердженими результатами флебографії і радіонуклідних досліджень. У 80% випадків ТГВ характеризується безсимптомним перебігом. Відсутність клінічних проявів ТГВ може бути зумовлена неоклюзивним характером тромбозу чи збереженням відтоку крові по інших венах. Тому проведення інструментальних досліджень вен нижніх кінцівок обов'язкове для всіх хворих із підозрою на ТЕЛА.

У минулому для діагностики тромбозу використовували *імпендансну плетизмографію,* проте чутливість цього методу виявилася низькою (приблизно 60%), тому на сьогодні основним методом діагностики ТГВ є *УЗД з допплерографією* вен нижніх кінцівок.

УЗД вен нижніх кінцівок

Ультразвукове дуплексне ангіосканування із кольоровим картуванням кровотоку дозволяє оцінити стан стінок і просвіту вен, наявність у них тромботичних мас, характер тромбу (оклюзивний, пристінковий, флотуючий), його дистальну і проксимальну границі, прохідність глибоких і перфорантних вен, і навіть орієнтовно оцінити давність процесу за ступенем організації тромбу та вираженістю запальної інфільтрації підшкірної клітковини (рис. 1.16, 1.17).

Ознаками тромбозу при УЗД вен нижніх кінцівок вважають неподатливість стінок вени при стисненні та підвищену ехогенність порівняно з кров'ю, що рухається. Критеріями ТГВ при *ультразвуковій допплерографії* є: відсутність або зниження швидкості кровотоку, відсутність або послаблення кровотоку при дихальних пробах, збільшення кровотоку при стисненні ноги дистальніше досліджуваного сегмента, поява ретроградного кровотоку при стисненні ноги проксимальніше досліджуваного сегмента.

УЗД дозволяє надійно діагностувати проксимальний ТГВ за наявності клінічних симптомів (специфічність 97%), але має низьку чутливість при виявленні безсимптомного тромбозу. Нормальний результат УЗД не виключає наявності ТЕЛА, оскільки ТГВ вдається виявити лише у 30–50% пацієнтів із підтвердженою ТЕЛА. Проте, з огляду на простоту, доступність і відсутність побічних ефектів, УЗД є обов'язковим методом дослідження у хворих із підозрою на ТЕЛА.

Рентгеноконтрастна флебографія

При діагностиці флеботромбозу нижніх кінцівок використовують також радіонуклідну флебографію із застосуванням макроагрегату альбуміну, міченого ^{99m}Tc, що вводять у поверхневі вени стоп. На сьогодні рентгеноконтрастна флебографія є еталоном діагностики венозного тромбозу і рідко викликає ускладнення. Її використовують при сумнівних результатах неінвазивних досліджень вен нижніх кінцівок, а також при поширенні тромбозу вище проекції пахвинної зв'язки, коли точному визначенню локалізації верхівки тромбу за допомогою ультразвукового ангіосканування перешкоджає наявність газу в кишечнику. Чутливість і специфічність методу наближаються до 100%.

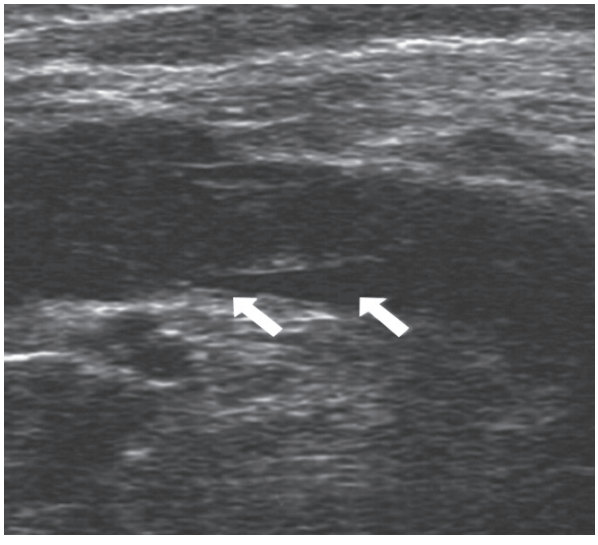


Рис. 1.16. *Флотуючий тромб у підколінній вені (ультразвукова ангіосканограма)*

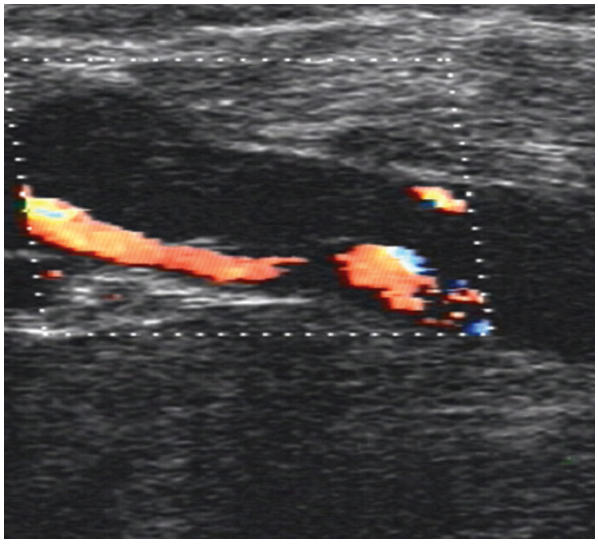


Рис. 1.17. *Флотуючий тромб у підколінній вені (ультразвукова ангіосканограма з кольоровим картуванням кровотоку)*

Альтернативними методами виявлення ТГВ можуть бути КТ нижньої кінцівки або МРТ.

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА

Виражений поліморфізм клінічних симптомів, відсутність специфічних ознак захворювання при загальнодоступних дослідженнях (ЕКГ, рентгенографія, лабораторні показники) визначають складність діагностики ТЕЛА і необхідність проведення диференційної діагностики з багатьма захворюваннями.

Захворювання, із якими доводиться диференціювати ТЕЛА:

- ІМ, нестабільна стенокардія;
- пневмонія, бронхіт, ХОХЛ у фазі загострення;
- СН;
- БА;
- перикардит;
- первинна легенева гіпертензія;
- пневмоторакс, перелом ребра;
- синдром Тітце, артралгія та міалгія.

ДІАГНОСТИЧНІ СТРАТЕГІЇ

Жоден із лабораторних та інструментальних методів, що застосовується окремо, не має досить високої чутливості та специфічності при діагностиці ТЕЛА. Тому крім клінічних проявів, які можуть свідчити про низьку, помірну чи високу ймовірність наявності ТЕЛА, у більшості випадків для підтвердження чи виключення цього діагнозу необхідно провести ряд досліджень.

Ангіопульмонографія поки залишається еталоном діагностики ТЕЛА. Проте це дорогий метод дослідження, пов'язаний із ризиком розвитку ускладнень, а його результати іноді важко інтерпретувати, особливо при ураженні дрібних гілок ЛА. Тому необхідно провести комплекс лабораторних і неінвазивних інструментальних досліджень, що дозволить зменшити кількість показань для проведення ангіографії; водночас буде досить надійним у діагностиці цього тяжкого захворювання.

У клінічній практиці необхідно визначити, яким пацієнтам які дослідження і в якій послідовності слід проводити. Від одержаних результатів залежить обсяг невідкладних лікувальних заходів і подальша тактика ведення хворих.

Сучасний алгоритм діагностики ТЕЛА базується переважно на використанні КТ. Цей алгоритм складається з послідовності дій, кожна з яких дозволяє чітко і швидко сортувати пацієнтів, уникаючи використання зайвих та високовартісних методів дослідження. Він допомагає точно і в найкоротший термін встановити діагноз та своєчасно розпочати лікування. Водночас результати останніх досліджень свідчать, що недотримання визначеного алгоритму діагностики призводить до затримки призначення антикоагулянтної терапії та підвищення ризику раптової серцевої смерті.

Стратегія діагностики ТЕЛА визначається ступенем ризику розвитку ускладнень і відрізняється у гемодинамічно стабільних і нестабільних пацієнтів (схеми 1.2 та 1.3).

У гемодинамічно нестабільних хворих з підозрою на ТЕЛА найбільш оптимальним методом для початку діагностики є ехоКГ, яка у більшості випадків дозволяє виявити непрямі ознаки легеневої гіпертензії та перенавантаження правого шлуночка, а також виключити інші причини нестабільності (гострий ІМ, розшаровуюча аневризма аорти, перикардит). ЕхоКГ може бути підставою для встановлення діагнозу ТЕЛА і початку тромболітичної терапії за відсутності інших методів діагностики чи неможливості швидкої стабілізації стану пацієнта. У всіх інших випадках необхідне проведення КТ. Ангіографія не рекомендована у зв'язку з підвищенням летальності у гемодинамічно нестабільних хворих та ризику кровотеч при проведенні тромболітичної терапії.

Діагностична стратегія у гемодинамічно стабільних пацієнтів з підозрою на ТЕЛА починається з визначення імовірності цього захворювання на підставі клінічних даних. З цією метою доцільно використовувати правило (шкалу) P.S. Wells і женевський рахунок (див. табл. 1.5 та 1.7). Такий підхід у комбінації з визначенням рівня D-димера дозволяє виключити діагноз ТЕЛА приблизно у 30% хворих. У пацієнтів із позитивним рівнем D-димера рекомендоване проведення мультидетекторної КТ, на підставі даних якої роблять висновок щодо доцільності проведення специфічної терапії. У хворих з високою клінічною ймовірністю ТЕЛА, а також у пацієнтів, госпіталізованих на момент розвитку симптоматики захворювання, КТ має бути першим кроком діагностичного алгоритму. У разі негативного результату мультидетекторної КТ діагноз ТЕЛА може бути виключений, але якщо використовується однодетекторна КТ для остаточного виключення ТЕЛА, необхідне також проведення ультразвукового сканування вен нижніх кінцівок.

Стратифікація ризику

Прояви ТЕЛА можуть варіювати від незначно вираженої задишки до шоку, проте у більшості пацієнтів середній ступінь вираженості симптомів. Швидка і точна стратифікація ризику має дуже важливе значення, оскільки пацієнтам із високим ризиком потрібна більш агресивна лікувальна тактика. Тому в обстеження хворих зі

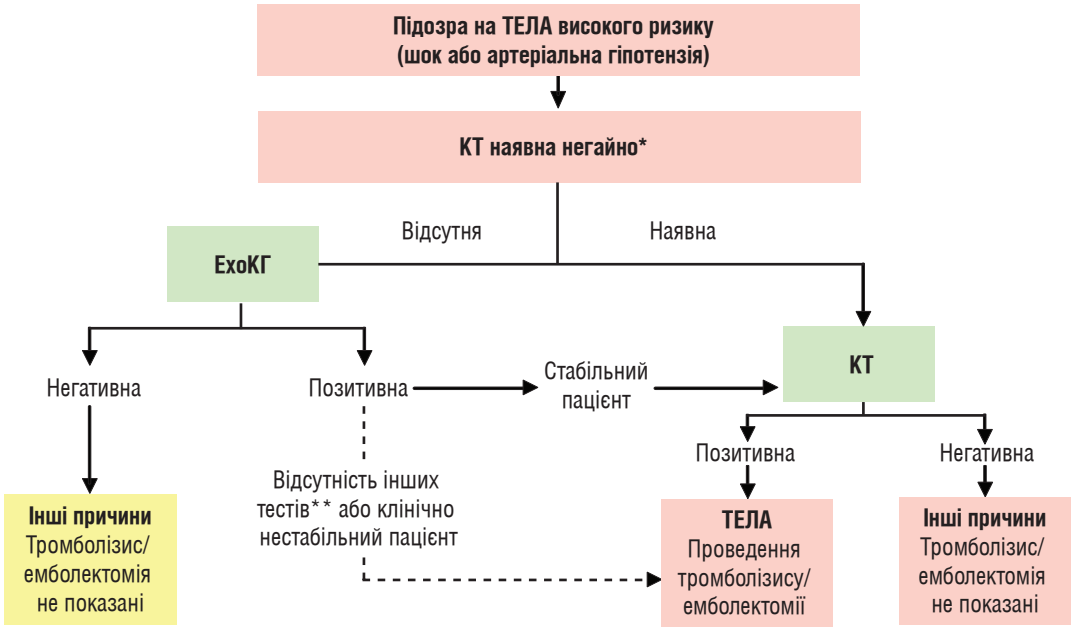


Схема 1.2. *Алгоритм діагностики та лікувальної тактики при ТЕЛА з високим ризиком розвитку ускладнень (рекомендації Європейського товариства кардіологів, 2008):*

*Можливість проведення КТ визначається як її наявністю, так і відносною стабільністю стану пацієнта для її проведення;

**трансезофагеальна ехоКГ, венозна компресійна ультрасонографія (виявлення ТГВ).

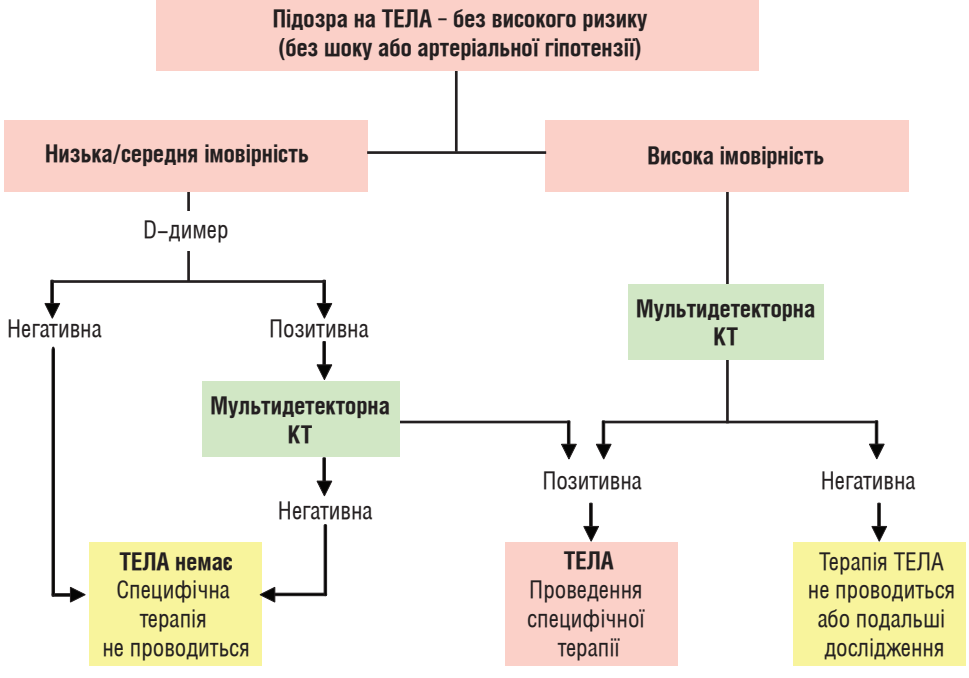


Схема 1.3. *Алгоритм діагностики та лікування гемодинамічно стабільних пацієнтів з підозрою на ТЕЛА (рекомендації Європейського товариства кардіологів, 2008)*

стабільною гемодинамікою необхідно включати оцінку ризику несприятливого результату.

Прогноз захворювання залежить від поширення емболії, вихідного стану серцево-судинної та дихальної систем, багатьох інших факторів.

Безсумнівно, що визначаючим значенням для перебігу і результату захворювання має обсяг ураження і вираженість гемодинамічних порушень. Закономірно, що у пацієнтів із масивною ТЕЛА прогноз значно гірший порівняно з немасивною. За даними реєстру ICOPER у хворих із масивною ТЕЛА 90-денна летальність становила 52,4%, а у хворих з немасивною — 14,7%. Крім того, при масивній ТЕЛА частіше відзначають тромбоз ПШ і виражену супутню патологію. Вік старше 70 років, виражена СН, злоякісні новоутворення, хронічні захворювання легень в анамнезі були незалежними предикторами несприятливого 3-місячного прогнозу як у хворих із масивною, так і немасивною ТЕЛА.

Багато клінічних ознак має велике значення для прогнозу захворювання. Виражена задишка, втрата свідомості, зниження рівня АТ, тахікардія, набрякання шийних вен, збільшення розмірів печінки є клінічними проявами систолічної дисфункції ПШ і, відповідно, свідчать про несприятливий прогноз. У хворих із вираженими проявами гемодинамічних порушень вірогідно частіше розвиваються госпітальні кровотечі, рецидив ТЕЛА. При цьому повторний епізод емболії є незалежним предиктором 90-добової смертності. Крім того, в результаті вивчення даних реєстру RIETE (3391 пацієнт з ТЕЛА без супутньої патології) встановлено, що у хворих із гемодинамічним колапсом або ізольованою задишкою (без болю плеврального характеру і кровохаркання) летальність була в 2 рази вищою, ніж у хворих з інфарктом легені і супутньою задишкою, болем у грудній клітці та кровохарканням. Більше того, тяжкість подальших рецидивів ТЕЛА у хворих із епізодом гемодинамічного колапсу чи наявністю ізольованої задишки також виявилася більш серйозною.

Традиційно для оцінки прогнозу у хворих із ТЕЛА використовують шкалу переглянутого женевського рахунку (табл. 1.10). Ця шкала визначає ризик настання смерті, повторної емболізації ЛА або клінічно значимої кровотечі у хворих із ТЕЛА. Враховують 6 показників, причому наявність супутнього злоякісного новоутворення і артеріальної гіпотензії мають найбільше значення. Ця модель розроблена для виявлення хворих із низьким ризиком.

Таблиця 1.10

Розрахункова шкала для оцінки прогнозу у хворих із ТЕЛА (Wicki S. et al., 2000)

Показник	Бали
Злоякісне новоутворення	+2
СН	+1
Попередній ТГВ	+1
Артеріальна гіпотензія	+2
Гіпоксемія	+1
ТГВ при УЗД	+1

Якщо сума не перевищує 2 балів, то імовірність розвитку ускладнень низька; при сумі 2–6 балів — помірна; >6 балів — висока.

ЕКГ у 12 відведеннях також допомагає виявити хворих із високим ризиком несприятливих подій при ТЕЛА. Так, інверсія зубця *T* у відведеннях V_2 і V_3 і псевдоінфарктний зубець *Qr* у V_1, як правило, з'являються при дисфункції та дилатації ПШ серця і є маркерами несприятливого прогнозу, включаючи летальний результат.

Дилатація і дисфункція ПШ серця, виявлені при ехоКГ, є незалежними предикторами подальших тромбоемболічних подій і смерті. Навіть у пацієнтів зі стабільною гемодинамікою (САТ ⩾90 мм рт. ст.) гіпокінезія ПШ — незалежний фактор розвитку ранньої смерті (в 2 рази підвищується ризик летального результату в 30-денний період). Цей факт має важливе клінічне значення, оскільки дозволяє виявити пацієнтів із високим ризиком (смертність 17%), що здаються гемодинамічно стабільними у зв'язку з відсутністю артеріальної гіпотензії.

Несприятливим фактором є розвиток легеневої гіпертензії. Так, систолічний тиск у ЛА >50 мм рт. ст. у гострий період ТЕЛА в 3 рази підвищує ризик персистувальної легеневої гіпертензії та дисфункції ПШ серця, легеневої гіпертензії протягом року після розвитку захворювання. У цих осіб може бути подальше погіршення захворювання із розвитком хронічної легеневої гіпертензії.

В обстеження хворих ТЕЛА з метою виявлення групи високого ризику необхідно включати визначення рівня тропоніну (Tn) і мозкового натрійуретичного пептиду (МНУП — BNP). Внаслідок ішемії міокарда ПШ у крові виявляють підвищення рівня TnI і T, які є чутливими маркерами необоротно ушкоджених кардіоміоцитів. Необхідно відзначити, що при ТЕЛА, порівняно з гострим ІМ, рівень тропонінів у периферичній крові значно нижчий і визначається протягом коротшого проміжку часу. Підвищення рівня Tn тісно корелює з вираженістю дисфункції

ПШ, підвищенням летальності, ускладнень і рецидивів ТЕЛА. Так, негативна передбачувальна цінність розвитку внутрішньогоспітальної смерті при виявленні TnT становить від 97 до 100%, при рівні показника від ⩾0,04 до 0,09 нг/мл за даними різних авторів.

Із багатьох проведених досліджень найбільш переконливими є дані K. Janata та співавторів (2003), де рівень TnT ⩾0,09 нг/мл передбачав госпітальну смерть із чутливістю 80%, специфічністю 92%, причому негативна передбачувальна цінність досягла 99%, а позитивна — 34%.

Інший важливий маркер несприятливого прогнозу — рівень МНУП (BNP) у крові. У відповідь на перерозтягнення кардіоміоцитів ПШ серця внаслідок його перевантаження і дилатації вже через кілька годин в міокарді ПШ починає вироблятись прогормон BNP (проBNP), що індукує появу біологічно активного BNP і кінцевої частини проBNP (NT-проBNP). Підвищення у крові рівня цих біомаркерів є предиктором дисфункції ПШ серця, розвитку правошлуночкової недостатності та підвищення смертності. Так, рівень BNP <50 пкг/мл, визначений у периферичній крові хворого, свідчить про низький ризик розвитку СН у хворих із ТЕЛА (негативна передбачувальна цінність — близько 100%), тоді як рівень ⩾90 пкг/мл — про високий ризик. Рівень тропоніну та МНУП слід визначати через 6–12 год з моменту розвитку захворювання. Результати використовують в основному для розмежування груп низького та середнього ризику серед гемодинамічно стабільних пацієнтів. Хворі з нормальним рівнем біомаркерів Tn і BNP належать до групи низького ризику за госпітальною смертністю (негативна передбачувальна цінність — 97–100%). Підвищені рівні Tn і BNP — незалежні маркери несприятливого госпітального і віддаленого прогнозу. Цим пацієнтам обов'язково слід проводити ехоКГ. При виявленні дисфункції ПШ таких хворих відносять до групи високого ризику розвитку госпітальної смерті. Їм необхідне проведення більш агресивної терапії.

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ТЕЛА

Терапію хворих із ТЕЛА слід проводити відповідно до клінічного статусу пацієнта, обсягу емболізації, наявністю супутньої серцево-легеневої патології, рівнем маркерів некрозу міокарда (тропонін), а також зі ступенем дисфункції правих відділів серця, що оцінюють на підставі фізикального обстеження, ЕКГ і ехоКГ. Пацієнтам із високим ризиком розвитку несприятливих подій необхідно проводити тромболітичну терапію чи емболектомію для відновлення прохідності магістральних ЛА на фоні введення гепарину для профілактики повторної емболізації. Водночас пацієнти з низьким ризиком мають необхідність лише у проведенні адекватної антикоагулянтної терапії. Черезшкірні катетерні втручання (інтервенційні процедури) можуть стати альтернативою хірургічній емболектомії у пацієнтів із високим ризиком розвитку ускладнень або у хворих із протипоказаннями для проведення тромболітичної терапії.

Тромболітична терапія

Тромболітична терапія дозволяє врятувати життя хворим із кардіогенним шоком на фоні ТЕЛА. Фізичне розчинення тромбу, що закриває просвіт магістральної ЛА, приводить до запобігання швидкопрогресуючого розвитку правошлуночкової недостатності та зменшення вивільнення серотоніну та інших нейрогуморальних факторів, що сприяють посиленню легеневої гіпертензії. У хворих із легеневою гіпертензією та низьким серцевим викидом на фоні ТЕЛА проведення тромболітичної терапії супроводжується зниженням середнього тиску в ЛА на 30% і підвищенням серцевого індексу на 15% вже через 2 год від її початку. Через 72 год підвищення серцевого індексу досягає вже 80%, а зниження середнього тиску в ЛА — 40%. Відзначено також значне зменшення кінцево-діастолічного розміру ПШ через 3 год від початку тромболітичної терапії. Водночас застосування лише гепарину не зумовлює зміни вищезазначених параметрів. Системна тромболітична терапія також сприяє розчиненню тромбів у малому тазу та/чи глибоких венах нижніх кінцівок, які можуть бути джерелом рецидивування ТЕЛА.

Ідеальний лікарський засіб, насамперед, має забезпечувати максимальну клінічну ефективність при мінімальному ризику побічних ефектів. Ідеальний фібринолітичний препарат для застосування у хворих із ТЕЛА повинен мати чіткі певні показання для застосування, відрізнятися швидкістю розвитку терапевтичного ефекту у поєднанні з низькою частотою побічних реакцій, серед яких найбільш значимими є кровотечі, а також впливати на подальший прогноз захворювання. Крім того, важливо, щоб препарат був зручним і простим у застосуванні, в тому числі при підборі режиму дозування, а також забезпечував розумне співвідношення ефективність/вартість. Такого фібринолітичного агента в нашому арсеналі на сьогодні немає. У клінічних дослідженнях проведено тестування декількох фібринолітичних препаратів (альтеплаза, стрептокіназа, урокіназа) для лікування хворих із ТЕЛА. Незважаючи на деякі відмінності між різними препаратами і режи-

мами їх введення щодо впливу на показники центральної гемодинаміки в ранні строки, не встановлено достовірних розходжень між окремими режимами за впливом на смертність (табл. 1.11).

Таблиця 1.11

Рекомендовані режими тромболітичної терапії при ТЕЛА

Діюча речовина	Звичайна схема	Прискорена схема
Стрептокіназа	250 тис. МО за 30 хв, потім 100 тис. МО/год протягом 12–24 год	1,5 млн МО протягом 2 год
Урокіназа	4400 МО/кг за 10 хв, потім 4400 МО/кг/год протягом 12–24 год	3 млн МО протягом 2 год
Альтеплаза	100 мг протягом 2 год	0,6 мг/кг протягом 15 хв (макс. доза — 50 мг)

За даними останніх досліджень, введення альтеплази (100 мг протягом 2 год) дозволяє швидше досягти тромболітичного і гемодинамічного ефекту, ніж введення урокінази (4400 МО/кг/год протягом 12–24 год), стрептокінази (1,5 млн МО протягом 2 год) або альтеплази (0,6 мг/кг маси тіла протягом 15 хв). При цьому розходження між режимами достовірні лише протягом 1-ї години після початку терапії.

На відміну від ІМ, терапевтичне вікно для ефективного проведення тромболітичної терапії у хворих із ТЕЛА набагато ширше і становить до 14 днів від розвитку симптомів захворювання. Така ефективність, імовірно, зумовлена існуванням колатерального бронхіального кровообігу. Таким чином, хворих із підозрою на ТЕЛА варто розглядати як потенційних кандидатів для проведення тромболітичної терапії при розвитку нових симптомів захворювання протягом 2 тиж, що передували госпіталізації.

Проведено декілька рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, у яких оцінювали ефективність і безпеку тромболітичної терапії на фоні застосування гепарину порівняно із введенням гепарину в режимі монотерапії у хворих із гострою ТЕЛА. Метааналіз 9 із них (сумарно включений 461 хворий) не виявив достовірного зниження смертності (рис. 1.18) або повторної емболізації ЛА при застосуванні фібринолітичних засобів. Проте зниження частоти розвитку кожної з несприятливих подій практично на 40% при застосуванні тромболітичної терапії припускає необхідність включення більшої кількості хворих для досягнення статистично достовірних відмінностей. Хоча показання до проведення тромболітичної терапії при ТЕЛА досі чітко не визначені, пацієнти з масивною ТЕЛА (гемодинамічна нестабільність і дисфункція ПШ) теоретично повинні мати максимальну перевагу від її проведення.

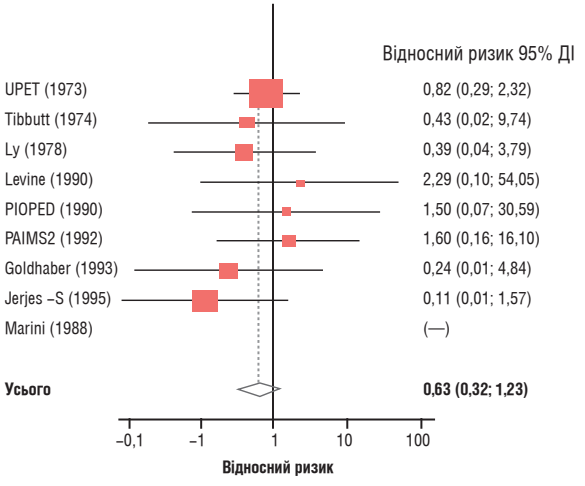


Рис. 1.18. *Відносний ризик смерті при проведенні тромболітичної терапії порівняно з гепарином (за даними метааналізу G. Thabut і співавторів, 2002)*

Невелике дослідження, в яке було включено 8 хворих із масивною ТЕЛА та шоком, на сьогодні єдине, у якому продемонстровано достовірне зниження смертності внаслідок застосування фібринолітичних препаратів при цій патології. Це дослідження було припинене з етичних міркувань після того, як 4 хворих, яким проводили тромболітичну терапію (стрептокіназа в дозі 1,5 млн МО внутрішньовенно протягом 1 год на фоні антикоагулянтної терапії гепарином), залишилися живі, а 4 пацієнти, які одержували лише гепарин, померли. У 2004 р. опублікований аналіз 5 досліджень, що включали хворих із масивною ТЕЛА. Застосування тромболітичної терапії у цієї категорії пацієнтів супроводжувалося зниженням ризику смерті або розвитку повторної емболізації на 55% (табл. 1.12).

У 1997 р. S. Konstantinides і співавтори при аналізі даних неконтрольованого обсерваційного дослідження встановили зниження смертності при застосуванні тромболітичних препаратів у групі гемодинамічно стабільних хворих із ТЕЛА та перевантаженням ПШ (субмасивна ТЕЛА). У більш пізньому контрольованому дослідженні ці дані не підтвердилися, проте відзначене зменшення потреби у проведенні ургентних інвазивних втручань у цієї категорії хворих після тром-

болітичної терапії. За даними українських авторів (Полівінок І.В. та співавт., 2002), проведення тромболітичної терапії стрептокіназою (в дозі 1,5 млн МО протягом 60–90 хв) дозволяло вірогідно знизити смертність хворих із субмасивною ТЕЛА (на 21,3%). Проте підвищення частоти великих кровотеч ставить під сумнів переваги фібринолітичної терапії у цих хворих.

Наприкінці 2007 р. розпочалося проспективне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване багатоцентрове дослідження PEITHO (Pulmonary Embolism International Thrombolysis Study), в якому досліджується ефективність терапії тенектеплазою у пацієнтів із субмасивною ТЕЛА. Тенектеплаза — відносно новий тромболітичний препарат — має ряд істотних переваг перед своїми попередниками, що полягають у більшій фібриноспецифічності, резистентності до інактивації, а також можливості внутрішньовенного болюсного введення (5–10 с) і дозуванні залежно від маси тіла пацієнта. Результати цього дослідження дозволять вирішити питання доцільності тромболітичної терапії у нормотензивних хворих з доведеною ТЕЛА.

Застосування тромболітичних засобів у хворих зі стабільною гемодинамікою без ознак перевантаження ПШ серця не приводить до поліпшення клінічного перебігу захворювання і тому вважається необгрунтованим. За даними окремих досліджень і проведених метааналізів, застосування тромболітичних препаратів призводить до збільшення кількості великих кровотеч (внутрішньочерепні, ретроперитонеальні чи зовнішні кровотечі, що потребували переливання крові) приблизно у 2 рази (рис. 1.19). Ризик розвитку кровотеч після фібрнолізу для хворих, після проведення ангіографії становить близько 14%. При цьому у приблизно 40% загальної їх кількості відзначають кровотечі з місця пункції, а внутрішньочерепні крововиливи становлять 1,9% загальної кількості геморагічних ускладнень. Імовірність розвитку геморагій у осіб із неінвазивною діагностикою ТЕЛА вивчена недостатньо, хоча у двох проведених дослідженнях великих кровотеч у цих хворих не відзначено. Таким чином, у кожного пацієнта перед проведенням тромболітичної терапії слід оцінити ступінь ризику розвитку геморагічних ускладнень. Це також зумовлено тим, що більшість хворих із ТЕЛА мають цілий ряд супутніх захворювань.

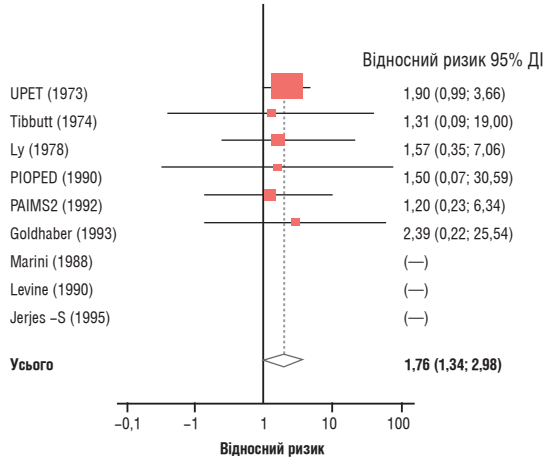


Рис. 1.19. *Відносний ризик великих кровотеч при проведенні тромболітичної терапії порівняно з гепарином (за даними метааналізу G. Thabut і співавторів, 2002)*

Загалом ймовірність кровотечі у хворих із масивною ТЕЛА висока, незалежно від того, чи проводиться лише антикоагулянтна терапія, а чи спільно антикоагулянтна і тромболітична терапія. Імовірність кровотеч підвищується з віком хворого. Так, середній вік хворих, у яких відзначали розвиток великої кровотечі після проведення тромболітичної терапії, становить 63 роки, тоді як середній вік хворих без геморагічних ускладнень — 56 років (p=0,005). Встановлено, що кожен наступний рік життя підвищує імовірність кровотечі приблизно на 4%. Підвищення ІМТ (>30 кг/м^2) або недостатня (<70 кг) маса

Таблиця 1.12

Частота смерті/рецидиву ТЕЛА у хворих, які одержували тромболітичну терапію чи гепарин за результатами контрольованих рандомізованих досліджень

Дослідження	Смерть/рецидив ТЕЛА		Відношення ризиків	95% ДІ
	Тромболізис	Гепарин		
UPET (1973)	10/82	14/78	0,63	0,26–1,53
Тиббут і співавт. (1974)	0/13	1/17	0,41	0,02–0,83
Лі та співавт. (1978)	1/14	2/11	0,35	0,03–4,42
Доттер і співавт. (1979)	1/15	3/16	0,31	0,03–3,36
Джерджес — Санчес і співавт. (1995)	0/4	4/4	0,01	0,00–0,77
Усього	**12/128**	**24/126**	**0,45**	**0,22–0,92**

тіла, жіноча стать, АГ і проведення ангіографії також є незалежними факторами ризику розвитку геморагії. Абсолютні й відносні протипоказання до проведення тромболітичної терапії у хворих із ТЕЛА наведені в табл. 1.13.

Таблиця 1.13

Протипоказання до проведення тромболітичної терапії у хворих із ТЕЛА

Абсолютні протипоказання
Активна внутрішньочерепна кровотеча
Внутрішньочерепний крововилив
Відносні протипоказання
Значне хірургічне втручання, розродження, органна біопсія чи пункція судини, яку неможливо притиснути, протягом найближчих 10 днів
Геморагічний інсульт, перенесений у попередні 2 міс
Перенесена в попередні 10 днів шлунково-кишкова кровотеча
Травма, перенесена в попередні15 днів
Нейро- чи офтальмологічне хірургічне втручання протягом найближчого місяця
Неконтрольована АГ (САТ >180 мм рт. ст.; ДАТ >110 мм рт. ст.)
Проведення серцево-легеневої реанімації
Кількість тромбоцитів <100 000/мм^3, протромбіновий час <50%
Період вагітності
Бактеріальний ендокардит
Діабетична геморагічна ретинопатія

Досі жоден із тромболітичних препаратів не продемонстрував переваг перед іншими щодо ефективності лікування хворих із ТЕЛА. Проте ризик прогресування артеріальної гіпотензії при застосуванні стрептокінази у хворих із масивною ТЕЛА робить призначення альтеплази і урокінази більш оптимальним. При застосуванні урокінази (4400 МО/кг/год протягом 12–24 год) ризик розвитку великих кровотеч становить приблизно 28%, при введенні альтеплази в дозі 100 мг протягом 2 год — 21–24%, а в дозі 0,6 мг/кг маси тіла протягом 15 хв — 11%. Введення альтеплази (100 мг протягом 2 год) дозволяє швидше досягти тромболітичного і гемодинамічного ефекту, ніж проведення інших режимів тромболітичної терапії. У зв'язку з цим єдиним фібринолітичним режимом, схваленим Управлінням щодо контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (FDA) для застосування у хворих із масивною ТЕЛА, є введення альтеплази (тканинний активатор плазміногена) в дозі 100 мг протягом 2 год. Відповідно до існуючих рекомендацій перед введенням альтеплази інфузію гепарину необхідно припинити. Після закінчення тромболітичної терапії визначають АЧТЧ. При його значенні <80 с відновлюється інфузія гепарину без попереднього болюсного введення, а при значенні АЧТЧ >80 с — антикоагулянтна терапія не проводиться. При цьому АЧТЧ повторно визначають через 4 год. У переважній більшості випадків повторний аналіз дозволяє відновити терапію гепарином (АЧТЧ <80 с).

Таким чином:

- Терапевтичне «вікно» для проведення тромболітичної терапії у хворих із ТЕЛА становить до 14 днів від розвитку симптомів
- Тромболітична терапія показана всім хворим із масивною ТЕЛА
- Більшість протипоказань для проведення тромболітичної терапії при масивній ТЕЛА — відносні
- З урахуванням ефективності та безпеки кращим режимом тромболітичної терапії при ТЕЛА є системне введення 100 мг альтеплази протягом 2 год
- Ефективність тромболітичних препаратів у хворих із субмасивною ТЕЛА (гіпокінезія ПШ) не доведена, проте у зв'язку із клінічною доцільністю терапія може проводитися на розсуд лікаря
- Тромболітична терапія не показана гемодинамічно стабільним хворим без ознак перевантаження/дисфункції ПШ.

Хірургічна емболектомія

Незважаючи на відсутність великих рандомізованих клінічних досліджень, які продемонстрували б зниження летальності при проведенні тромболітичної терапії у хворих із ТЕЛА, згідно з існуючими рекомендаціями ця методика проведення реперфузії залишається кращою. Водночас за даними ряду міжнародних реєстрів у реальній клінічній практиці кількість хворих із протипоказаннями для проведення фібринолітичної терапії більша і частота її ускладнень істотно вища, ніж у ретельно контрольованих клінічних дослідженнях. Так, за даними реєстру MAPPET (Management Strategies and Prognosis in Patients with Pulmonary Embolism), у 40% хворих із ТЕЛА, яким проводили фібринолітичну терапію, було хоч одне відносне протипоказання. При цьому в близько $^1/_3$ пацієнтів із масивною ТЕЛА — абсолютні протипоказання для фібринолітичної терапії. У реєстрі ICOPER із 304 хворих, яким проводили тромболітичну терапію, у 66 (21,7%) відзначали великі, а у 9 (3%) — внутрішньочерепні кровотечі. Такі невтішні дані привели до пошуку нових методів лікування ТЕЛА і відродження методів хірургічної корекції.

Висока частота періопераційних ускладнень і висока смертність хворих при проведенні хірур-

гічної емболектомії протягом ряду років обмежували використання цього методу лікування. Проте вдосконалення техніки оперативного втручання і методів анестезіологічної підтримки дозволило дещо поліпшити результати хірургічного лікування. На сьогодні хірургічна емболектомія — метод лікування хворих із масивною ТЕЛА, пацієнтів із протипоказаннями до проведення тромболітичної терапії, а також у разі неефективності останньої. Наявність тромбу в правих відділах серця чи незакриття овального отвору в міжпередсердній перегородці — додаткові критерії на користь хірургічного втручання. Результати оперативного лікування значно кращі при можливості його проведення до розвитку стійкого зниження АТ і/чи кардіогенного шоку.

На сьогодні використовують кілька методик емболектомії з ЛА. Емболектомія в умовах тимчасової оклюзії порожнистих вен не потребує складного технічного забезпечення, і у разі екстреної необхідності її може успішно виконати досвідчений хірург загального профілю. Одним із найнебезпечніших етапів подібного втручання є вступний наркоз, коли може виникнути брадикардія, гіпотензія й асистолія. Посилення гемодинамічних розладів пов'язане з тим, що різко дилатовані праві відділи серця надзвичайно чутливі до значних коливань внутрішньоплеврального тиску, які виникають під час штучної вентиляції легень. Всі маніпуляції щодо видалення емболів після пережимання порожнистих вен мають тривати не довше 3 хв, оскільки цей інтервал критичний для хворих, операцію яким проводять в умовах тяжкої вихідної гіпоксії. На жаль, подібна операція супроводжується дуже високою смертністю.

Проводиться також емболектомія в умовах штучного кровообігу з використанням черезстернального доступу. Допоміжну веноартеріальну перфузію проводять на першому етапі оперативного втручання (до вступного наркозу) шляхом канюлювання стегнових судин. Штучний кровообіг дозволяє значною мірою зробити більш безпечним проведення емболектомії у хворих із дуже тяжкими гемодинамічними розладами. І все ж смертність після подібних втручань досягає 20–50%.

Проведення оперативного втручання на працюючому серці без пережаття аорти з екстракцією лише видимого тромбу з основних гілок ЛА дозволило знизити смертність до 11%.

За відносними показаннями при однобічному ураженні можливе проведення хірургічної дезобструкції судинного русла з бічного торакотомного доступу в умовах пережаття відповідної ЛА.

Черезшкірна емболектомія, катетерна фрагметація і тромбектомія

У хворих із ТЕЛА найчастіше виявляють цілий ряд супутніх захворювань, які не дозволяють провести їм тромболітичну терапію чи хірургічне видалення тромбу. Доступність цілодобової хірургічної допомоги цим хворим в Україні, як і у світі в цілому, також обмежена. Єдиним альтернативним методом лікування у цьому разі є черезшкірна катетерна тромбектомія.

Ідеальний катетер для проведення черезшкірної тромбектомії при ТЕЛА характеризується такими властивостями:

1) висока маневреність, що дозволяє здійснити його швидкий пасаж по правих відділах серця з подальшою установкою в магістральні ЛА;

2) висока ефективність у видаленні обтурувального тромбу з магістральних ЛА, що дозволяє швидко поліпшити гемодинаміку, усунути недостатність ПШ і кардіогенний шок;

3) висока безпека, що полягає у відсутності ушкоджувальної дії на структури серця чи ЛА.

На сьогодні розроблено цілий ряд різних катетерів для лікування ТЕЛА. Деякі призначені для витягування, інші — для фрагментації, ще інші — для аспірації тромбу.

Більшість доступних на сьогодні катетерів не усувають тромб повністю, а розбивають його на фрагменти, які мігрують у більш дрібні розгалуження ЛА (рис. 1.20). Поперечний зріз периферичних судин малого кола кровообігу приблизно у 2 рази більший, ніж магістральних ЛА. Таким чином, перерозподіл великого центрального тромбу по дистальних судинах може швидко поліпшити гемодинаміку з істотним збільшенням загального легеневого кровотоку та поліпшенням функції ПШ.

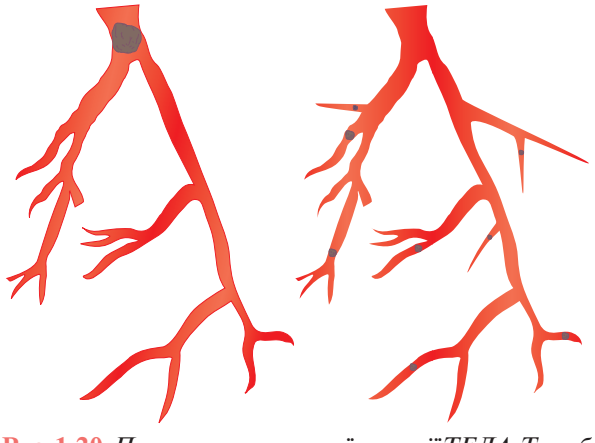


Рис. 1.20. *Принцип катетерної терапії ТЕЛА. Тромб не усувається повністю, а розбивається на фрагменти, які мігрують у більш дрібні розгалуження ЛА*

Успіх тромболітичної терапії, механічної тромбектомії чи катетерної фрагментації тромбу тим вищий, чим більш свіжим і пухким є тромб, що викликав оклюзію. Тромбектомію можна застосовувати у пацієнтів із давністю тромбу до 3 тиж.

На підставі анамнезу захворювання та даних ангіографії виокремлюють три групи хворих із різною ефективністю катетеризаційних втручань:

Тип 1 — пацієнти із «свіжим» тромбом, що призвів до недавньої емболізації ЛА — хороший результат втручання з відновленням периферичного легеневого кровотоку та оксигенації крові.

Тип 2 — пацієнти зі старим організованим тромбом, що призвів до недавньої емболізації ЛА — нижча ефективність тромбектомії, але незважаючи на високу ймовірність наявності резидуальних тромбів, шанси на поліпшення легеневого кровотоку хороші.

Тип 3 — пацієнти з ТЕЛА в анамнезі та повторному погіршенні самопочуття у зв'язку з рецидивною емболізацією — поганий результат механічної тромбектомії.

Першим катетером, розробленим для лікування масивної ТЕЛА, який використовують у клініці вже протягом 3 десятиліть, є катетер Greenfield. Пристрій призначений для видалення неорганізованих «свіжих» тромбів ручним способом за допомогою великого шприца. У більшості випадків процедура проводиться шляхом багаторазового повторного витягування частин тромбу для відновлення адекватного кровотоку в ЛА. Ефективність тромбектомії за допомогою цього катетера становить 76% за даними його винахідника і значно нижча за даними інших авторів.

Інші механічні чи реолітичні пристрої для тромбектомії в дольових і сегментарних гілках ЛА вивчали в невеликих клінічних дослідженнях.

Високоефективним пристроєм для механічної катетерної тромбектомії при масивній ТЕЛА є пристрій Aspirex. Основною частиною катетера є захищений змійовик, що обертається з великою швидкістю, через L-подібний отвір у наконечнику якого відбувається аспірація, мацерація та видалення тромбу (рис. 1.21).

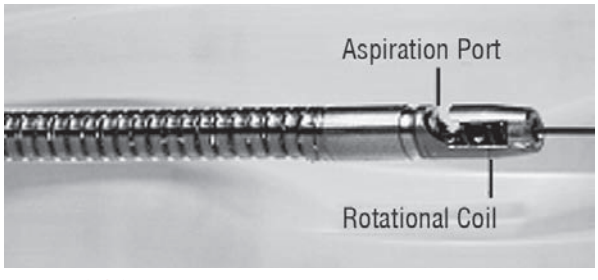


Рис. 1.21. *Пристрій Aspirex для катетерної тромбектомії при масивній ТЕЛА*

На сьогодні використовують також фрагментацію тромбу без емболектомії шляхом балонної ангіопластики чи з використанням ротаційного катетера. Механічна фрагментація тромбу за допомогою балонної ангіопластики, проведена одночасно з фармакологічним тромболізисом (введення урокінази в дозі 80–100 тис. МО/год протягом 8–24 год) у хворих із масивною ТЕЛА, виявилася досить ефективною. В окремих випадках застосовують також стентування ЛА.

У деяких випадках катетери використовують для спрямованого введення фібринолітичного препарату, що дозволяє прискорити лізис тромбу і швидше відновити легеневий кровоток. Дані останніх років свідчать, що системна інфузія тромболітичних препаратів іноді не призводить до необхідного ефекту у зв'язку з недостатнім контактом лікарського засобу із тромбом у гілці ЛА, що піддалася оклюзії (рис. 1.22). Тромболітичну терапію у разі катетеризації проводять шляхом внутрішньовенного болюсного введення препарату з подальшою його інфузією протягом 12–24 год на фоні системної антикоагулянтної терапії.

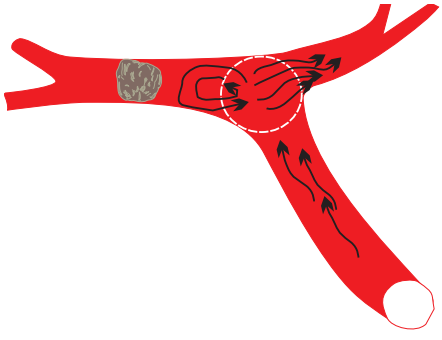


Рис. 1.22. *Схематичне зображення кровообігу в ЛА при ТЕЛА*

Режими катетерної тромболітичної терапії:

- урокіназа: внутрішньовенна інфузія зі швидкістю 250 тис. МО/год одночасно з 2000 МО гепарину протягом 2 год з подальшим введенням урокінази зі швидкістю 100 тис. МО/год протягом 12–24 год;
- альтеплаза:

1) болюсне внутрішньовенне введення в дозі 10 мг із подальшою інфузією в дозі 40 мг протягом 2 год;

2) внутрішньовенна інфузія в дозі 100 мг протягом 7 год;

3) болюсне внутрішньовенне введення в дозі 20 мг з катетерною фрагментацією тромбу і подальшою інфузією в дозі 80 мг протягом 2 год.

При проведенні катетерних процедур, зокрема катетерної тромбектомії, можливий розвиток ряду ускладнень, які включають перфорацію чи

дисекцію центральних судин і стінок серця, гемотампонаду, легеневу кровотечу і емболізацію судин великого кола кровообігу. Можливий також розвиток порушень ритму і блокад серця, втрати крові, контраст-індукованої нефропатії, анафілактичних реакцій та цілого ряду ускладнень у місці пункції судини (гематома, фістула, псевдоаневризма тощо). Для зниження ризику перфорації чи диссекції тромбектомію необхідно проводити лише в основних і дольових ЛА і не застосовувати цю методику в сегментарних артеріях. Процедуру слід припиняти при досягненні адекватного гемодинамічного ефекту незалежно від результатів ангіографії.

Антикоагулянтна терапія

Антикоагулянтна терапія — основний метод лікування хворих із ТЕЛА вже >40 років, з часу опублікування результатів дослідження Barrit і Jordan (1960). *Нефракціонований гепарин* зв'язується з антитромбіном III і підвищує активність останнього, що запобігає тромбоутворенню та сприяє розчиненню тромбів, що вже сформувалися, шляхом активації ендогенних фібринолітичних механізмів. Таким чином, гепаринотерапія в основному спрямована на джерело тромбоемболії, а не на тромб-ембол у ЛА, а основною її метою є профілактика повторних тромбозів та емболізації. Актуальність такої профілактики пояснюється тим, що за відсутності антикоагулянтної терапії у хворих, які перенесли епізод ТЕЛА, ймовірність повторної емболії з летальним результатом коливається від 18 до 30%.

Гепарин необхідно призначати всім хворим з підозрою на ТЕЛА (за відсутності протипоказань) ще на етапі діагностики. Після підтвердження діагнозу більшість протипоказань для гепаринотерапії, таких як активна кровотеча, вроджені чи набуті порушення гемостазу, неконтрольована АГ чи недавно перенесене хірургічне втручання слід розглядати як відносні. Починати антикоагулянтну терапію при ТЕЛА із самостійного призначення пероральних антикоагулянтів без попереднього введення гепарину менш ефективно, а в деяких випадках це може призвести до погіршення клінічного стану хворого (початковий тромбогенний ефект непрямих антикоагулянтів).

У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів міститься нижченаведена схема введення нефракціонованого гепарину при ТЕЛА. Спочатку внутрішньовенно струйно (болюсно) вводять 5–10 тис. МО гепарину. Потім починають внутрішньовенне краплинне введення препарату. Початкова швидкість інфузії залежить від маси тіла хворого і розраховується за номограмою, проте не має бути нижчою 1250 МО/год. Гепаринотерапію виконують під обов'язковим контролем показника АЧТЧ. Перше визначення АЧТЧ проводять через 4–6 год від початку терапії, а швидкість наступної інфузії коригується залежно від досягнутого антикоагулянтного ефекту. Рекомендоване підтримання показника АЧТЧ на рівні в 1,5–2,5 раза вище, ніж контрольне значення для даної лабораторії (табл. 1.14).

Приводом до призначення гепарину в таких високих дозах є емпіричне спостереження недостатньої антикоагулянтної ефективності стандартних доз, при цьому відсутність адекватної антикоагуляції може стати фатальною для хворого. У пацієнтів із масивною ТЕЛА тактика гепаринотерапії має бути ще більш агресивною. При цьому рекомендують для болюсного введення застосовувати дозу не нижче 10 тис. МО, а цільовий рівень АЧТЧ при інфузійній терапії має становити не менше 80 с. Гепаринотерапію необхідно проводити протягом 7–10 днів, оскільки саме в ці строки відбувається лізис та/чи організація тромбу.

Таблиця 1.14

Номограма для проведення гепаринотерапії при ТЕЛА (Raschke et al., 1993)

Показник	80 МО/кг внутрішньовенно болюсно, далі зі швидкістю 18 МО/кг/год
АЧТЧ <35 с (<1,2 × контроль)	80 МО/кг болюсно, підвищення швидкості інфузії на 4 МО/кг/год
АЧТЧ 35–45 с (1,2–1,5 × контроль)	40 МО/кг болюсно, підвищення швидкості інфузії на 2 МО/кг/год
АЧТЧ 36–70 с (1,5–2,3 × контроль)	Без змін
АЧТЧ 71–90 с (2,3–3,0 × контроль)	Зниження швидкості інфузії на 2 МО/кг/год
АЧТЧ >90 с (>3,0 × контроль)	Припинення введення на 1 год, зниження швидкості інфузії на 3 МО/кг/год

Застосування гепарину пов'язується із підвищеним ризиком розвитку *кровотеч*. Проведення інвазивних втручань, тромболітичної терапії, наявність супутніх місцевих уражень вроджених або набутих порушень гемостазу, в свою чергу, також підвищують імовірність кровотеч. Тому ретельний контроль АЧТЧ — обов'язкова умова адекватності й безпеки антикоагулянтної терапії гепарином.

Другим за частотою ускладненням гепаринотерапії є *гепарин-індукована тромбоцитопенія (ГІТ)*.

Описано два типи ГІТ, які характеризуються різними проявами і підходами до терапії. ГІТ I типу відзначається частіше і має сприятливий перебіг. Механізм її розвитку зумовлений неімунною взаємодією між гепарином і тромбоцитами, що викликає появу тромбоцитопенії з перших днів гепаринотерапії. При цьому кількість тромбоцитів рідко зменшується нижче 100 тис. у 1 мкл і часто повертається до норми, незважаючи на продовження застосування гепарину. Пацієнтам із ГІТ I типу не потрібне призначення специфічного лікування. ГІТ II типу відзначають у 1–5% всіх хворих, які одержують гепарин. Критерієм її діагностики є зменшення кількості тромбоцитів <100 · 10^9/л, або >50% їх вихідного рівня. У середньому кількість тромбоцитів при цьому типі тромбоцитопенії зменшується до 40–60 тис./мкл. Патогенез ГІТ II типу пов'язаний з імунними механізмами і тому вона розвивається на 5-й добі після початку гепаринотерапії. Імунну реакцію в більшості випадків запускає комплекс гепарину з IV фактором тромбоцитів (IV ФТ), що стимулює утворення антитіл, переважно Ig. Імунні комплекси (гепаринів/IV ФТ/Ig) адсорбуються на поверхні тромбоцитів. Ig взаємодіють із тромбоцитарними Fc-рецепторами (FcγRIIA) і призводять до активації, агрегації і подальшої деструкції тромбоцитів із вивільненням великої кількості біологічно активних речовин. У результаті утворюються тромбоцитарні мікрочастинки, багаті фосфоліпідами з вираженою прокоагулянтною активністю. Ig також активують клітини ендотелію, зв'язуючись із IV ФТ/гепаринсульфатним комплексом на їх поверхні, внаслідок чого синтезується велика кількість тканинного фактора (тканинний тромбопластин), що ініціює зовнішній шлях згортальної системи крові. Тому найчастішими та клінічно значимими проявами ГІТ II типу є тромбози і тромбоемболії, які відзначають у 30–55% випадків. Особливо часто при ГІТ виявляють тромбози глибоких вен нижніх кінцівок і рецидиви ТЕЛА. Тромбози артеріальних судин частіше проявляються у вигляді ішемії нижніх кінцівок, порушень мозкового кровообігу, ІМ. При цьому застосування непрямих антикоагулянтів (аценокумарол, варфарин тощо) у хворих з ГІТ II парадоксально підвищує ризик розвитку тромботичних ускладнень. На сьогодні немає оптимального лабораторного методу діагностики ГІТ, а більшість існуючих методик мають обмежене використання у клінічній практиці (табл. 1.15).

При ГІТ II типу необхідна негайна відміна гепарину, а в більшості випадків — призначення альтернативної антикоагулянтної та антитромбоцитарної терапії. Для профілактики та лікування тромбозів використовують прямі інгібітори тромбіну (гірудин, бівалірудин) і антитромбоцитарні препарати, за необхідності — хірургічні втручання (тромбектомія, фрагментація тощо). Із метою профілактики ГІТ при проведенні гепаринотерапії необхідно проводити контроль кількості тромбоцитів крові через день. Значного зниження імовірності ГІТ досягають також при застосуванні НМГ і пентасахариду (фондапаринукс натрій).

Таблиця 1.15

Лабораторі методи діагностики ГІТ (за T.E. Warkentin, 1997)

1. Визначення кількості тромбоцитів
2. Функціональні тести: – тест агрегації тромбоцитів для визначення ГІТ-IgG; – тест секреції серотоніну для визначення ГІТ-IgG
3. Антигенні тести: – визначення титру ГІТ-IgG методом імуноферментного аналізу (ELISA)

В останні роки для лікування хворих із ТЕЛА успішно використовують *НМГ*. Вони мають ряд переваг перед нефракціонованим гепарином. Для НМГ характерні підвищена біодоступність при підшкірному введенні, більш тривалий період напіввиведення, низька частота розвитку тромбоцитопенії та остеопорозу. НМГ мають також більш передбачуваний антикоагулянтний ефект, оскільки в меншій мірі, ніж нефракціоновані гепарини, зв'язуються з білками плазми крові. Це дозволяє призначати їх із урахуванням маси тіла хворого. Необхідність у спеціальному лабораторному контролі при їх застосуванні в більшості випадків відсутня.

У 2004 р. проведено метааналіз усіх рандомізованих досліджень, в якому порівнювали безпеку та ефективність застосування нефракціонованого гепарину і НМГ у хворих із симптомною і безсимптомною (ТГВ) ТЕЛА. Не виявлено істотних відмінностей між двома видами терапії за частотою розвитку повторних симптомних венозних тромбоемболічних ускладнень і смерті як на момент припинення лікування, так і за результатами 3-місячного спостереження (табл. 1.16).

У пацієнтів із симптомною ТЕЛА розвиток повторних венозних тромбоемболій та смерті також не відрізнялися і становили для нефракціонованого гепарину і НМГ — 2,3% проти 1,7% на момент закінчення лікування і 4,3% проти 3,3% через 3 міс спостереження ($p>0,05$) відповідно. Ймовірність розвитку великих і малих кровотеч на фоні застосування різних видів гепаринотерапії була однаковою. Таким чином, застосування НМГ, як мінімум, настільки ж ефективне і безпечне для лікування гострої немасивної ТЕЛА, як і нефрак-

ціонованого гепарину. Зручність застосування, низька ймовірність розвитку алергічних реакцій і ГІТ, у свою чергу, роблять НМГ більш привабливими для лікування цієї категорії пацієнтів. Водночас застосування нефракціонованого гепарину залишається єдиним методом антикоагулянтної терапії, рекомендованим для застосування у хворих із масивною ТЕЛА. При застосуванні НМГ слід пам'ятати, що основний шлях їх виведення —через нирки, в той час як нефракціонований гепарин в основному метаболізується в печінці. У пацієнтів із хронічними захворюваннями нирок, вираженим ожирінням, непередбаченими кровотечами, а також повторними ТЕЛА (незважаючи на проведену терапію НМГ в адекватних дозах), і в період вагітності слід проводити лабораторне моніторування при терапії НМГ.

Цілий ряд НМГ тестували для лікування та профілактики тромбозу глибоких вен і ТЕЛА (еноксапарин натрій, дальтепарин натрій, надропарин кальцій, тинзапарин, ревіпарин, цертопарин, ардепарин тощо). Згідно з даними вищеописаного метааналізу, не було відзначено переваг того чи іншого НМГ для лікування ТЕЛА. Із зареєстрованих на сьогодні в Україні НМГ найбільш вивченим для терапії хворих із тромбозом глибоких вен і ТЕЛА є еноксапарин натрій (зареєстрований FDA для лікування ТЕЛА). Його застосовують у дозі 1 мг/кг маси тіла через 12 год або 1,5 мг/кг 1 раз на добу. Тривалість лікування хворих із ТЕЛА із застосуванням НМГ становить 5–10 днів.

Альтернативним методом антикоагулянтної терапії при ТЕЛА є використання селективного інгібітора X фактора згортання крові — фондапаринукса. Його підшкірне введення у фіксованій дозі (5 мг для хворих з масою тіла <50 кг, 75 мг — 50–100 кг, 10 мг — >100 кг) один раз на добу у дослідженні H.R. Baller та співавторів було настільки ж ефективним, як введення нефракціонованого гепарину. Але фондапаринукс не рекомендований для застосування у хворих з масивною ТЕЛА, а також для пацієнтів із супутньою нирковою недостатністю (кліренс креатініну <20 мл/хв).

Одночасно із застосуванням гепарину хворим із ТЕЛА призначають *непрямі антикоагулянти*, механізм дії яких полягає в порушенні нормального метаболізму вітаміну К в печінці. Вітамін К необхідний для синтезу цілого ряду факторів згортальної системи крові (II, VII, IX, X). Вітамін К також відіграє роль в активації протеїнів С і S, що мають антикоагулянтні властивості. Оскільки період напіввиведення протеїнів С і S менший, ніж факторів згортальної системи крові, то протягом перших кількох днів прийому пероральні антикоагулянти можуть викликати тимчасовий парадоксальний стан гіперкоагуляції. У зв'язку з цим, а також виходячи з необхідності 4–5-денного періоду для досягнення адекватного антикоагулянтного ефекту, прийом непрямих антикоагулянтів необхідно починати вже з перших днів гепаринотерапії.

Із препаратів цієї групи в Україні зареєстровані варфарин, аценокумарол, феніндіон. Ці препарати добре абсорбуються в кишечнику і при потраплянні у кров зв'язуються з білками плазми крові (на 97–99%), метаболізуються в печінці і потім екскретуються з сечею. Період напіввиведення варфарину становить 42 год, аценокумаролу — 9 год, феніндіону — 5 год. Встановлено, що зі збільшенням періоду напіввиведення знижуються коливання антикоагулянтного ефекту та кратність прийому препарату, водночас збільшується тривалість дії препарату після його відміни, що стає актуальним у разі розвитку геморагічних ускладнень. Період напіввиведення варфарину дозволяє призначати препарат 1 раз на добу і забезпечує незначні коливання його антикоагулянтного ефекту. Тому саме варфарин одержав найбільше поширення у світовій клінічній практиці й успішно застосовується протягом >50 років.

Таблиця1.16

Частота розвитку повторних симптомних венозних тромбоемболічних ускладнень та летального кінця (%) у хворих із ТЕЛА на фоні різних режимів антикоагулянтної терапії

Ускладнення	НМГ	Нефракціонований гепарин	Відношення ризиків (95% ДІ)
На момент закінчення терапії			
Повторний ТГВ	0,1	0,8	0,47 (0,17–1,26)
Повторна ТЕЛА	1,4	1,7	0,91 (0,45–1,85)
Летальний кінець від усіх причин	1,4	1,2	1,20 (0,59–2,45)
Через 3 міс спостереження			
Повторний ТГВ	1,7	2,4	0,64 (0,33–1,25)
Повторна ТЕЛА	1,8	2,5	0,78 (0,41–1,47)
Летальний кінець від усіх причин	4,7	6,1	0,77 (0,52–1,15)

Початкова доза варфарину у хворих із ТЕЛА зазвичай становить 5 мг. Існують різні схеми насичення варфарином, при цьому найбільше поширення одержала схема, наведена в табл. 1.17.

Час появи протитромботичного ефекту однаковий для всіх непрямих антикоагулянтів і в середньому становить 3–5 днів. Це пов'язане з тим, що повноцінна протитромботична дія настає лише тоді, коли знижується концентрація всіх чотирьох вітамін К-залежних факторів. При цьому фактор VII, що має найбільш короткий період напіввиведення, починає зникати з плазми крові вже через кілька годин після початку прийому препаратів. Саме ці спостереження дозволили відмовитися від застосування непрямих антикоагулянтів в ударних дозах для насичення, які не дають додаткових переваг, а можуть призвести до різкого зниження рівня фактора VII у перші 48 год, викликаючи геморагічні ускладнення та некрози шкіри.

Похідні індандіону (феніндіон) мають подібну до кумаринів антикоагулянтну дію, але їх не рекомендують застосовувати як препарати першого ряду у зв'язку з високою частотою їх побічних ефектів (різноманітні шкірні прояви і гепатотоксична дія). Виняток становлять хворі з гіперчутливістю до похідних кумарину і ті, які добре переносять тривалий прийом індандіонів.

Таблиця 1.17

Схема насичувальної терапії варфарином (Kovacs M.J. et al., 2003)

День	Показник МНВ (INR)	Доза варфарину, мг/добу
1-й	–	5
2-й	–	5
3-й	<1,5 1,5–1,9 2,0–2,9 >3,0	10 5 2,5 0
4-й	<1,5 1,5–1,9 2,0–2,9 >3,0	10 7,5 5 0
5-й	<2,0 2,0–2,9 >3,0	10 5 0
6-й	<1,5 1,5–1,9 2,0–2,9 >3,0	10 7,5 5 0

Протягом усього періоду клінічного застосування непрямих антикоагулянтів основним методом контролю є визначення протромбінового часу (ПЧ). Цей метод заснований на активації згортання крові тканинним екстрактом — тромбопластином. У цю реакцію залучаються фактори «зовнішнього» каскаду фібриноутворення, вміст яких головним чином знижується під дією препаратів цього ряду.

На сьогодні для активації згортання крові або плазми крові при виконанні цього тесту використовують близько 30 тромбопластинів. Їх одержують із різних джерел (трупний мозок людини, мозок кролика чи бика та ін.). Вони розрізняються за чутливістю до змін згортання крові під дією антикоагулянтів, у неоднаковому ступені інгібуються PIVKA (білками, що утворюються за відсутності вітаміну К). Це зумовлює значні розбіжності в результатах досліджень ПЧ, що проводяться різними лабораторіями, і утруднює розробку єдиного оптимального рівня гіпокоагуляції. На підставі пропозиції ВООЗ були відкалібровані найпоширеніші у світі тромбопластини і створено єдину стандартну шкалу визначення інтенсивності гіпокоагуляції (відносно Британського порівняльного тромбопластина). Єдиний показник результатів визначення ПЧ одержав назву Міжнародного нормалізованного відношення (МНВ). Для перевірки рівня гіпокоагуляції стали застосовувати референтні плазми крові, приготовлені як штучно, так і одержані з крові хворих, які приймають непрямі антикоагулянти. Встановлені у процесі стандартизації тромбопластинів калібровані константи, так званий міжнародний індекс чутливості (МІЧ), дозволили порівнювати результати ПЧ незалежно від тромбопластина, який використовується. На сьогодні, як правило, в інструкції до тромбопластину зазначають МІЧ, за допомогою якого за формулою можна визначити МНВ:

$МНВ = (ПЧ\ хворого/ПЧ\ донора)^{МІЧ}$.

Після насичення варфарином подальшу корекцію дози здійснюють залежно від МНВ, що має залишатися на рівні 2,0–3,0.

Слід пам'ятати, що цілий ряд продуктів харчування та лікарських засобів можуть впливати на антикоагулянтний ефект варфарину, оскільки є джерелом надходження вітаміну К або впливають на метаболізм варфарину. Продукти, що містять вітамін К у великій кількості, і тим самим знижують ефективність кумаринових похідних, а також препарати, які знижують/підвищують їх ефективність, наведені в табл. 1.18.

Загальна тривалість лікування непрямими антикоагулянтами має становити не менше 3 міс. У деяких випадках, наприклад у хворих з чітко вираженим гіперкоагуляційним синдромом, непрямі антикоагулянти застосовують протягом ⩾1 року. Схема проведення антикоагулянтної терапії у хворих із ТЕЛА наведена на рис. 1.23.

Таблиця 1.18

Продукти харчування та лікарські засоби, що впливають на ефективність пероральної антикоагулянтної терапії варфарином

Продукти, що містять велику кількість вітаміну К	Лікарські засоби, які змінюють ефективність терапії варфарином	
	Знижують	Підвищують
Брюсельська капуста Білокачанна капуста Зелений чай Шпинат Авокадо Броколі Кольорова капуста Салат Печінка Соя, олія сої Зелена цибуля	Гризеофульвін Естрогени Фенітоїн Барбітурати Спіронолактон Пероральні контрацептиви Сукральфат Рифампіцин Колестирамін Колестипол Карбамазепін	Саліцилати Сульфаніламіди Хлоралгідрат Етакринова кислота Клофібрат Гемфіброзил Кетоконазол Анаболічні стероїди Циметидин Алопуринол Пероральні антибіотики Метронідазол Парацетамол Суліндак

До найчастіших *ускладнень терапії непрямими антикоагулянтами належать кровотечі*, тому їх застосування протипоказане пацієнтам із пептичною виразкою шлунка і дванадцятипалої кишки, неспецифічним виразковим колітом, геморагічними діатезами та іншими захворюваннями, що характеризуються підвищеним ризиком розвитку геморагії. При виникненні кровотечі на фоні прийому непрямих антикоагулянтів необхідно відмінити прийом цих препаратів. Внутрішньовенно вводять антагоніст непрямих антикоагулянтів — вітамін К в дозі 5–10 мг щоденно. Слід пам'ятати, що максимальну ефективність препарату відзначають лише через 20–24 год після введення. Тому за необхідності термінової зупинки кровотечі необхідно провести трансфузію свіжозамороженої плазми крові в дозі 10–20 мл/кг маси тіла, одночасно розпочавши терапію вітаміном К.

Профілактика тромбоемболічних ускладнень у хворих, які перебувають на лікуванні у стаціонарі

Профілактика ТЕЛА і тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок — одне з основних завдань тактики ведення пацієнтів, які перебувають на лікуванні у стаціонарі. Саме цей пункт займає 1-ше місце серед 79 основних профілактичних заходів, які можуть підвищити безпеку хворого, відповідно до останнього звіту Агентства з вивчення якості охорони здоров'я США (The Agency for Healthcare Research and Quality, США). Проте, незважаючи на наявність ефективних і безпечних методів профілактики, використання їх у повсякденній клінічній практиці залишається не на належному рівні. Парадоксально, але сьогодні у хворих терапевтичного, а не хірургічного профілю частіше виявляють розвиток ТГВ нижніх кінцівок, що пояснюється,

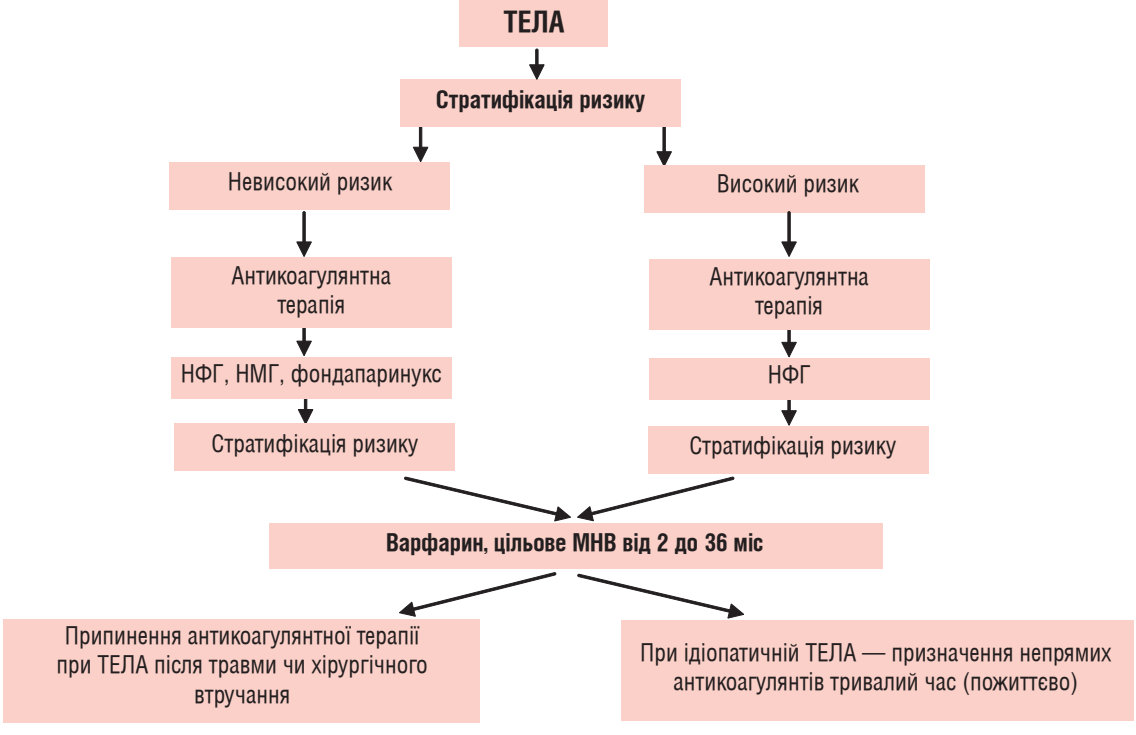


Рис. 1.23. *Алгоритм проведення антикоагулянтної терапії у хворих із ТЕЛА*

імовірно, більш адекватною його профілактикою в хірургічних клініках. За даним Goldhaber і співавторів, у 33 із 100 хворих, які перебували у відділенні інтенсивної терапії терапевтичного профілю >48 год, за допомогою УЗД виявлено ТГВ нижніх кінцівок.

Питання про необхідність профілактики та вибору її методу ґрунтується на класифікації хворих за ступенем ризику розвитку цих ускладнень, а основні її принципи полягають в наступному:

• у кожного хворого необхідно оцінити ступінь ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень;

• при встановленні ризику у всіх пацієнтів слід проводити профілактику залежно від його ступеня;

• профілактику потрібно здійснювати доти, доки є ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень (табл. 1.19).

Пацієнтам, у яких виявлені фактори ризику розвитку ТГВ, потрібно щодня проводити огляд нижніх кінцівок із визначенням симптомів Хоманса і Мозеса, а за необхідності — УЗД вен нижніх кінцівок. Із метою профілактики ТГВ/ТЕЛА проводять немедикаментозні (механічні), медикаментозні заходи; у пацієнтів із високим ризиком можлива також їх комбінація.

Немедикаментозні засоби профілактики включають ранню активізацію хворих у післяопераційний період, при ІМ, інсульті головного мозку; еластичну компресію ніг (еластичні бинти, протитромбозні панчохи та гольфи, переривчаста пневматична компресія).

Накладання еластичних бинтів проводять вже при госпіталізації хворого, оскільки перебування у стаціонарі завжди пов'язане з обмеженням рухової активності. Бинт розтягують з початку кожного туру і накладають від рівня плюснефалангових суглобів у положенні стопи під прямим кутом до гомілки та її супінації, захоплюючи половину ширини попереднього туру бинта і поступово знижуючи компресію від щиколотки до верхньої третини стегна. Необхідно прагнути, щоб тиск, який чинить бинт, становив у нижньо-середній третині го-

Таблиця 1.19

Фактори ризику розвитку венозних тромбоемболічних ускладнень у госпіталізованих хворих

Ступінь ризику	Перелік факторів
Високий	Анамнез ТГВ/ТЕЛА Сімейний анамнез тромбоемболічних ускладнень Гостра інфекційна патологія Злоякісне новоутворення Вік >75 років СН Інсульт Тривала іммобілізація (>4 днів) Період вагітності чи ранній післяпологовий період Гостре чи хронічне захворювання легень Гостре захворювання запального генезу, в тому числі ревматичного Шок
Вірогідний	Парапротеїнемія Порушення плазміногена чи активатора плазміногена Нефротичний синдром Поліцитемія Пароксизмальна нічна гемоглобінурія Підвищення рівня гомоцистеїну в плазмі крові Дисфібриногенемія Мієлопроліферативні порушення Вік >41 року Сепсис (<1 міс в анамнезі)
Можливий	Терапія естрогенами у високих дозах Надмірна маса тіла (ІМТ >25 кг/м^2) Варикозне розширення вен нижніх кінцівок ГІТ Уроджена чи набута тромбофілія Дефіцит антитромбіну Антифосфоліпідний синдром Дефіцит протеїну С та/чи протеїну S Підвищення антитіл до антикардіоліпіну 20210А мутація гена протромбіну

мілки — 15–20 мм рт. ст., на рівні нижньої третини стегна — 8–10 мм рт. ст. Простіші та ефективніші у використанні спеціальні панчохи дозованої компресії, що самостійно забезпечують необхідний градієнт тиску. Проте потрібно провести їх попередній підбор, і вони не завжди забезпечують адекватний ступінь компресії в найближчий післяопераційний період. Панчохи дозованої компресії створюють градієнт тиску до 30–40 мм рт. ст. з максимальним тиском у ділянці носка та мінімальним — в ділянці стегна, що супроводжується зменшенням (приблизно на 70%) обсягу венозного судинного русла та підвищенням швидкості венозного кровотоку в нижніх кінцівках. Застосування панчіх дозованої компресії після порожнинних, гінекологічних і нейрохірургічних втручань дозволяє знизити ризик розвитку тромбозу глибоких вен більше ніж у 3 рази, а також поряд із використанням НМГ є найбільш ефективним методом профілактики у хворих після операцій на тазостегновому суглобі. Можливе застосування перемежованої пневматичної компресії ніг, для проведення якої використовують спеціальний пристрій. Еластична компресія нижніх кінцівок, крім прискорення венозного кровотоку та зменшення стазу крові, приводить до стимуляції ендогенних фібринолітичних механізмів за рахунок незначного ушкодження клітин ендотелію, а також зміни реологічних характеристик та перфузійного тиску в судинах нижніх кінцівок. Проводити еластичну компресію слід до відновлення звичайного рухового режиму хворого, продовжуючи її в амбулаторних умовах.

Важливу роль відіграє лікувальна фізкультура (ЛФК), заняття якою також проводять для всіх без винятку хворих. ЛФК приводить до збільшення об'ємної швидкості кровотоку і венозного відтоку і є важливим чинником профілактики розвитку тромбозів. Крім того, регулярна фізична активність — один зі стимуляторів синтезу і вивільнення в кровоток простацикліну, що знижує імовірність пристінкового тромбоутворення. Застосовують також інші засоби неспецифічної профілактики, спрямовані на активізацію кровотоку в нижніх кінцівках. Певний ефект може дати горизонтальне положення хворого з піднятими гомілками (кут згинання в колінних і тазостегнових суглобах має становити 20–30°). Ефективна також інтраопераційна електроміостимуляція, для проведення якої необхідна наявність спеціальної апаратури, тому вона поки не набула великого поширення.

Методи фармакологічної профілактики

Із метою медикаментозної профілактики застосовують антикоагулянтну (нефракціонований гепарин/НМГ, фондапаринукс натрій, непрямі антикоагулянти) і антиагрегантну терапію.

Великий крок вперед щодо попередження ТГВ/ТЕЛА зроблений після появи НМГ, а згодом і фондапаринуксу натрію. У трьох рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях у хворих нехірургічного профілю встановлено, що застосування НМГ (еноксапарину натрію чи дальтепарину натрію) чи синтетичного пентасахариду (фондапаринуксу натрію) 1 раз на добу є безпечним і дозволяє практично наполовину знизити ризик розвитку тромбозу глибоких вен порівняно з плацебо. Основні дані цих досліджень наведені в табл. 1.20.

Таблиця 1.20

Основні дослідження з профілактики тромбоемболічних ускладнень у хворих нехірургічного профілю

Показник	MEDENOX	PREVENT	ARTEMIS
Кількість пацієнтів, включених у дослідження	1102	3706	849
Препарат	Еноксапарин натрій	Дальтепарин натрій	Фондапаринукс натрій
Режим дозування	20 мг/добу 40 мг/добу	5000 МО/добу	2,5 мг/добу
Тривалість терапії, дні	6–14 днів	14 днів	6–14 днів
Діагностика ТГВ	Венографія	УЗД	Венографія
Первинна кінцева точка	Тромбоемболічні ускладнення	Тромбоемболічні ускладнення + раптова смерть	Тромбоемболічні ускладнення
Період спостереження	3 міс	90 днів (первинну кінцеву точку оцінювали на 21-й день)	32 дні (первинну кінцеву точку оцінювали на 15-й день)
Зниження ризику розвитку первинної кінцевої точки, %	63 (в дозі 40 мг/добу)	45	49
Великі кровотечі (препарат), %	1,7	0,5	0,2
Великі кровотечі (плацебо), %	1,1	0,2	0,2

При цьому в дослідженні ARTEMIS терапія фондапаринуксом натрію зумовлювала достовірне зниження частоти фатальної ТЕЛА (p=0,029), а також відзначена тенденція до зниження загальної смертності у групі, яка отримувала фондапаринукс натрій через 32 дні спостереження (табл. 1.21).

Таблиця 1.21

Результати дослідження ARTEMIS

Показник	Фондапаринукс натрій (n=425), n (%)	Плацебо (n=414), n (%)
Фатальна ТЕЛА	3 (0,7)	7 (1,7)
Фатальна кровотеча	2 (0,5)	1 (0,2)
Летальний кінець, не пов'язаний з ТЕЛА чи кровотечею	9 (2,1%)	17 (4,1%)
Загальна смертність	14 (3,3%)	25 (6,0%)

Протягом тривалого часу з метою профілактики тромбоемболічних ускладнень застосовували нефракціонований гепарин в дозі 5000 МО 2–3 рази на добу. Проте дані різних досліджень щодо ефективності та безпеки нефракціонованого гепарину суперечливі. У 2003 р. обнародувані результати дослідження THE-PRINCE, в якому встановлено, що введення нефракціонованого гепарину в дозі 5000 МО 3 рази на добу за ефективністю та безпекою еквівалентно 40 мг еноксапарина натрію 1 раз на добу.

Хворим хірургічного профілю антикоагулянтну терапію та механічну профілактику тромбозу глибоких вен необхідно проводити залежно від виду хірургічного втручання (табл. 1.22).

Тривалість лікування нефракціонованим гепарином/НМГ — не менше 7–10 днів (до повної мобілізації пацієнта). При ургентних операціях, а також у разі небезпеки виникнення інтраопераційної кровотечі гепаринотерапію починають після завершення втручання, але не пізніше, ніж через 12 год. Під час операції застосовують засоби прискорення венозного кровотоку. У разі застосування спінальної чи епідуральної анестезії при призначенні НМГ дотримуються таких правил (рекомендації FDA США):

1) спінальну пункцію можна проводити лише через 10–12 год після введення початкової профілактичної дози НМГ;

Таблиця 1.22

Рекомендації щодо медикаментозної та немедикаментозної профілактики тромбоемболічних ускладнень у хворих хірургічного профілю

Профіль хворих	Методи антикоагулянтної профілактики	Методи механічної профілактики
Загальна хірургія	Нефракціонований гепарин в дозі 5000 МО 3 рази на добу підшкірно Еноксапарин натрій 40 мг 1 раз на добу підшкірно Дальтепарин натрій в дозі 2500 або 5000 МО 1 раз на добу підшкірно	—
Ортопедія	Варфарин (МНВ 2,0–3,0) Еноксапарин натрій 30 мг 2 рази на добу підшкірно Еноксапарин натрій 40 мг 1 раз на добу підшкірно Дальтепарин натрій 2500 або 5000 МО 1 раз на добу підшкірно Фондапаринукс натрій 2,5 мг 1 раз на добу підшкірно	—
Нейрохірургія	Нефракціонований гепарин 5000 МО 2 рази на добу підшкірно Еноксапарин 40 мг 1 раз на добу підшкірно	Панчохи дозованної компресії/ переривчаста пневматична компресія
Онкологічна хірургія	Еноксапарин натрій 40 мг 1 раз на добу підшкірно	—
Торакальна хірургія	Нефракціонований гепарин 5000 МО 3 раза на добу підшкірно	Панчохи дозованної компресії/ переривчаста пневматична компресія
Терапевтичний профіль	Нефракціонований гепарин 5000 МО 3 рази на добу підшкірно Еноксапарин натрій 40 мг 1 раз на добу підшкірно Дальтепарин натрій 2500 або 5000 МО 1 раз на добу підшкірно Фондапаринукс натрій 2,5 мг 1 раз на добу підшкірно	Панчохи дозованної компресії/ переривчаста пневматична компресія: – для хворих з протипоказаннями для антикоагулянтної терапії; – для хворих високого ризику

2) перед початком введення гепарину, якщо можливо, слід видалити спінальний катетер;

3) якщо катетер залишається на місці, його видаляють через 10–12 год після останньої ін'єкції НМГ і за 2 год до наступної;

4) необхідно відкласти застосування антикоагулянтів при травматичній спінальній/епідуральній пункції;

5) слід дотримуватися обережності при застосуванні НПЗП.

Введення нефракціонованого гепарину/НМГ із профілактичною метою відміняють, як правило, без подальшого призначення непрямих антикоагулянтів.

Вторинна профілактика ТГВ/ТЕЛА. Усім пацієнтам, які перенесли ТГВ/ТЕЛА, показане лікування непрямими антикоагулянтами:

• при первинному епізоді ТГВ/ТЕЛА, причина розвитку яких встановлена, тривалість лікування має становити 3 міс;

• при первинному епізоді ідіопатичного ТГВ тривалість терапії — 3–6 міс (у хворих віком молодше 50 років необхідно виключити наявність тромбофілії);

• при первинному епізоді ТГВ/ТЕЛА у осіб із тромбофілією лікування слід проводити довічно;

• при повторому розвитку ТГВ/ТЕЛА, за винятком випадків транзиторного існування їх явної причини, лікування проводять довічно;

• при терапевтичному значенні МНВ 2,0–3,0 основними методами хірургічної профілактики є тромбектомія, в тому числі з використанням ендоваскулярних методів, перев'язка магістральних вен (стегнової вени нижче устя глибокої вени стегна), плікація нижньої порожнистої вени та *імплантація кава-фільтра (КФ)*. На сьогодні найширше застосовують черезшкірну імплантацію КФ, показаннями до якої є:

• наявність протипоказань до антикоагулянтної терапії чи тяжкі геморагічні ускладнення при її застосуванні;

• рецидив ТЕЛА чи проксимальне поширення флеботромбозу на фоні адекватної антикоагулянтної терапії;

• тромбоемболектомія з ЛА;

• протяжний флотуючий тромб в ілеокавальному венозному сегменті;

• ТГВ/ТЕЛА у хворих із низьким кардіопульмональним резервом і тяжкою легеневою гіпертензією;

• високий ризик розвитку ТГВ/ТЕЛА (великі оперативні втручання, переломи кісток і хребта) у хворих, які перенесли ТЕЛА;

• ТЕЛА у вагітних (як доповнення до терапії гепарином або за наявності протипоказань до застосування антикоагулянтів);

• безуспішність раніше використаних методів лікування ТГВ/ТЕЛА;

• тромбендартеректомія, проведена хворим із постемболічною легеневою гіпертензією;

• ТГВ/ТЕЛА у хворих, які перенесли трансплантацію нирки чи серця.

Протипоказання до імплантації КФ — тяжка коагулопатія за наявності ризику виникнення кровотечі; обструктивний тромбоз тієї частини вени, у яку має бути імплантований КФ; септична емболізація та септикопіємія. При септичній тромбоемболії КФ не перешкоджає проходженню дрібних бактеріальних емболів, тому в таких випадках проводиться перев'язка нижньої порожнистої вени. При септичному тромбофлебіті малого таза, крім того, перев'язують ліву яєчникову вену. Техніка виконання черезшкірної імплантації КФ різних конструкцій (зонтичний Мобіна — Удділна, Грінфільда, Амплатца, «пташине гніздо», «тюльпан Гюнтера», РЕПТЕЛА, «піскові годинники») має багато спільного. Імплантацію КФ роблять у рентгеноопераційному кабінеті. Для оцінки стану нижньої порожнистої вени та одержання інформації про ембологенність тромбу спочатку здійснюють ретроградну чи антеградну ілеокаваграфію. Вибір доступу (ретроградний — яремний, підключичний; антеградний — стегновий) залежить від імовірної локалізації тромбу: проведення катетера через тромбовані вени може призвести до фрагментації тромбу з розвитком ТЕЛА.

КФ імплантують безпосередньо нижче устя ниркових вен. При низькому положенні фільтра внаслідок утворення між ним та устями ниркових вен мертвого простору підвищується ризик тромбоутворення і розвитку ТЕЛА. Після імплантації КФ проводять контрольну рентгенографію для визначення місця його розташування. Протягом 2 діб хворому показаний постільний режим; призначають антибіотики на 5–6 днів, проводять лікування гепарином. Протиемболічні КФ надійно запобігають ТЕЛА: частота розвитку післяопераційної емболії не перевищує 1,2%. Результати рандомізованого клінічного дослідження PREPIC, у ході якого оцінювали ранні та віддалені наслідки застосування КФ з метою профілактики розвитку ТЕЛА у хворих із проксимальним ТГВ, свідчать, що імплантація КФ попереджає розвиток ТЕЛА протягом перших 12 діб, але підвищує ризик виникнення ТГВ протягом наступних 2 років. За час спостереження смертність в обох групах

була однаковою. З урахуванням результатів цього дослідження перспективними слід визнати застосування таких конструкцій КФ, які можна витягати з нижньої порожнистої вени по мірі усунення загрози розвитку ТЕЛА. На сьогодні у клінічній практиці з успіхом використовують знімний КФ «Парасолька».

ЛІТЕРАТУРА

1. Adapted from Goldhaber S.Z., Visani L., De Rosa M., for ICOPER (1999) Acute pulmonary embolism: Clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Lancet, 353: 1386.
2. Fleischner F.G. (1965) Observations on the radiologik changes in pulmonary embolism. In Sasahara A.A., and Stein M. (Eds.): Pulmonary Embolic Disease. New York, Grune & Stratton, p. 312.
3. Greenspan R.H. (1994) Pulmonary angiography and the diagnosis of pulmonary embolism. Prog. cardiovasc. dis, Vol. 37(2): 93–106.
4. Gregory Elliott C., Goldhaber Samuel Z., Luigi Visani and Marisa DeRosa Chest Radiographs in Acute Pulmonary Embolism (2000) Results From the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. Chest, 118: 33–38.
5. Grifoni S., Vanni S., Magazzini S. et al. (2006) Association of Persistent Right Ventricular Dysfunction at Hospital Discharge After Acute Pulmonary Embolism With Recurrent Thromboembolic Events. Arch Intern Med., 166: 2151–2156.
6. Kearon C., Kahn S.R., Agnelli G., Goldhaber S., Raskob G.E., Comerota A.J. (2008) Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). Chest, 133(Supp. I): 454S–545S. [Erratum, Chest (2008) 134: 892].
7. Kovacs M.J., Rodger M., Anderson D.R. et al. (2003) Comparison of 10-mg and 5-mg warfarin initiation nomograms together with low-molecular-weight heparin for outpatient treatment of acute venous thromboembolism. A randomized, double-blind, controlled trial. Ann Intern Med; 138: 715.
8. Kucher N., Goldhaber S.Z. (2003) Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. Circulation, 108: 2191–2194.
9. Kucher N., Rossi E., De Rosa M., Goldhaber S.Z. (2005) Prognostic Role of Echocardiography Among Patients With Acute Pulmonary Embolism and a Systolic Arterial Pressure of 90 mm Hg or Higher. Arch. Intern. Med., 165: 1777–1781.
10. Kucher N., Rossi E., De Rosa M. et al. (2006) Massive Pulmonary Embolism. Circulation, 113: 577–582.
11. Kurzyna M., Torbicki A., Pruszczyk P. et al. (2002) Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. Am. J. Cardiol., 90(5): 507–511.
12. Le Gal G., Righini M., Roy P.-M. et al. (2006) Prediction of Pulmonary Embolism in the Emergency Department: The Revised Geneva Score. Ann. Intern. Med., 144: 165–171.
13. Le Gal G., Righini M., Roy P.-M. et al. (2006) Value of D-Dimer Testing for the Exclusion of Pulmonary Embolism in Patients With Previous Venous Thromboembolism. Arch Intern Med., 166: 176–180.
14. Lesser B.A., Leeper K.V., Stein P.D. et al. (1992) The diagnosis of acute pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chest, 102: 17–22.
15. Lobo J.L., Zorrilla V., Aizpuru F. et al. (2006) Clinical Syndromes and Clinical Outcome in Patients With Pulmonary Embolism. Findings From the RIETE Registry. Chest, 130: 1817–1822.
16. Ribeiro A., Lindmarker P., Johnsson H. et al. (1999) Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. Circulation, 99: 1325–1330.
17. Snow V,, Quaseem A., Barry P. et al. (2007) Management of Venous Thromboembolism: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. Ann. Fam. Med, J., 5: 74–80.
18. Stein P., Athanasoulis C., Alavi A. et al. (1992) Complications and Validity of Pulmonary Angiography in Acute Pulmonary Embolism. Circulation, 85: 462–468.
19. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. (2008) N Engl J Med, 358: 1037–1052.
20. Task Force Report (2000) Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European Society of Cardiology. Europ. Heart J., Vol. 21: 1301–1336.
21. Thabut G., et al. (2002) Thrombolytic therapy of pulmonary embolism: A meta-analysis. J. Am. Coll. Cardiol., 40: 1660–1667.
22. The PIOPED investigators: value of the ventilation/per/fusion scan in acute pulmonary embolism (1990) JAMA, 263: 2753–2755.
23. The PISA-PED Investigators (1996) Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the prospective study of acute pulmonary embolism diagnosis (PISA-PED). Am. J. Respir Crit. Care Med., 154: 1387–1393.
24. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides SV., et al. (2008)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, 29: 2276–2315.
25. van Strijen M.J., de Monye W., Schiereck J. et al. (2003) Single-detector helical computed tomography as the primary diagnostic test in suspectednary embolism: a multicenter clinical management study of 510 patients. Ann. Intern. Med., 138: 307–314.
26. Wells P.S., Anderson D.R., Rodger M. et al. (2000) Derivation of a simpleclinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: Increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. Thromb Haemost, 83: 416.
27. Wells P.S., Hirsh J., Anderson D.R. et al. (1995) Accuracy of clinical assessment of deep/vein thrombosis. Lancet, 345: 1326–1330.
28. Wicki J., Perrier A., Perneger T.V. et al. (2000) Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: A risk score. Thromb. Haemost, 84: 548.

СЕКЦІЯ 11

ЛЕГЕНЕВА ГІПЕРТЕНЗІЯ

Ю.М. Сіренко

ЛЕГЕНЕВА ГІПЕРТЕНЗІЯ

Ю.М. Сіренко

ВИЗНАЧЕННЯ....858
КЛАСИФІКАЦІЯ....858
ЕПІДЕМІОЛОГІЯ....858
ЕТІОЛОГІЯ....859
Патогенез
КЛІНІКА ТА ДІАГНОСТИКА....862
ЛІКУВАННЯ ЛГ....865
ЛІТЕРАТУРА....871

ВИЗНАЧЕННЯ

Легенева (артеріальна) гіпертензія (ЛГ) — синдром, пов'язаний з групою різних за своєю природою захворювань, при якому відзначають складні порушення функції ендотелію легеневих судин, його проліферацію та ремоделювання легеневих судин. Перебіг захворювання характеризується прогресуючим підвищенням легеневого судинного опору (ЛСО), що призводить до порушення функції ПШ, СН і передчасної смерті. Основною клінічною ознакою ЛГ є рівень середнього АТ в ЛА >25 мм рт. ст. у спокої і 30 — під час навантаження. ПШ — насос системи низького тиску, що добре адаптується до навантаження об'ємом, але дуже погано — до навантаження тиском, що призводить до його гіпертрофії та дисфункції. Легеневе серце (cor pulmonale) визначають при розвитку дисфункції ПШ внаслідок ЛГ, асоційованої з хронічними захворюваннями паренхіми легень.

КЛАСИФІКАЦІЯ

ЛГ включає ідіопатичну або первинну форму ЛГ, у тому числі так звану сімейну форму, ЛГ при ураженні судин при системних захворюваннях сполучної тканини, при вроджених вадах серця внаслідок шунтування крові з великого кола кровообігу в малий, портальній гіпертензії, ВІЛ-інфекції, хронічній рецидивуючій ТЕЛА, ураженні лівої половини серця і захворювань легень. Всі ці хвороби мають загальні патофізіологічні механізми, що включають прогресуючі зміни легеневої мікроциркуляції.

Сучасна клінічна класифікація ЛГ (Venice expert meeting, 2003) наведена в табл. 1.1.

Згідно з МКХ-10 первинна ЛГ кодується I.27.0, інші уточнені форми ЛГ — I.27.8, неуточнені форми ЛГ — I.27.9, а ЛГ після ТЕЛА — I.26.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Дані щодо поширення ЛГ мають різнорідний характер практично внаслідок відсутності чітких реєстрів і значної кількості нозологічних форм, віднесених до цього синдрому. В Україні офіційних статистичних даних щодо поширення ЛГ

Таблиця 1.1

Клінічна класифікація ЛГ

1. ЛГ
1.1. Ідіопатична ЛГ
1.2. Сімейна ЛГ
1.3. ЛГ, асоційована із: - захворюваннями сполучної тканини; - вродженими вадами серця із шунтуванням крові зліва направо; - портальною гіпертензією; - ВІЛ-інфекцією; - лікарськими засобами чи токсинами; - іншими захворюваннями (хвороби щитовидної залози, глікогенопатії, хвороба Гоше, вроджена геморагічна телеангіектазія, гемоглобінопатії, мієлопроліферативні захворювання, спленектомія)
1.4. ЛГ, асоційована з хворобами вен або капілярів: - легенева вено-окклюзивна хвороба; - гемоангіоматоз легеневих капілярів
1.5. Персистувальна ЛГ немовляти
2. ЛГ при захворюваннях лівої половини серця
2.1. ЛГ при захворюванні лівого передсердя чи ЛШ
2.2. ЛГ при клапанних вадах лівої половини серця
3. ЛГ при захворюваннях легень і/чи гіпоксії
3.1. ЛГ при ХОХЛ
3.2. ЛГ при інтерстиціальних захворюваннях легень
3.3. ЛГ при порушеннях сну
3.4. ЛГ при гіповентиляційній патології альвеол
3.5. ЛГ при хронічному перебуванні на високогір'ї
3.6. ЛГ при вадах розвитку легень
4. ЛГ внаслідок хронічного тромбозу чи емболії
4.1. ЛГ внаслідок тромбоемболічної обструкції проксимальних гілок ЛА
4.2. ЛГ внаслідок тромбоемболічної обструкції дистальних гілок ЛА
4.3. ЛГ внаслідок нетромботичної емболізації ЛА (пухлина, паразити, сторонні матеріали)
5. Рідкісні форми (саркоїдоз, гістіоцитоз Х, лімфоангіоматоз легеневих судин, внаслідок компресії ЛА — аденопатія, пухлина, фіброзивний медіастиніт)

немає. За даними американських реєстрів, ідіопатичну ЛГ виявляють в 1–4 випадках на 1 млн населення. Водночас експерти відзначають, що ця частота може бути більшою при більш агресивному використанні діагностичних інструментальних методик. Співвідношення чоловіки/жінки серед хворих з ЛГ становить 1:2. Середній вік при встановленні діагнозу — 36 років. Середня тривалість симптомів захворювання до встановлення діагнозу становить приблизно 2 роки, виживаність протягом 1 року — 68%, протягом 3 років — 48%, 5 років — 34%. Середня тривалість життя після встановлення діагнозу 2,8 року.

ЕТІОЛОГІЯ

Сімейна форма ЛГ становить 6–10% усіх випадків цього захворювання. Розвиток сімейних форм ЛГ пов'язують з мутаціями рецепторів сімейства факторів росту TGF-β. *Понад 50% випадків сімейної форми ЛГ і до 20% спорадичних — рідкісні мутації рецепторів морфогенетичного протеїну кісткового мозку. Цей цитокін — потужний регулятор та індуктор росту гладком'язових клітин судинної стінки та апоптозу.*

Нечасто відзначають такий вроджений варіант ЛГ, як спадкова геморагічна телеангіектазія. Це захворювання зумовлене мутацією іншого гена — ALK 1. Знання про генетичні мутації, асоційовані з ЛГ, постійно розширюються, можливо, будуть виявлені ще й інші гени, які відіграють роль у розвитку цього захворювання.

При системних захворюваннях сполучної тканини можлива ЛГ як з ураженням паренхіми легень, так і без нього. За даними різних реєстрів лише приблизно 40% пацієнтів із системними захворюваннями сполучної тканини не мають ураження паренхіми або судин легень. Серед інших 60% хворих 19% мають ізольовану ЛГ, 22% — ураження паренхіми легень і 19% — поєднану патологію. ЛГ виявляють у 37% пацієнтів із системною склеродермією, у 14% — із системним червоним вовчаком і у 5% — із ревматоїдним артритом. За цими даними ще близько 13% пацієнтів із системними захворюваннями сполучної тканини мають недіагностовану ЛГ.

Поширеність ЛГ внаслідок вроджених вад серця із шунтуванням крові зліва направо точно не встановлене, але з урахуванням того, що частота вроджених вад серця становить близько 0,8% від всіх живонароджених, в Україні це означає появу 5 тис. випадків вроджених вад серця щорічно. Кількість таких хворих продовжує збільшуватися, зокрема внаслідок поліпшення надання їм допомоги, удосконалення хірургічного лікування. Розмір і локалізація шунта, а також генетичні фактори та реакція системи нейроендокринної регуляції визначають швидкість і ступінь розвитку ЛГ. За даними американських дослідників, виживаність цих хворих дещо краща, ніж пацієнтів з іншими типами ЛГ; за умов хірургічної корекції 1-річна виживаність становить 92%, 2-річна — 89%, 3-річна — 77% і 5-річна — 77%.

Легенево-печінкові судинні порушення на пізніх стадіях ураження печінки включають гепатопульмональний синдром і портопульмональну АГ. Гепатопульмональний синдром, який відзначають у 20% пацієнтів з хворобами печінки, характеризується прогресуючою гіпоксемією внаслідок вазодилатації внутрішньолегеневих судин. Цей стан не викликає ЛГ і проходить після трансплантації печінки. Портопульмональний тип ЛГ характеризується підвищенням тиску в ЛА без зниження оксигенації крові, його виявляють приблизно у 20% хворих на пізніх стадіях ураження печінки.

Виділяють три гемодинамічні типи: (а) гіпердинамічний тип, при якому відзначають помірне підвищення тиску в ЛА (при цьому значно збільшується серцевий викид), нормальний легеневий капілярний тиск (тиск заклинювання) і знижений ЛСО; (б) гіперволемічний тип, при якому збільшується ОЦК, помірно зростає тиск у ЛА, збільшується серцевий викид, підвищується тиск у легеневих капілярах при нормальному ЛСО; (в) вазопроліферативний тип — найбільш рідкий і пов'язаний зі значним підвищенням тиску в ЛА та ЛСО, помірним початковим зниженням легеневого капілярного тиску і помірним збільшенням з подальшим зменшенням у динаміці серцевого викиду. Взагалі після трансплантації печінки ЛГ зменшується або зникає, але в ряді випадків проведення операції пов'язане з високим ризиком.

ЛГ, асоційована з ВІЛ-інфекцією, становить 0,5% всіх випадків. Деякі експерти вбачають асоціацію ЛГ зі змішаним інфікуванням людини ВІЛ та вірусом герпесу 8-го типу, при якому розвивається саркома Капоші. Виживаність становить 58% на 1-му році, 39% — за 2 роки і 21% — протягом 3 років.

Препарати і токсини, пов'язані з розвитком ЛГ, включають анорексигенні препарати, які використовувалися раніше — амінорекс, амфетаміни, а також кокаїн. Застосування цих засобів протягом >3 міс підвищує ризик розвитку ЛГ у 30

разів порівняно зі здоровим населенням. Вважають, що розвиток ЛГ може бути опосередкований порушенням функціонування транспортера серотоніну, який локалізується в гладких м'язах судин легеневого басейну.

Встановлено, що 20–40% пацієнтів із β-талассемією і серповидно-клітинною анемією схильні до розвитку ЛГ. Розвиток ЛГ погіршує прогноз захворювання: смертність при серповидно-клітинній анемії з ЛГ значно вища, ніж при серповидно-клітинній анемії без ЛГ.

Розвиток ЛГ часто відзначають у пацієнтів з тяжкими захворюваннями бронхів і легень. Відповідно до сучасних уявлень ХОХЛ — стан, який характеризується прогресуючою необоротною обструкцією дихальних шляхів з патологічною запальною відповіддю і фіброзом легень внаслідок впливу шкідливих часточок і газів. Прогресування обструкції дихальних шляхів настає внаслідок як запалення бронхіол, так і зниження еластичності паренхіми легень через її запальну деструкцію, еластолізис і втрату відповідних альвеол. Морфологічно це проявляється хронічним бронхітом, бронхіолітом та емфіземою. Збуджені ділянки легеневої та бронхіальної тканини виділяють реактивні продукти перекисного окиснення, які у свою чергу вивільняють прозапальні цитокіни. При ХОХЛ у легеневій судинній мережі також підвищена експресія ендотеліну-1, особливо в період загострення захворювання.

Ураження паренхіми легень може бути наслідком системних захворювань сполучної тканини, описаних вище, або наслідком ідіопатичного легеневого фіброзу (фіброзивний альвеоліт) і дуже рідко — саркоїдозу легень.

Залежно від етіології поширеність ЛГ при ХОХЛ може варіювати. Так, ЛГ виявляють у 31% хворих з ідіопатичним легеневим фіброзом. Наявність ЛГ призводить до більш значного функціонального обмеження і супроводжується більш високою смертністю. Відзначають лінійну зворотну кореляцію між тиском у ЛА та клінічним прогнозом. Смертність за наявності симптомів ЛГ в 3 рази вища, ніж без ЛГ.

Синдром нічного апное — найнебезпечніша форма порушення сну: його виявляють у 5–15% дорослого населення. Наслідком синдрому нічного апное є АГ, інсульт, аритмії та блокади серця, а також ЛГ, особливо у пацієнтів з ХОХЛ. Точного патогенетичного зв'язку між синдромом нічного апное та ЛГ не виявлено. Можливо, що розвитку ЛГ сприяють ті ж самі фактори, що характерні при інших зазначених патологічних станах: гіпоксемії, порушенні вегетативної регуляції, гіперсимпатикотонії, дисфункції ендотелію, гіперагрегації тромбоцитів, активації прозапальних і протромботичних факторів тощо. На думку більшості експертів, провідний фактор для формування ЛГ при синдромі нічного апное — порушення функції ендотелію та гіперсекреція ендотеліну-1. Зазвичай пацієнти із синдромом нічного апное та ЛГ — це особи старшого віку зі зниженою функцією легень. При синдромі нічного апное ЛГ має помірний характер і, як правило, спостерігається позитивна відповідь на застосування специфічного лікування синдрому нічного апное — використання дихання з позитивним тиском наприкінці видиху (CPAP-терапія).

ЛГ внаслідок хронічного тромбозу чи емболії розвивається в 0,1–4% хворих, які перенесли гостру легеневу емболію. Проте, на думку багатьох авторів, її поширення недооцінене. Тромбоемболічні події відзначають в анамнезі у 60% хворих з ЛГ, а порушення коагуляції (найчастіше позитивний титр вовчакового антикоагулянта) — у 30% пацієнтів. Поліморфізм гена транспортера серотоніну виявляють у 30% хворих з хронічною тромбоемболічною ЛГ. Наявність цього генетичного поліморфізму, можливо, несприятливо модулює клінічний перебіг хвороби. Правильний діагноз цієї форми ЛГ вкрай важливий, оскільки деякі пацієнти можуть бути вилікувані методом хірургічної тромбектомії.

Хронічна ЛГ може бути наслідком ураження лівої половини серця — СН внаслідок набутих вад серця та/чи порушення його скоротної здатності (ІХС, ДКМП і міокардит) або наповнення (АГ, ГКМП і рестриктивна кардіоміопатія). Близько ⅔ хворих із лівосторонньою СН мають порушення систолічної функції ЛШ і ⅓ — діастолічної функції. Хронічну СН із систолічною дисфункцією ЛШ відзначають приблизно в 1% населення, що в Україні становить близько 500 тис. Кількість цих хворих збільшується щороку. Це пов'язане як з природним процесом старіння населення, так і підвищенням ефективності лікування і виживаності хворих з хронічною СН. Частіше при цих станах ЛГ має м'який характер, але приблизно в ⅓ хворих може бути тяжкою. Прогноз цілком залежить від прогнозу основного захворювання. Відповідно слід проводити більш ретельне обстеження всіх хворих з хронічною СН з метою виявлення ЛГ.

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез ЛГ досі недостатньо досліджений. Участь основних патогенетических механізмів у формуванні ЛГ наведена на рис. 1.1. У процес формування ЛГ різною мірою на різних стадіях процесу втягуються системи регуляції кровообігу, вазоактивні субстанції, фактори росту, медіатори запалення, тромбоцитарні фактори, компоненти системи згортання крові.

Ключовий момент патогенезу ЛГ — дисфункція ендотелію легеневих судин. Остання може виникнути внаслідок спадкових механізмів та під впливом факторів зовнішнього середовища, що змінюють природний баланс метаболізму оксиду азоту, з одного боку, та ендотеліну і тромбоксану — з іншого. Це призводить до порушення вазореактивності легеневих судин та їх вазоконстрикції. Внаслідок цього дисбалансу активуються внутрішньоклітинні механізми, що запускають гіперплазію та гіпертрофію гладком'язових елементів, апоптоз, проліферацію фібробластів, запалення й ангіогенез.

Важливою ланкою патогенезу ЛГ є активація рецепторів ендотеліну. Ця активація може мати гострі й хронічні наслідки. До гострих відносять вазоконстрикцію і запалення, до хронічних — проліферацію фібробластів, надмірний синтез компонентів екстрацелюлярного матриксу, ремоделювання легеневих судин, підвищення секреції реніну й альдостерону, утворення ангіотензину II, гіпертрофію кардіоміоцитів. Причиною росту концентрації ендотеліну може бути як збільшення його продукції, так і зменшення його утилізації в легенях. Значне підвищення вмісту ендотеліну відзначають при ідіопатичній формі ЛГ, вроджених вадах серця, захворюваннях сполучної тканини. Ефекти ендотеліну реалізуються за допомогою ендотелінових рецепторів А- і В-типів. А-тип локалізується на клітинах гладких м'язів, а В-тип — на клітинах ендотелію. Блокада ефектів ендотеліну може включати як зменшення його утворення (інгібірування ендотелін-конвертуючого ферменту), так і блокаду його рецепторів (селективну чи неселективну).

Іншим важливим механізмом у патогенезі є порушення синтезу та/або доступності NO. Прояв порушення функції ендотелію при ЛГ — зниження синтезу оксиду азоту. З однієї сторони, це є наслідком зниження активності ендотеліальної NO-синтази. З іншої — відзначають зниження біодоступності оксиду азоту у зв'язку з гіпоксією, оксидантним стресом і зниженням вмісту L-аргініну внаслідок зростання активності аргінази у клітинах ендотелію та еритроцитах. У хворих з ЛГ інгаляції NO приводять до зниження тиску в ЛА та клінічного поліпшення. Іншим клінічно значущим механізмом підвищення концентрації оксиду азоту в легеневих судинах є зниження його розпаду під впливом ФДЕ, особливо її ізоензиму-5. У легеневому судинному басейні виявляють значну кількість цього типу ФДЕ і відповідно вплив на неї є важливим терапевтичним механізмом.

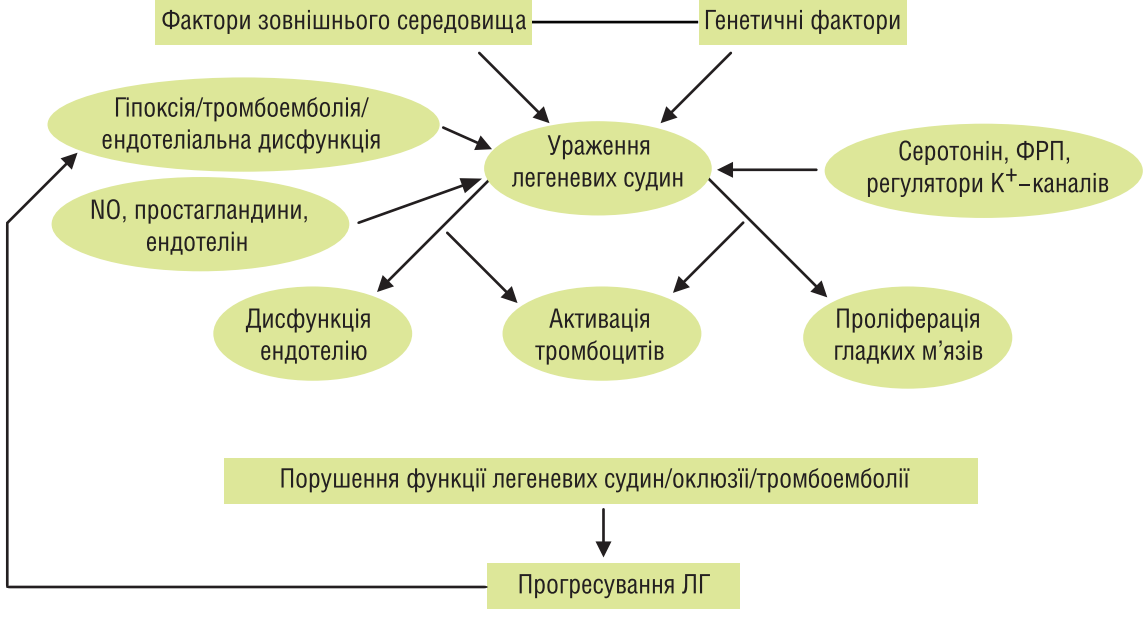


Рис. 1.1. *Сучасні уявлення про патогенез ЛГ (адаптовано за S. Stewart, 2005). ФРП — фактори росту пухлин*

Вагомий елемент у патогенезі захворювання — порушення або зниження нормальної функції вольтажзалежних калієвих каналів гладком'язових клітин легеневих судин. Внаслідок цих порушень додатково виводиться калій і збільшується внутрішньоклітинний зміст кальцію, що призводить до вазоконстрикції. Активація тромбоцитів супроводжується звільненням цілого ряду біологічно активних субстанцій: тромбоцитарного фактора росту, серотоніну, факторів згортання крові та проагрегації. Наслідком цього є прокоагулянтний стан у системі ЛА і виникнення тромботичних ускладнень. Зазначені зміни призводять до того, що дисфункція ендотелію легеневих судин прогресує.

Ще один важливий компонент у патогенезі ЛГ — зниження синтезу простацикліну. При ЛГ відзначають зниження експресії простациклінсинтетази в ЛА малого і середнього діаметра. Відповідно підвищується концентрація антагоніста простацикліну — тромбоксану. Описані порушення частіше виявляють у хворих з ідіопатичною ЛГ і з ЛГ при захворюваннях сполучної тканини.

Ураження міокарда ЛШ і його структурно-функціональна перебудова (ремоделювання) — основні компоненти розвитку СН. Провідну участь у формуванні СН беруть нейрогуморальні системи регуляції кровообігу: РААС, альдостерон, симпатоадреналова система, ендотелінова, кінінова, оксиду азоту, простагландинова та ін. Взаємодія систем нейрогуморальної регуляції запускає певні механізми, які призводять до додаткового порушення регуляції судинного тонусу в системі ЛА. Наслідок цього каскаду реакцій — формування стійкої ЛГ з ремоделюванням легеневих судин, гіпертрофією та ремоделюванням ПШ: порочне коло замикається. При вроджених вадах серця ремоделювання легеневих судин — наслідок впливу сил стресу розтягнення (shear-stress) під дією високого тиску в ЛА. На пізніх стадіях процесу з його хронізацією ЛГ ідіопатичного генезу патофізіологічно не буде відрізнятися від ЛГ внаслідок колагенових хвороб, вроджених вад серця чи лівошлуночкової СН.

КЛІНІКА ТА ДІАГНОСТИКА

Без належного лікування при ЛГ спостерігається швидкий розвиток і прогресування гіпертрофії ПШ, його дилатації та правошлуночкової СН. Це основна причина смерті. При проведенні патогенетичної терапії швидкість прогресування захворювання значно уповільнюється, як і розвиток правошлуночкової СН та відповідно знижується смертність.

Діагностичний підхід при ЛГ потребує проведення серії досліджень з метою підтвердження ЛГ, визначення функціональних змін (клінічний клас), з'ясування причини виникнення ЛГ та оцінки реакції на призначене лікування. Цей послідовний підхід використовують, навіть якщо деякі дослідження надають суперечливу інформацію.

Для практичних цілей можуть бути рекомендовані такі 4 етапи встановлення діагнозу ЛГ:

1) підозра на наявність захворювання;
2) виявлення;
3) визначення ФК;
4) оцінка гемодинамічних змін і реакції на призначене лікування.

1. Підозра на наявність ЛГ

Специфічних симптомів для ЛГ немає. Початкові прояви ЛГ можуть бути мінімальними, що може призвести до запізнення діагностики на ранній стадії захворювання. Найчастіше при підозрі на ЛГ використовують скринінговий метод. Підозра на ЛГ має виникнути з появою таких загальних симптомів, як задишка, втома, слабкість, біль у грудях (за типом стенокардії), серцебиття, синкопальні стани, кашель (іноді кровохаркання), відчуття тяжкості у правому підребер'ї та збільшення об'єму живота. Симптоми у стані спокою відзначають, як правило, у гострих або запущених випадках, а також при дуже швидкому прогресуванні ЛГ. В інших випадках симптоми розмиті й неспецифічні та часто призводять до неправильної діагностики інших захворювань серця і легень.

ЛГ може бути виявлена в пацієнтів без будь-яких симптомів при скринінгових дослідженнях, особливо серед хворих групи ризику або зі схильністю до розвитку ЛГ: системні захворювання сполучної тканини, портальна гіпертензія, ВІЛ-інфекція, вроджені вади серця, ХОХЛ, лівошлуночкова СН.

Іноді підозра на наявність ЛГ виникає при випадковому обстеженні: рентгенографії, ЕКГ, ехоКГ.

2. Виявлення ЛГ

Діагностика ЛГ потребує проведення кількох рутинних досліджень, таких як загальне клінічне обстеження, ЕКГ, рентгенологічне дослідження органів грудної клітки і трансторакальної ехоКГ з допплєром.

При загальному клінічному обстеженні у хворих з розвиненою ЛГ визначають розширення границь серця вправо, прослуховують акцент

II тону на ЛА, пансистолічний шум регургітації на трикуспідальному клапані, діастолічний шум недостатності клапана ЛА, а також III тон. Виявляють розширення шийних вен, гепатомегалію, периферичні набряки, асцит і похолодіння кінцівок. Зазначені симптоми характерні для хворого з уже розвиненими симптомами правошлуночкової недостатності. Часто це супроводжується центральним і периферичним ціанозом. При перкусії та аускультації легень всі звукові феномени зазвичай нормальні.

ЕКГ. Рутинне ЕКГ-дослідження може свідчити про підозру чи додатково підтвердити діагноз ЛГ: виявляють гіпертрофію ПШ, ознаки його розтягнення чи перенавантаження (найчастіше повна блокада правої ніжки пучка Гіса). Подібні феномени можуть бути виявлені і для правого передсердя. Проте відсутність змін на звичайній ЕКГ у спокої не виключає наявності ЛГ.

Рентгенологічне дослідження органів грудної клітки дозволяє виявити патологічні зміни у 90% випадків. Серед найчастіших симптомів: розширення кореня ЛА, що контрастує з втратою малюнка периферичних кровоносних судин у легенях. Можливе виявлення розширення тіней, що належать до правого передсердя і ПШ. При рентгенографії чітко визначають супутні захворювання легень — ХОХЛ або застійні явища в легеневих венах внаслідок лівошлуночкової недостатності, що відповідають зміні тіні серця за наявності вроджених вад та ін.

Трансторакальна ехоКГ з допплєром — найбільш інформативне неінвазивне скринінгове дослідження хворих з підозрою на ЛГ. Метод дозволяє досліджувати швидкість потоку регургітації на трикуспідальному клапані та обчислити САТ у ЛА та ПШ. Згідно з даними у здорових осіб м'яку ЛГ можна визначити при САТ у ЛА близько 36–50 мм рт. ст. або швидкості потоку регургітації на трикуспідальному клапані 2,8–3,4 м/с (при припущенні, що нормальний тиск у правому передсерді становить 5 мм рт. ст.). Незважаючи на високу інформативність методу, слід зазначити, що існують категорії хворих з хибно-позитивним діагнозом за даними ехоКГ: особи похилого і старечого віку за наявності симптомної СН високого ФК. У цьому разі рекомендують проводити верифікацію діагнозу методом катетеризації правих відділів серця і ЛА.

Метод ехоКГ дає можливість оцінити розміри порожнин серця і порожнистої вени, функціональний стан шлуночків, наявність випоту в перикарді, наявність вад серця із шунтуванням крові, ступінь дисфункції клапанів серця. Для ЛГ характерне збільшення порожнини ПЖ, передсердя і порожнистої вени, зниження функціональної здатності ПШ, зменшення розміру ЛШ. Дослідження може бути доповнене внутрішньовенним введенням контрастного для ультразвуку речовини з метою кращого виявлення потоків крові за наявності вади серця.

Обстеження хворих з підозрою на ЛГ має включати проведення функціональних досліджень легень: *дослідження функції зовнішнього дихання і газового складу крові* (в тому числі для визначення ХОХЛ). У хворих з ЛГ зазвичай виявляють зниження легеневої дифузії CO_2 (на 40–80% належного рівня) і помірне зниження дихального об'єму легень. Парціальний тиск кисню в артеріальній крові (PaO_2) при диханні атмосферним повітрям, як правило, нормальний, парціальний тиск вуглекислоти в артеріальній крові ($PaCO_2$) — нормальний або трохи знижений внаслідок гіпервентиляції.

Важливий метод обстеження для виявлення хворих з хронічною ТЕЛА — *вентиляційно-перфузійне сканування легень*. У хворих з ідіопатичною ЛГ показники вентиляційно-перфузійного сканування, як правило, у нормі. Можливі невеликі периферичні дефекти перфузії, що анатомічно не відповідають легеневим сегментам. При хронічній ТЕЛА типовим є визначення дефектів перфузії, які відповідають сегментарним або частковим ділянкам при нормальних показниках вентиляції. При ХОХЛ, навпаки, — типове виявлення дефектів перфузії, що супроводжуються відповідними дефектами вентиляції.

КТ легень може більш точно виявити захворювання паренхіми легень, наявність стовщень плеври (особливо міждольової), локального випоту та патології лімфовузлів. Також за допомогою цього методу дослідження можна краще діагностувати тип ураження легень за наявності ознак посилення інтерстиціального малюнка на звичайній рентгенограмі легень та відсутності ознак лівошлуночкової СН. Проведення КТ з контрастуванням судин допомагає діагностувати хронічну ТЕЛА. У таких випадках визначають оклюзії та стенози, ознаки реканалізації тромбу, дефекти перфузії. Остаточне показання для проведення ендартеректомії визначають при прямій ангіографії ЛА.

3. Визначення ФК

Об'єктивна оцінка функціонального стану хворих неможлива без проведення навантажувальних тестів. Найпростіший для прак-

тичного використання тест з 6-хвилинною ходьбою. Для проведення тесту необхідно провести оцінку дистанції, яку хворий зможе пройти протягом зазначеного проміжку часу. Складніший метод ергоспірометрії, при якому можна оцінити не лише здатність хворого до виконання фізичного навантаження, але й показники газообміну, і головне — споживання кисню. Метод набагато складніший і його використання обмежене спеціалізованими стаціонарами. Дані про відповідність результатів навантажувальних тестів функціональному стану наведено в табл. 1.2.

Таблиця 1.2

Об'єктивізація ФК за даними навантажувальних тестів

ФК	Дистанція ходьби, яку здатний подолати хворий за 6 хв, м	Максимальне споживання кисню, мол/м^2 за 1 хв
I	426–550	18,1–22,0
II	300–425	14,1–18,1
III	150–300	10,1–14,0
IV	<150	<10

4. Оцінка гемодинамічних змін і реакції на лікування

Золотий стандарт у встановленні діагнозу ЛГ — *катетеризація правих відділів серця і ЛА*. При цьому підтверджується діагноз і безпосередньо встановлюється ступінь ЛГ, а також з'являється можливість визначити вазореактивність легеневих судин у відповідь на застосування лікарських засобів. При катетеризації визначають тиск у ЛА, серцевий викид, ЛСО, тиск у правому передсерді, тиск заклинювання в легеневих капілярах. ЛГ визначають при підвищенні АТ в ЛА >25 мм рт. ст. у стані спокою або >30 мм рт. ст. при навантаженні, при рівні тиску заклинювання в легеневих капілярах ⩽15 мм рт. ст. і рівні ЛСО >3 мм рт. ст./л/хв. При катетеризації беруть кров з різних порожнин серця і ЛА для визначення газового складу і насичення крові киснем. Це може допомогти у визначенні локалізації шунтів. Крім того, показники гемодинаміки мають прогностичне значення: низька величина серцевого викиду, високий тиск у ЛА і правому передсерді, низьке насичення центральної венозної крові киснем асоціюється з дуже поганим прогнозом. У разі необхідності при катетеризації можливе проведення ангіопульмонографії. При катетеризації ЛА слід проводити тести з вазодилататорами. На жаль, таке тестування можна проводити лише з препаратами короткої дії. Для цих цілей використовують внутрішньовенне введення простацикліну чи аденозину фосфату та інгаляції оксиду азоту. Позитивною вважають відповідь, коли відзначають зниження САТ у ЛА на 10 мм рт. ст., досягнення абсолютного значення тиску <40 мм рт. ст. при збільшенні чи незмінній величині серцевого викиду. У хворих з позитивним результатом тесту встановлено стійку тривалу відповідь при лікуванні вазодилататорами, перш за все антагоністами кальцію. Саме в цих хворих тривала монотерапія антагоністами кальцію супроводжується поліпшенням ФК і, можливо, підвищенням виживаності. Зазвичай позитивну відповідь виявляють лише у 10–15% хворих з ідіопатичною ЛГ. Емпіричне призначення антагоністів кальцію у високих дозах без визначення вазореактивності часто супроводжується погіршенням стану чи тяжкими побічними ефектами цієї терапії.

Відповідно до рекомендацій Американської колегії фахівців з торакальної медицини в узгоджених рекомендаціях по АГ вважається, що цей тест необхідно рутинно використовувати в усіх хворих з ЛГ. Водночас його не слід застосовувати у осіб, яким не показана терапія антагоністами кальцію, як правило, це пацієнти з IV ФК.

Використання неінвазивного визначення реакції тиску в ЛА на вазодилататори методом ехоКГ може призводити до значних помилок і не може замінити катетеризацію.

Останній крок при діагностиці ЛГ — визначення її типу та асоційованих захворювань або станів. Як ми вже відзначали, дані ехоКГ дозволяють визначити наявність вроджених вад серця із шунтуванням крові, дисфункції ЛШ, ступінь порушення функції ПЖ. Біохімічне та імунологічне дослідження сироватки крові дозволяє виявити системні захворювання сполучної тканини та СНІД; рентгенологічне дослідження (рутинне, а за необхідності КТ) — підтвердити наявність ХОБЛ. Біохімічне дослідження сироватки крові у поєднанні з УЗД органів черевної порожнини дозволяє виявити хворих з ураженням печінки та портальною гіпертензією. КТ із контрастуванням, вентиляційно-перфузійним скануванням і ангіопульмонографією дають можливість виявити пацієнтів з хронічною ТЕЛА.

Згідно з рекомендаціями експертів ВООЗ (1998) для хворих з ЛГ адаптована функціональна класифікація NYHA, яка початково була запропонована для осіб з ХСН (табл. 1.3).

Таблиця 1.3

Функціональна класифікація ЛГ за ВООЗ (1998)

ФК	Симптоматика
I	Хворі з ЛГ без обмеження фізичної активності. Звичайні фізичні навантаження не призводять до появи задишки, втоми, болю в грудях та синкопальних станів
II	Пацієнти з ЛГ і незначним обмеженням у виконанні фізичного навантаження. У стані спокою симптоми відсутні. Звичайне фізичне навантаження спричиняє задишку, втому, біль у грудях або синкопальні стани
III	Хворі з ЛГ і значним обмеженням фізичної активності. У стані спокою вони відчувають себе комфортно. Фізичне навантаження менше, ніж звичайне, спричиняє у них значну задишку або втому, біль у грудях або синкопальні стани
IV	Пацієнти з ЛГ, які не можуть виконувати будь-які фізичні навантаження без появи симптомів. У хворих є симптоми правобічної СН. Задишку і слабкість відзначають у стані спокою. Дискомфорт посилюється при будь-якій фізичній активності

Як правило, у хворих з IV ФК відзначають симптоми розвиненої правобічної СН. Цілком зрозуміло, що прогресування ФК від I до IV відображає еволюцію/прогресування правошлункової СН.

ЛІКУВАННЯ ЛГ

Мета лікування ЛГ — зменшення вираженості симптомів, уповільнення прогресування захворювання, поліпшення якості життя хворих і збільшення його тривалості. Лікування необхідно починати одразу ж після встановлення діагнозу.

Хворі з ЛГ мають уникати надмірних фізичних навантажень, різких змін пози тіла (ризик ортостатичних реакцій і синкопе), тютюнопаління, надмірного споживання кухонної солі. Не слід використовувати протизаплідні засоби, що містять естрогени, необхідно також запобігати вагітності у зв'язку з високим ризиком материнської смертності (50%). Рекомендується уникати прийому препаратів (в тому числі рослинного походження), що містять потенційні вазоконстрикторні речовини. Бажано запобігати простудним захворюванням, проводити вакцинацію проти грипу. Хворим з ЛГ слід виключити підйом у гори (>1 тис. м над рівнем моря), а при перельотах у літаку бути готовими до користування кисневими масками.

При тривалій подорожі рекомендується робити короткі перерви для нетривалих прогулянок кожні 2 год. У літаках рекомендується вставати з крісла і ходити по салону.

При проведенні хірургічного лікування необхідно пам'ятати, що загальна анестезія та інтубація трахеї пов'язані з дуже високим ризиком розвитку вагусних ускладнень.

Основний алгоритм лікування включений у заключний документ Всесвітнього симпозіуму щодо ЛГ (Венеція, 2003). У 2007 р. провідні експерти США його дещо доповнили відповідно до нових даних доказової медицини (рис. 1.2).

Загальна терапія хворих з ЛГ включає прийом антикоагулянтів, діуретиків та дигоксину, а також інгаляції кисню. Результати короткочасних досліджень свідчать про зменшення вираженості симптомів і зниження вмісту катехоламінів у крові при застосуванні дигоксину в терапії ЛГ. Дигоксин також показаний з метою поліпшення контролю ЧСС при фібриляції передсердь.

Діуретики рекомендовані як для лікування, так і профілактики застійних явищ. Відповідь на прийом діуретиків може значно змінюватися, тому дози препаратів підбирають індивідуально. Слід ретельно моніторувати функцію нирок і показники електролітного обміну для запобігання розвитку ускладнень хронічної діуретичної терапії. Антагоністи альдостерону (спіронолактон) можна використовувати при розвитку хронічної СН III–IV ФК.

Застосування кисню сприяє поліпшенню оксигенації крові. Мета лікування — підтримка насичення гемоглобіну киснем на рівні не менше 90%. У деяких випадках тривале застосування кисню, особливо у високих дозах, може спричинити легеневу вазоконстрикцію і привести до погіршення стану хворого. Використання кисню особливо ефективне у пацієнтів з ХОХЛ, Водночас при вроджених вадах серця його застосування буде практично неефективним.

Застосування непрямих антикоагулянтів (варфарину) при ЛГ, за даними ретроспективних аналізів, привело до поліпшення результатів лікування хворих з ідіопатичною ЛГ. Результатів проспективних досліджень ефективності варфарину при цій патології немає. Також є певні докази ефективності кумаринових похідних у хворих з ЛГ внаслідок ТЕЛА. Рутинне застосування варфарину при ЛГ, пов'язаній з колагенозами

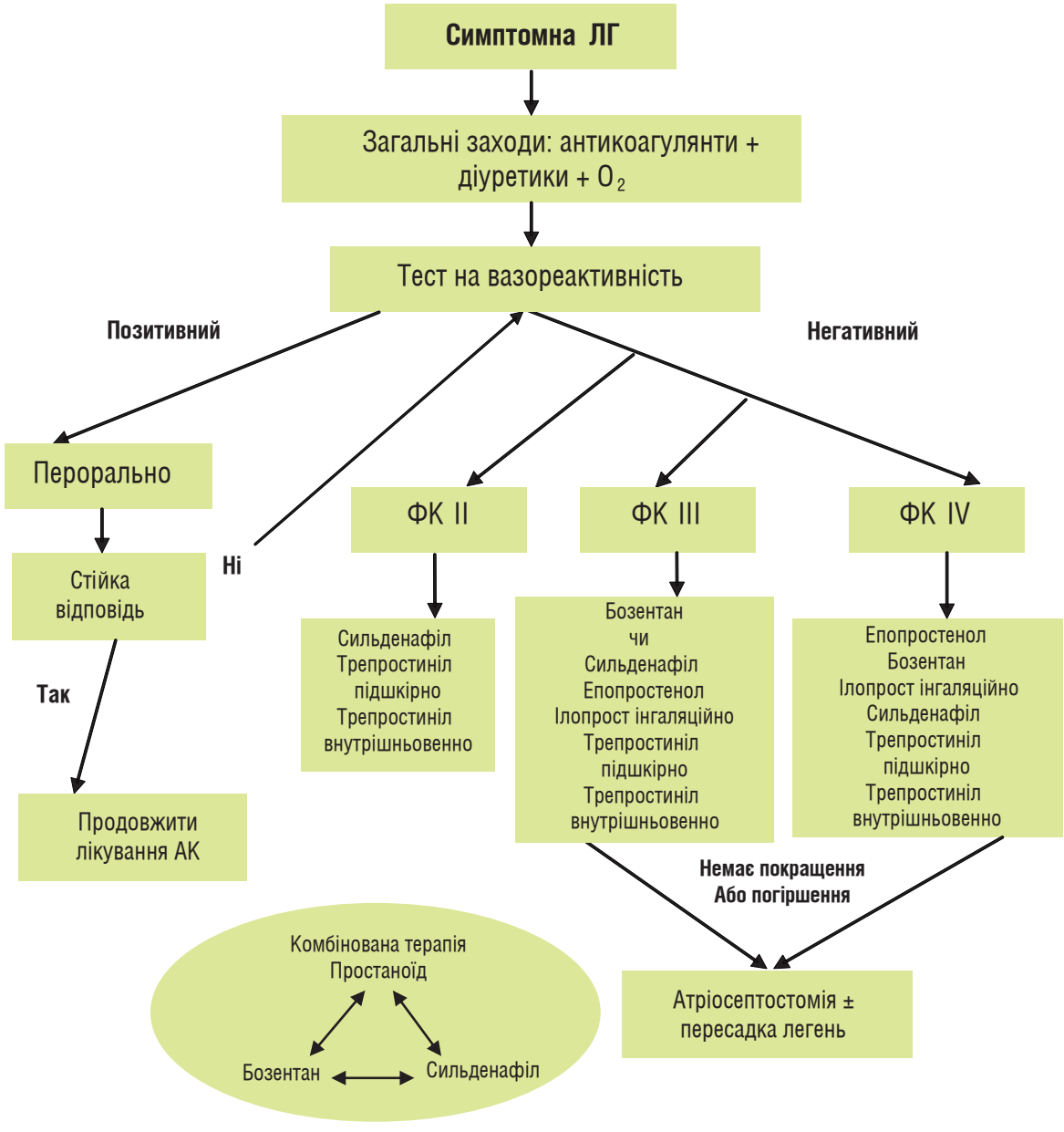


Рис. 1.2. *Алгоритм лікування ЛГ (адаптовано з Updated ACCP Clinical Practice Guidelines, 2007). АК – антагоністи кальцію*

чи вродженими вадами серця, може значно підвищувати ризик розвитку шлунково-кишкових кровотеч і гемоптозу. Цільовим рівнем при призначенні кумаринів є МНВ 1,5–2,5.

Огляд основних медикаментозних засобів для терапії ЛГ та їх ефективність за даними доказової медицини наведені в табл. 1.4.

Антагоністи кальцію показали високу ефективність щодо зниження тиску в ЛА, поліпшення симптомів і якості життя, а також підвищення виживаності у хворих з ідіопатичною ЛГ. Цей ефект лікування проявляється лише у хворих з позитивною відповіддю тесту на вазодилатацію. Частка цих пацієнтів становить близько 10% усіх хворих з ідіопатичною ЛГ. В осіб без позитивної відповіді при проведенні функціонального тесту призначення антагоністів кальцію може спричинити погіршення, зниження оксигенації крові, тяжку системну гіпотензію. Вважають, що достовірний результат тесту можна одержати лише при інвазивному дослідженні, дані УЗД в цьому разі неінформативні. Антагоністи кальцію слід використовувати у високих дозах. Вважають, що ефективність антагоністів кальцію підвищуєть-

Таблиця 1.4

Сучасні лікарські засоби для лікування ЛГ

Лікарський засіб	Показання	Протипоказання	Коментарі
Антикоагулянти: варфарин (клас рекомендацій IIA)	Запобігання тромбозів ЛА	Обмеження при системних захворюваннях сполучної тканини	Асоціюється з подовженням життя у хворих з ідіопатичною та сімейною ЛГ. Даних щодо ефективності варфарину при інших формах ЛГ практично немає
Кисень (клас рекомендацій IIA)	Особливо при ЛГ у осіб з ХОХЛ. Рекомендовано застосовувати низькі концентрації O_2 (2 л/хв)	Може викликати вазоконстрикцію. Слід застосовувати з обережністю під моніторингом	Є інтегрованим компонентом лікування всіх форм ЛГ
Підтримувальна симптоматична терапія: діуретики (клас рекомендацій I), дигоксин (клас рекомендацій IIB)	Застосовують при правошлуночковій СН. Дигоксин поліпшує серцевий викид у хворих із симптомами, що зберігаються, на фоні стандартного лікування	У хворих похилого віку дигоксин застосовують з обережністю у зв'язку з підвищенням ризику токсичності	Дигоксин лишається золотим стандартом лікування правобічної СН з ознаками перенавантаження рідиною. При інших формах СН ефективніші інгібітори АПФ і блокатори β-адренорецепторів
Антагоністи кальцію: дилтіазем, ніфедипін, амлодипін (клас рекомендацій I)	Знижують тиск у ЛА. Знижують смертність у хворих з позитивною реакцією на лікування. Терапію слід розпочинати у стаціонарі, ретельно титрувати дозу під контролем АТ, оксигенації крові і толерантності до навантажень	Антагоністи кальцію не призначають без тесту на вазодилатацію. У хворих з негативною відповіддю антагоністи кальцію не виявляють позитивних ефектів і часто викликають побічні. При низькому тиску в ЛА (⩽10 мм рт. ст.) і низькій величині серцевого викиду (⩽2,1 л/хв/м^2) антагоністи кальцію протипоказані	Частина хворих зі стійкою позитивною реакцією на лікування антагоністами кальцію становить близько 10%
Тривала терапія простагландинами: епопростенол (клас рекомендацій I), ілопрост (внутрішньовенно чи інгаляційно) (клас рекомендацій IIA), трепростиніл (клас рекомендацій IIA)	Ремоделювання судин у системі ЛА, зменшення ураження клітин і гіперкоагуляції. Показано всім хворим з ЛГ, в яких відсутня відповідь на звичайне лікування. Терапія перед трансплантацією	Дуже дороге лікування. Звичайне лікування необхідно продовжувати. Антагоністи кальцію слід відмінити. Відзначають ефект рикошету при відміні (різкий підйом тиску в ЛА). Дозу простагландинів титрують до зменшення вираженості симптомів	Терапія простагландинами була першим доведеним способом поліпшення прогнозу у хворих з ЛГ. Слід проводити у спеціальних центрах, що мають відповідний досвід
Антагоністи ендотелінових рецепторів: бозентан (клас рекомендацій I), ситаксентан (клас рекомендацій IIA), амбризентан (клас рекомендацій IIA)	Для лікування ідіопатичної ЛГ або ЛГ при системних захворюваннях сполучної тканини у хворих III або IV ФК	Протипоказано при вагітності, помірній чи тяжкій дисфункції печінки, під час прийому циклоспорину, глібенкламіду, при гіперчутливості	Терапія викликала зменшення вираженості симптомів, підвищення толерантності до навантаження, поліпшення показників гемодинаміки і структурних змін у легеневих судинах. Відзначено вповільнення прогресування захворювання, підвищення якості життя і збільшення її тривалості
Інгібітори фосфодіестерази-5: сильденафіл (клас рекомендацій I)	Для лікування ідіопатичної ЛГ у хворих II–IV ФК (для інших типів ЛГ — клас рекомендацій IIA)	Протипоказано хворим, які приймають органічні нітрати чи донатори оксиду азоту. При тривалому прийомі відзначають порушення кольоросприйняття	Доведено зменшення вираженості симптомів, зниження тиску в ЛА, підвищення толерантності до навантаження, уповільнення прогресування захворювання

ся при одночасному застосуванні з варфарином. У хворих із СН перевагу слід віддати амлодипіну. Водночас вважається, що при IV ФК антагоністи кальцію не показані. Терапію потрібно починати у стаціонарі, ретельно титрувати дозу під контролем АТ, контролювати показники оксигенації крові й толерантність до навантажень.

Антагоністи рецепторів ендотеліну-1. Як зазначено вище, ендотелін-1 відіграє одну із провідних ролей у формуванні та прогресуванні ЛГ при її ідіопатичній формі, захворюваннях сполучної тканини і вроджених вадах серця. Це визначає важливу роль блокаторів рецепторів ендотеліну-1 в терапії ЛГ. Бозентан став першим блокатором рецепторів ендотеліну-1 А- і В-типів для перорального прийому. У проспективних рандомізованих дослідженнях встановлена його здатність знижувати тиск у ЛА, ЛСО і поліпшувати серцевий викид у хворих III–IV ФК. Це супроводжувалося значним поліпшенням ФК, зменшенням вираженості симптомів і підвищенням толерантності до навантаження та якості життя. Також відзначали уповільнення прогресування захворювання, зниження ступеня ремоделювання ПШ. Основним результатом терапії бозентаном стало підвищення виживаності протягом 1 року (96%) і 2 років (89%) порівняно з контрольною групою (69 і 57% відповідно). Таким чином, бозентан показаний для лікування ЛГ ідіопатичного генезу, при системних захворюваннях сполучної тканини, вроджених вадах серця, дії токсичних речовин, а також при ВІЛ-інфекції. Доза бозентану на початку лікування становить 62,5 мг 2 рази на добу, через 4 тиж терапії за умов хорошої переносимості дозу подвоюють. При погіршенні стану хворих бозентан відміняють і призначають альтернативну терапію. Дослідження ефективності бозентану при ЛГ II ФК на момент написання настанови ще не закінчено. Протягом останніх років отримано позитивні результати клінічних досліджень щодо інших блокаторов рецепторів ендотеліну-1 — ситаксентану та амбризентану.

Простагландини (простаноїди). Як відзначено вище, простаноїди беруть активну участь у регуляції функції ендотелію, адгезії та агрегації, запаленні та проліферації клітин у легеневих судинах. Відповідно недостатність простацикліну (абсолютна чи відносна) може відігравати значну роль у патогенезі ЛГ. Отже, призначення екзогенного простацикліну (парентерально чи інгаляційно) при ЛГ патогенетично обґрунтоване.

Найбільш досліджений препарат, який відповідно має найбільшу доказову базу серед простаноїдів — це епіпростенол (синтетичний аналог простацикліну). Внутрішньовенна терапія епіпростенолом протягом 12 тиж поліпшувала гемодинаміку, симптоми захворювання, якість життя та сприяла покращанню результатів тесту 6-хвилинної ходьби. Прогресуюче ремоделювання ПШ зменшувалося, і цей позитивний результат зберігався у віддалений період. У деяких дослідженнях встановлене підвищення виживаності хворих, які одержували цю терапію, порівняно зі стандартною терапією ЛГ. Внутрішньовенна терапія епіпростенолом ефективна у пацієнтів з ідіопатичною ЛГ, при дифузних захворюваннях сполучної тканини, дії токсинів, вроджених вадах серця із шунтуванням крові справа наліво III–IV ФК. Початкова доза становить 2 нг/кг/хв з подальшим її підвищенням за умови хорошої переносимості до 30 нг/кг/хв. Можна застосовувати і більш високі дози, але при цьому підвищується ймовірність розвитку побічних ефектів. Побічні ефекти терапії епіпростенолом включають гіперемію з припливами крові, нудоту, блювання, діарею, біль у ділянці щелепи, скелетно-м'язовий біль, шкірні висипання еритематозного характеру, а також ускладнення, пов'язані з тривалим застосуванням центрального катетера. З огляду на складність проведення цю терапію необхідно призначати лише в центрах, що мають відповідний досвід.

Інший препарат простаноїдів з доведеною ефективністю — ілопрост, який можна використовувати як для інфузій, так і в інгаляційній формі. Інгаляційна терапія ілопростом для хворого є більш простою у порівнянні з інфузією, також поліпшує гемодинаміку, сприяє збільшенню дистанції ходьби за 6 хв, знижує ФК захворювання, симптоми і якість життя після 12 тиж її застосування. Побічні ефекти включають кашель, припливи крові з почервонінням, головний біль, біль у щелепі, нудоту й гіпотензію. Ця терапія ефективна в осіб з ідіопатичною ЛГ, при дифузних захворюваннях сполучної тканини, дії токсинів, врождених вадах серця із шунтуванням крові справа наліво, тромбоемболічній хворобі та III–IV ФК ЛГ. Рекомендована доза — 6–9 інгаляцій 2,5 мкг ілопросту щодня з використанням портативного розпилювача. Дозу можна підвищувати до 5 мкг за умов хорошої переносимості. Цей спосіб терапії простагландинами має певні переваги, але віддалена ефективність (вплив

на смертність) її не доведена. Внутрішньовенна терапія ілопростом мало відрізняється від застосування епіпротенолу.

Ще один препарат простаноїдів — трепростиніл — бензидиновий аналог простацикліну, який можна вводити внутрішньовенно чи підшкірно. Профіль побічних ефектів внутрішньовенної терапії трепростинілом подібний до такого у епіпростенолу. Початкова доза становить 5 нг/кг/хв з поступовим підвищенням до 60 нг/кг/хв.

Безперервне підшкірне введення трепростинілу протягом 12 тиж викликало клінічне поліпшення зі збільшенням дистанції 6-хвилинної ходьби. Це супроводжувалося позитивною динамікою симптомів, показників гемодинаміки та якості життя. Підшкірне введення трепростинілу показане пацієнтам з ідіопатичною ЛГ, при захворюваннях сполучної тканини, вроджених вадах серця при II–IV ФК. Побічні ефекти цієї терапії включають біль у місці ін'єкції, діарею, біль у щелепі та набряки. Початкова доза становить 1,25 нг/кг/хв із поступовим підвищенням до 22,5 нг/кг/хв. Технологія введення включає використання спеціального інфузійного мікронасосу, який створює додатковий тиск для постійного введення. Цей лікарський засіб також слід застосовувати лише в центрах із достатнім досвідом застосування цієї терапії.

Інгібітори фосфодіестерази (ФДЕ)-5. З огляду на важливу роль дисфункції ендотелію в патогенезі ЛГ застосування препаратів, що спричиняють безпосередній вплив на продукцію оксиду азоту, стало ще одним перспективним напрямком у лікуванні цього захворювання. Перший з них — сильденафіл — специфічний інгібітор ФДЕ-5. Цей фермент відповідає за розпад цГМФ, за допомогою якого реалізуються ефекти оксиду азоту. Широко представлений у легеневому судинному руслі. Основним показанням для призначення сильденафілу до останнього часу була еректильна дисфункція. Також встановлено, що цей препарат після 12 тиж прийому здатний знижувати тиск і судинний опір у ЛА, збільшувати серцевий викид у пацієнтів з ЛГ. У цей період відзначали зменшення вираженості симптомів, збільшення дистанції 6-хвилинної ходьби і зниження ФК, крім цього відзначене збільшення періоду клінічного поліпшення стану хворих. Ефект препарату не залежить від дози. Засіб добре переноситься, найчастіші побічні явища — носова кровотеча, головний біль і закладеність носа. Ефективність сильденафілу доведена у пацієнтів II–IV ФК з ідіопатичною ЛГ, при дифузних захворюваннях сполучної тканини, вроджених вадах серця із шунтуванням крові справа ліворуч. Припускають, що препарат може бути ефективним у хворих з ЛГ тромбоемболічного походження. Рекомендована доза становить 20 мг 3 рази на добу. Препарат протипоказаний хворим, які приймають органічні нітрати чи донатори оксиду азоту.

У прямих порівняльних дослідженнях ефективності щодо сурогатних точок з бозентаном (дистанція 6-хвилинної ходьби, маса міокарда ПШ) встановлена практично однакова ефективність протягом 12-тижневого курсу лікування. Ефективність інших блокаторов ФДЕ-5 (у тому числі тадалафілу) при ЛГ на момент написання настанови проходить етап дослідження.

Комбінована медикаментозна терапія. У клінічній практиці для досягнення більшого ефекту раціонально застосовувати лікарські засоби з різними механізмами дії, які можуть впливати на різні ланки патогенезу і таким чином потенціювати ефекти один одного. Однак у терапії ЛГ при виборі комбінації препаратів різних класів спираються більш на інтуїцію, ніж на дані доказової медицини

Існують одиничні пілотні дослідження, в яких вивчали ефективність і безпеку різних комбінацій: епопростенолу і бозентану, ілопросту та бозентану. Кілька невеликих досліджень проведено для оцінки ефективності та безпеки комбінованої терапії простаноїдами та інгібіторами ФДЕ-5. Встановлено більш значний гемодинамічний ефект комбінованого лікування порівняно з монотерапією. Але досі віддалені результати такої терапії залишаються невизначеними: є відомості як про позитивний, так і про негативні наслідки. Не виявлено клінічно значущих взаємодій між наведеними лікарськими засобами при їх одночасному призначенні.

Комбінована терапія бозентаном і сильденафілом приводить до більш значного, ніж монотерапія, збільшення дистанції 6-хвилинної ходьби, цей ефект зберігається протягом 6–12 міс. Це супроводжувалося також позитивною динамікою показника максимального споживання кисню. Проспективних досліджень ефективності такої терапії на момент написання настанови немає. Водночас відомо, що бозентан значно знижує концентрацію сильденафілу в плазмі крові, але клінічні наслідки такої взаємодії залишаються невивченими.

Можливо, у найближчому майбутньому комбіноване лікування пероральними та інгаляцій-

Таблиця 1.5

Хірургічне лікування ЛГ

Спосіб лікування	Показання	Протипоказання	Коментарі
Передсердна септостомія: паліативна процедура, за допомогою якої створюється отвір для скидання крові, що веде до зниження тиску в правих відділах серця, особливо у хворих з тяжкими формами ЛГ (клас рекомендацій IIA)	Тяжка форма ЛГ, рефрактерна до терапії простагландинами, що супроводжується повторними синкопальними станами	Термінальна стадія правошлуночкової СН або значна лівошлуночкова СН	Втручання слід проводити в спеціалізованих центрах з відповідно підготовленими спеціалістами
Тромбоендартеріектомія: хірургічне видалення організованих тромботичних матеріалів і внутрішньої оболонки артерії починаючи зі стовбура до сегментарних гілок ЛА (клас рекомендацій IIA)	Посттромбоемболічна форма ЛГ. Рекомендована хворим усіх вікових категорій	Тяжкі захворювання легень	Прогноз у хворих з ЛГ внаслідок хронічної тромбоемболії несприятливий: 5-річна виживаність становить 10%
Трансплантація серця і легень (клас рекомендацій I)	Прогресуюча ЛГ, коли, незважаючи на адекватне медикаментозне лікування, стан пацієнта відповідає III–IV ФК	Кандидати мають відповідати міжнародним стандартам трансплантації серця та легень	Трансплантація органів — лімітована операція, її проведення можливе лише у відповідних центрах

ними препаратами зможе відмінити необхідність застосування тривалої парентеральной терапії у хворих з ЛГ. Для цього необхідно провести ретельно сплановані клінічні випробування. Однак слід враховувати фармакоекономічні фактори. Усі сучасні препарати для лікування ЛГ дорогі, і необхідно визначити не просто ефективність, а реальне співвідношення вартість/ефективність для перспективних стратегій комбінованої терапії ЛГ.

Інтервенційне та хірургічне лікування ЛГ. Існує кілька типів інтервенційного та хірургічного лікування ЛГ. Огляд основних типів втручань і їх ефективність за даними доказової медицини наведені в табл. 1.5.

Передсердна септостомія (паліативна процедура) — створення отвору в міжпередсердній перегородці для скидання крові, яке призводить до зниження тиску в правих відділах серця, особливо у хворих з тяжкими формами ЛГ (IV ФК). У деяких пацієнтів спостерігається спонтанне відкриття овального отвору з відповідним клінічним ефектом. Процедуру проводять за допомогою спеціального балонного катетера. Показана хворим з рефрактерними формами ЛГ, коли тривала патогенетична терапія (бозентан або простагландини) не приводить до поліпшення їх клінічного стану. Не показана хворим з термінальними стадіями правошлуночкової СН або зі значною лівошлуночковою СН. Ризик летального кінця при проведенні цієї процедури становить 5–6%, виконувати її слід лише у відповідних центрах. Віддалені результати балонної передсердної септостомії невідомі.

Легенева тромбоендартеріектомія — ефективний метод лікування ЛГ, яка виникла внаслідок хронічного тромбозу та/чи емболії ЛА. Важливий елемент успішного проведення оперативного втручання — відбір пацієнтів. Важливо, щоб саме тяжкість тромботичної оклюзії визначала тяжкість ЛГ. При цьому сама величина тиску в ЛА не має значення для проведення оперативного втручання, оскільки у пацієнтів з найвищим рівнем тиску буде досягнуто найвищого ефекту від такого втручання. Для відбору хворих слід використовувати дані катетеризації правих відділів серця та ангіопульмонографії. Періопераційна смертність у кращих медичних центрах варіює від 5 до 11%. Хоча на сьогодні не проведені контрольовані дослідження ефективності такого оперативного лікування, користь від нього виявляють майже відразу: у більшості хворих регресують симптоми, підвищується переносимість фізичного навантаження, поліпшуються гемодинамічні показники та якість життя. За даними ретроспективного аналізу 5-річна виживаність після вдало проведеного оперативного лікування досягає 75%.

Трансплантація легень або комплексу легень і серця — радикальний хірургічний метод лікування хворих з ЛГ. Операція показана при прогресуючій ЛГ, коли, незважаючи на адекватне медикаментозне лікування, стан пацієнта відповідає III–IV ФК. Усі хворі за результатами

тесту 6-хвилинної ходьби <400 м можуть розглядатися як кандидати для проведення трансплантації. При трансплантації лише легень рекомендують проводити пересадження обох легень, а за наявності значних структурно-функціональних змін ПШ операцією вибору є трансплантація серця і легень. Трансплантація органів — лімітована операція, її проведення можливе лише у відповідних центрах. Хворі після операції мають отримувати імуносупресивну терапію. Виживаність після трансплантації серця і легень у хворих з ідіопатичною ЛГ у кращих центрах становить: через 1 рік — 64% (в останні роки — до 74%), через 3 роки — 54%, через 5 років — 44%. У пацієнтів з вродженими вадами серця результати операції, як правило, гірші. Відбір кандидатів для трансплантації серця і легень значно варіює в різних центрах. Водночас бажано, щоб пацієнти були молодшими 50 років, без наявних системних захворювань, таких як неконтрольований цукровий діабет з ураженням органів, виражений атеросклероз, злоякісні новоутворення.

Лікування інших форм ЛГ. На сьогодні з погляду доказової медицини не визначена пріоритетна терапія лікування ЛГ у осіб з ХОХЛ. Мета терапії цих пацієнтів — максимальне збереження функції легень і попередження прогресування бронхообструкції. Стандартна терапія може включати похідні еуфіліну, стимулятори β-адренорецепторів, антигістамінні препарати і стероїдні гормони. Слід запобігати розвитку фібриляції передсердь. При її розвитку можливе призначення дигоксину для контролю ЧСС. Є дані про позитивний вплив статинів, які попереджають деструкцію легеневої тканини.

Пацієнтам з ідіопатичним легеневим фіброзом показана терапія імунодепресантами і цитостатиками відповідно до стандартів лікування цього захворювання. Особи з лівошлуночковою СН мають отримувати стандартну терапію діуретиками, інгібіторами АПФ і блокаторами β-адренорецепторів, антагоністами альдостерону та за необхідності дигоксином. Можливо, у цих хворих буде позитивною відповідь на призначення антагоністів рецепторів ендотеліну-1.

Спостереження хворих з ЛГ

Після встановлення діагнозу і призначення патогенетичної терапії хворим з ЛГ рекомендовано перебувати на диспансерному обліку за місцем проживання. Терапію ЛГ призначають довічно. Мета спостереження — визначення ефекту призначеного лікування і його своєчасна корекція, формулювання прогнозу щодо життя і працездатності. Слід максимально використовувати неінвазивні процедури в динаміці спостереження: тест із 6-хвилинною ходьбою (1 раз на 3 міс) і ехоКГ (1 раз на 6 міс). Погіршення стану і відсутність ефекту від проведеної терапії — показання для госпіталізації та проведення катетеризації серця з визначенням подальшої тактики лікування.

Прогноз

Прогноз при ЛГ значно відрізняється залежно від її етіології. Прогноз ідіопатичної ЛГ несприятливий, у середньому тривалість життя хворого становить 2,8 року. Для ЛГ при системній склеродермії тривалість життя становить лише 1 рік. Прогноз залежить від строків приєднання СН. За її наявності прогноз вкрай несприятливий. Вважається, що сучасне раціональне лікування здатне продовжити період життя цих пацієнтів; проведена терапія в окремих випадках дає час для підготовки до трансплантації серця й легень. Це положення відображене в заключному документі Всесвітнього симпозіуму щодо ЛГ (Venice expert meeting, 2003).

ЛІТЕРАТУРА

1. Рекомендации Украинской ассоциации кардиологов по профилактике и лечению артериальной гипертензии (2004) Киев, 84 с.
2. Abman S.H. (2007) Recent advances in the pathogenesis and treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. Neonatology, 91: 283–290.
3. Badesch D.B., Abman S.H., Simmoneau G. et al. (2007) Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. Updated ACCP Evidence-based clinical practice guidelines. Chest, 131: 1917–1928.
4. Barst R.J., McGoon M., Torbicki A. et al. (2004) Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension (World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension in Venice, 2003). J. Am. Coll. Cardiol., 43, Suppl. S.: 40S–47S.
5. Badesch D.B., Abman S.H., Simmoneau G. et al. (2007). Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. Updated ACCP Evidence-based clinical practice guidelines. Chest., 131: 1917–1928.
6. Benza R.L., Park M.H., Keogh A.et al. (2007) Management of pulmonary arterial hypertension with a focus on combination therapies. J. Heart Lung Transplant., 26: 437–446.
7. Gaine S.P., Rubin L.J. (1998) Primary pulmonary hypertension. Lancet, 352: 719–725.
8. Galie N., Torbicki A., Barst R. et al. (2004) Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. Eur. Heart. J., 25: 2243–2278.
9. Gaynor S.L., Maniar H.S., Bloch J.B. et al. (2005) Right atrial and ventricular adaptation to chronic right ventricular pressure overload. Circulation., 112: I212–I218.
10. Gibbs J.S.R., Higenbottam T.W. for British Cardiac Society Guidelines and Medical Practice Committee (2001) Recommendation on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. Heart, 86, Suppl. 1: i1–i13.
11. Ishida K., Masuda M. (2007) Thromboendarterectomy for severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Asian Cardiovasc. Thorac. Ann., 3: 229–233.
12. Keogh A.M., McNeil K.D., Williams T. et al. (2003) Pulmonary artery hypertension: a new era in management. Med. J. Aust., 178: 564–567.
13. Law M.A., Grifka R.G., Mullins C.E. et al. (2007) Atrial septostomy improves survival in select patients with pulmonary hypertension. Am. Heart J., 153: 779–784.
14. Macchia A., Marchioli R., Marfisi R. et al. (2007) Meta-analysis of trials of pulmonary hypertension: a clinical condition looking for drugs and research methodology. Am. Heart J., 153: 1037–1047.

15. McGoon M., Gutterman D., Steen V. et al. (2004) Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest., 126: 14S–34S.
16. McLaughlin V.V., Presberg K.W., Doyle R.L. et al. (2004) Prognosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest., 126: 78S–92S.
17. Rubin L.J. (2004) Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest., 126: 7S–10S.
18. Simonneau G., Galie N., Rubin L.J. et al. (2004) Clinical classification of pulmonary hypertension. J. Am. Coll. Cardiol., 43, Suppl S.: 5S–12S.
19. Stewart S. (2005) Pulmonary arterial hypertension. London and New York: Taylor&Francis, 56 p.
20. The American Society for Transplant Physicians/The American Thoracic Society/ European respiratory Society / International Society for Heart Lung Transplantation (1997) International guidelines for the selection of lung transplantation. Am. J. Resp. Crit. Care. Med., 158: 335–339.
21. World Health Organisation: Primary Pulmonary Hypertension – executive summary (ed. S. Rich) (1998).
22. Guidelines for the management of arterial hypertension (2007) J. Hypertension, 25: 1105–1187.

СЕКЦІЯ 12

ХВОРОБИ ПЕРИКАРДА, МІОКАРДА, ЕНДОКАРДА І КЛАПАНІВ СЕРЦЯ

В.М. Коваленко
О.Г. Несукай

Глава 1. НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНА ДИСТОНІЯ 874
Глава 2. ПРОЛАПС МІТРАЛЬНОГО КЛАПАНА..... 880
Глава 3. ВРОДЖЕНІ ВАДИ СЕРЦЯ..... 886
Глава 4. НАБУТІ ВАДИ СЕРЦЯ..... 907
Глава 5. ПЕРИКАРДИТ 928
Глава 6. МІОКАРДИТ 936
Глава 7. ЕНДОКАРДИТ 946
Глава 8. МЕТАБОЛІЧНА КАРДІОМІОПАТІЯ..... 958
Глава 9. ДИЛАТАЦІЙНА КАРДІОМІОПАТІЯ..... 975
Глава 10. ГІПЕРТРОФІЧНА КАРДІОМІОПАТІЯ..... 982
Глава 11. РЕСТРИКТИВНА КАРДІОМІОПАТІЯ..... 989
Глава 12. АРИТМОГЕННА КАРДІОМІОПАТІЯ ПРАВОГО ШЛУНОЧКА..... 996
Глава 13. НЕКЛАСИФІКОВАНІ КАРДІОМІОПАТІЇ..... 1000
Глава 14. ПУХЛИНИ СЕРЦЯ 1005
Глава 15. ТРАВМИ СЕРЦЯ..... 1014

ГЛАВА 1 ■ НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНА ДИСТОНІЯ

О.Г. Несукай

Визначення
Епідеміологія
Етіологія
Патогенез
Класифікація
Клінічна картина
Діагностика
Лікування
ЛІТЕРАТУРА.....878

Визначення

НЦД — поліетіологічне функціональне захворювання серцево-судинної системи нейрогенного генезу, в основі якого лежать розлади нейроендокринної регуляції, що супроводжуються різноманітними клінічними симптомами, які виникають або посилюються внаслідок стресових впливів, відрізняються доброякісним перебігом і сприятливим прогнозом. Термін НЦД був запропонований Н.Н. Савицьким (1948) і Г.Ф. Лангом (1950) і вживається тільки в країнах СНД.

Епідеміологія

Функціональні порушення діяльності серцево-судинної системи надзвичайно розповсюджені, особливо серед осіб молодого й середнього віку. По даним численних епідеміологічних досліджень у популяції вегетативні порушення відзначають у 25–80% спостережень. У загальній структурі серцево-судинних захворювань НЦД, в основі якої лежать вегетативні розлади, становить 32–50%.

Етіологія

Причини розвитку НЦД невідомі. Функціональні порушення діяльності серцево-судинної системи можуть виникати внаслідок різноманітних впливів — стресу, інфекції, гормональних порушень, спадково-конституціональної схильності, дії фізичних і хімічних чинників. Основне значення має тривале психоемоційне напруження, що виникає внаслідок гострих або хронічних стресових ситуацій, труднощів соціальної адаптації, у деяких випадках — психічної або черепно-мозкової травми. Велике значення мають розумова і фізична перевтома, тютюнопаління, зловживання алкоголем, вплив професійних шкідливих чинників: високої температури навколишнього середовища (перегрівання), шуму, вібрації, тривалого впливу іонізуючого й неіонізуючого випромінювання в малих дозах, дії деяких хімічних агентів, надмірного фізичного навантаження при заняттях спортом.

Патогенез

Функціональні розлади реалізуються у вигляді порушень функції вегетативної нервової системи, яка регулює діяльність системи кровообігу через симпатичний та парасимпатичний відділи вегетативної нервової системи.

Під впливом етіологічних чинників відбувається дезінтеграція нейрогормонально-метаболічної регуляції на рівні кори головного мозку, лімбічної зони і гіпоталамуса, що призводить до порушення регуляції функції автономної нервової системи в цілому і гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи зокрема, зміни нейроендокринної реактивності, системи мікроциркуляції і функції ендотелію, що зумовлює розвиток НЦД. Встановлено зв'язок стресу з маркерами запалення, включаючи активність молекул адгезії, адгезію/агрегацію лейкоцитів, фагоцитарну активність, маркери активації Т-лімфоцитів і прозапальних цитокінів.

Найважливіші ланки патогенезу, що відповідають за появу основних клінічних симптомів НЦД, можна звести до наступних:

- порушення корково-гіпоталамічної і гіпоталамо-вісцеральної взаємодії;
- надмірна симпатоадреналова стимуляція з клінічними ефектами гіперкатехоламінемії;
- підвищена реактивність периферичних вегетативних утворень, відповідальних за функцію внутрішніх органів;
- порушення функції внутрішніх органів трофічного, обмінного і регуляторного характеру, зумовлені їх надмірною стимуляцією або зміною нейроендокринної регуляції.

Хворі із НЦД становлять групу ризику, оскільки у них частіше згодом розвиваються органічні

захворювання серцево-судинної системи, включаючи ІХС і АГ. Окрім безпосередніх фізіологічних механізмів, негативні емоції можуть впливати на основні фактори ризику, включаючи паління, надмірне споживання їжі, знижену фізичну активність, порушення сну, зловживання алкоголем і вживання наркотиків.

Класифікація

Згідно з МКХ-10 НЦД належить до соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи (рубрика F45.3), що має перебіг із порушенням нервової регуляції системи кровообігу.

В Україні прийнята класифікація НЦД, у якій виділяють наступні типи:

- кардіальний, який включає кардіалгічний та аритмічний варіанти;
- гіпертензивний;
- гіпотензивний;
- змішаний.

НЦД за кардіальним типом відповідає кардіальному неврозу за МКХ-10: у цих хворих вегетативні розлади, що проявляються переважно з боку серцево-судинної системи, супроводжуються кардіалгією і порушеннями ритму серця (найчастіше синусовою тахікардією й екстрасистолічною аритмією).

Гіпертензивний і гіпотензивний типи НЦД відповідають нейроциркуляторній астенії за МКХ-10. Ці стани характеризуються змінами АТ у бік підвищення або зниження в результаті стресових перевантажень, метеозалежності і т.п. Підвищення АТ короткочасне, не перевищує 160/100 мм рт. ст., його нормалізація відбувається без медикаментозного або немедикаментозного втручання.

Змішаний тип НЦД характеризується поєднанням кардіального неврозу з істотними коливаннями судинного тонусу — гіпотензією або транзиторною (переважно систолічною) гіпертензією.

Клінічна картина

Клінічна картина захворювання у межах кожного типу НЦД складається із загальноневротичного, цереброваскулярного, кардіального, респіраторного, периферичного судинного синдромів і їх поєднань. У багатьох хворих відзначають виражену метеолабільність.

Кардіалгічний синдром відзначають у 80–100% хворих з НЦД: біль в ділянці серця різноманітного характеру, може виникати після фізичного навантаження або тривалої ходи, продовжуватися протягом декількох годин і навіть доби.

Кардіалгія на фоні гіпертонусу симпатичної нервової системи супроводжується занепокоєнням, підвищенням рівня АТ, тахікардією, ознобом, блідістю шкіри, зниженням температури тіла.

Кардіалгія на фоні активації парасимпатичної нервової системи супроводжується брадикардією, зниженням рівня АТ, гіперемією шкіри. Прийом нітрогліцерину або Валідолу, як правило, не дає ефекту, кардіалгія зникає внаслідок прийому анальгетиків, відволікаючих процедур (гірчичники).

У хворих часто виникають серцебиття і порушення ритму серця, що іноді супроводжується пульсацією судин шиї, голови, відчуттям завмирання, тимчасової «зупинки» серця. Найбільш характерною є тахікардія, ЧСС при цьому варіює від 90 до 130–140 уд./хв у стані спокою, на фоні якої часто спостерігається підвищення АТ (особливо САТ). У 15% хворих тахікардія переважає у клінічній картині, простежується протягом багатьох років і погано піддається терапії.

Респіраторний синдром виникає лише епізодично, в основному під час емоційного напруження і характеризується прискореним поверхневим диханням при фізичному навантаженні і хвилюванні, відчуттям незадоволеності вдихом, потребою періодично глибоко вдихати повітря («тужливе зітхання»). Іноді порушення дихання досягають ступеня «ядухи» або «невротичної астми», дихального кризу з підвищенням частоти дихання до 30–50/хв, часто супроводжуються запамороченням, серцебиттям, тривожністю, страхом задихнутися, померти. Аускультативно хрипи в легенях не визначаються, видих укорочений, багато хворих не можуть зробити форсований видих.

Астенічний синдром періодично відзначають у всіх хворих, а у багатьох — постійно. Клінічно він проявляється погіршенням фізичного стану (слабкість, втома зранку або поступово наростаюча до середини дня, порушення координації і точності рухів та ін.), зміною настрою, а також розумовою втомлюваністю, зниженням пам'яті та вольових якостей, нездатністю до концентрації уваги, при цьому часто виникають порушення сну.

Із великою частотою відзначають розлади судинного тонусу (дистонія), які клінічно проявляються головним болем, почервонінням шкіри тіла (плями) або шиї («судинне намисто») і верхньої частини тулуба, вираженим червоним дермографізмом («гра вазомоторів»), лабільністю артеріального і венозного тиску, тимчасовим

порушенням зору, «мерехтінням мурашок» перед очима, відчуттям пульсації в голові, пульсуючим шумом у вухах, похолоданням кінцівок.

У деяких хворих відзначають субфебрильну температуру тіла.

При фізикальному обстеженні виявляють болісність м'яких тканин і вегетативних точок у лівій половині грудної клітини (гіпералгезія кардіальної ділянки), відносні розміри серця визначаються у межах норми; найбільш характерною і частою ознакою є систолічний шум над зоною проекції верхівки серця, що нерідко поширюється на судини шиї.

Частими й найбільш клінічно значущими проявами НЦД є вегетативні кризи (у 64% хворих), які виникають зазвичай раптово і нібито безпричинно, частіше вночі під час сну або пробудження.

Для симпатоадреналового кризу (1-й тип) характерні:

- відчуття тривоги, неконтрольованого страху;
- виражений головний біль, відчуття пульсації в голові;
- неприємні відчуття або біль в ділянці серця;
- підвищення АТ;
- мідріаз;
- відчуття вираженого серцебиття, тахікардія, перебої в роботі серця;
- блідість та сухість шкіри;
- озноб з тремором тіла, гіпертермія.

Криз закінчується раптово, супроводжується поліурією, виділенням сечі з низькою питомою вагою, загальною слабкістю.

Для вагоінсулярного (парасимпатичного) кризу (2-й тип) характерні:

- слабкість, запаморочення, нудота;
- артеріальна гіпотензія;
- відчуття завмирання і перебоїв у роботі серця, брадикардія;
- порушення дихання, відчуття нестачі повітря;
- легке запаморочення, відчуття «провалювання»;
- вологість і гіперемія шкіри, підвищена пітливість;
- дисфункція травного тракту;
- виражена післякризова астенія.

Змішаний криз (3-й тип) поєднує симптоми симпатоадреналового і вагоінсулярного кризів.

За ступенем тяжкості кризи поділяють на легкий — із переважанням моносимптоматики, вираженими вегетативними порушеннями тривалістю 10–15 хв; середньої тяжкості — з полісимптоматикою, вираженими вегетативними порушеннями тривалістю від 15–20 хв до 1 год із вираженою післякризовою астенією протягом 24–36 год і тяжкий — полісимптомний криз із тяжкими вегетативними розладами, гіперкінезами, судомами, тривалістю більше 1 год із післякризовою астенією протягом декількох днів.

Діагностика

На ЕКГ у більшості пацієнтів патологічних змін не виявляють, іноді відзначають неспецифічні зміни зубця *P*, іноді — розлад функції автоматизму і збудливості (синусова тахікардія, міграція водія ритму, політопна екстрасистолія), а також такі порушення ритму, як суправентрикулярна пароксизмальна тахікардія. Частота екстрасистолічної аритмії у пацієнтів з НЦД коливається у межах 3–30%. Екстрасистоли часто виникають у стані спокою, особливо вночі, а також під впливом різних емоційних чинників. Звичайно антиаритмічні засоби малоефективні, може виникати тривала спонтанна ремісія.

У частини хворих (2–50%) на ЕКГ виявляють неспецифічні зміни зубця *T*:

- зубець *T* асиметричний, неправильної форми, з пологим спадним і більш крутим висхідним коліном, нерідко двогорбий, двофазний;
- гігантські зубці *T* у правих грудних відведеннях;
- при повторній реєстрації ЕКГ можлива спонтанна різнонаправлена динаміка зубців *T*;
- невідповідність негативного зубця *T* і больового синдрому;
- стабільність змін зубця *T* протягом багаторічних спостережень;
- відсутність групування негативних зубців *T* у відведеннях, що вказують на ураження певного коронарного басейну;
- лабільність негативного зубця *T* залежно від прийому їжі, дихання, положення тіла, менструального циклу (часто стає негативним у передменструальний період), прийому симпатолітиків.

При виявленні змін зубця *T* діагностичне значення мають наступні ЕКГ-проби:

1) проба з гіпервентиляцією: форсоване дихання протягом 35–45 с. Проба вважається позитивною при підвищенні ЧСС на 50–100% і появі негативних зубців *T* переважно у грудних відведеннях (у 75% хворих з НЦД);

2) ортостатична проба: запис ЕКГ проводять у положенні лежачи і через 10 хв після повернення у вертикальне положення. Проба вважається

позитивною при підвищенні ЧСС, інверсії позитивних зубців *Т* і поглибленні негативних зубців *Т* у грудних відведеннях (у 52% хворих із НЦД);

3) калієва: пробу виконують ранком натще, пацієнт приймає 6–8 г калію хлориду в 50 мл чаю, запис ЕКГ проводять повторно через 40 хв і 1,5 г. Проба вважається позитивною при реверсії початково негативних зубців *Т* (у 74% хворих із НЦД);

4) проба з блокатором β-адренорецепторів: запис ЕКГ роблять через 60 і 90 хв після прийому 60–120 мг пропранолола. Проба вважається позитивною при реверсії негативних зубців *Т* і збільшенні вольтажу сплощених зубців *Т* (у 49% хворих із НЦД).

5) проба з дозованим фізичним навантаженням при НЦД має наступні особливості:

- толерантність до фізичного навантаження нижче, ніж у нормі;
- швидке і неадекватне підвищення ЧСС (більш ніж на 50% від вихідного значення на 1–2-й хвилині виконання навантаження);
- відновлювальний період супроводжується тривалою (20–30 хв) залишковою тахікардією.

Стан тонусу вегетативної нервової системи досліджують за допомогою спеціальних анкет (опитувальників), що заповнюється пацієнтом, а також схеми, яка заповнюється лікарем, що дозволяє виявити об'єктивні ознаки вегетативної дисфункції.

Маркером вегетативної дисфункції є порушення добових ритмів діяльності серцево-судинної системи, що визначається при вивченні варіабельності ритму серця при безперервній реєстрації ЕКГ (холтерівське моніторування) і розрахунком часових і частотних показників.

Основою діагностики НЦД є виключення всіх органічних захворювань, що мають перебіг з аналогічними симптомами.

Лікування

Лікування слід починати з формування правильного способу життя, нормалізації режиму праці та відпочинку, створення умов для повноцінного відпочинку. Пацієнтам необхідне збалансоване харчування, повноцінний сон, виключення тютюнопаління та вживання алкоголю.

Комплексне лікування при НЦД повинно включати психотерапевтичні методи, індивідуальний підхід до призначення медикаментозного лікування, застосування фізіотерапії, лікувальної фізкультури.

Раціональна психотерапія і аутотренінг — основні немедикаментозні лікувальні засоби, які проводять із метою зменшення стресу, досягнення психологічного комфорту і нормалізації психологічного стану пацієнта. Значний лікувальний ефект мають різноманітні релаксаційні методики (діафрагмальне дихання, м'язове розслаблення), а також психологічні тренінги з елементами раціональної психотерапії (створення візуальних образів, набуття навичок розв'язування проблем). Значний позитивний ефект при психоемоційній перевтомі має підвищення фізичної активності: пішохідні прогулянки, дозоване фізичне навантаження, плавання, не зважаючи на можливе тимчасове посилення симптомів.

Для медикаментозного лікування хворим призначають Валідол, комбіновані засоби, що містять фенобарбітал, ментол, настоянку кореня валеріани, конвалії, глоду, кропиви собачої, беладони.

Препаратами вибору при проведенні терапії НЦД є транквілізатори, що мають анксіолітичну та вегетостабілізуючу дію, зменшують невротичну симптоматику, виявляють седативний ефект. Вегетативні пароксизми повністю зникають або виникають рідше, стають менш тяжкими і тривалими.

Транквілізатори (феназепам, діазепам, хлордіазепоксид) мають значний антифобічний ефект, у хворих зникає емоційне напруження, постійна фіксація уваги на симптомах захворювання, думки про інвалідізацію. Транквілізатори, що мають переважно седативну дію, слід призначати з обережністю особам, робота яких потребує швидкості психічних та психомоторних реакцій (водіям транспорту, робітникам, праця яких потребує концентрації уваги, точності і зосередження).

У випадку вираженої психічної астенізації, підвищеної втомлюваності, слабкості, помірних вегетативних порушень хороший ефект відзначають при призначенні діазепама у низьких дозах. У випадку вираженої іпохондрії, стійкого зниження настрою, при чітко вираженій кардіофобії, що супроводжується страхом смерті, вегетативних пароксизмах симпатоадреналового типу покращання стану пацієнта відбувається при призначенні діазепама і феназепама в середніх та відносно високих дозах. Найбільш позитивний терапевтичний вплив феназепам виявляє при наявності симптомів тривоги, поганого настрою, роздратованості, порушеннях сну.

При різкому припиненні прийому транквілізаторів часто виникає синдром відміни — збільшення симптоматики захворювання. При призначенні транквілізаторів необхідно пам'ятати, що їх дозу підбирають індивідуально з урахуван-

ням особливостей реагування пацієнта на препарат та його віку, при цьому підвищення дози проводять поступово. З метою запобігання синдрома відміни необхідно проводити поступове зниження дози препарата.

Для пацієнтів, які ведуть активний спосіб життя і продовжують працювати, препаратами вибору можуть бути так звані «денні» транквілізатори (гідазепам, мебікар, фенібут), які не впливають негативно на працездатність, ефективні при значних вегетативних порушеннях і мають вегеторегулюючу та активуючу дію. Фенібут виявляє особливий ефект при неврозі, психопатичному стані, а також призначається в кінці курсу лікування більш сильними транквілізаторами перед їх відміною або з метою тривалої підтримувальної терапії.

Новим патогенетично обґрунтованим засобом лікування астенії є сальбутіамін. Препарат являє собою синтетичну сполуку, за структурою подібною до тіаміну, легко проникає через ГЕБ і вибірково накопичується в клітинах ретикулярної формації, що посилює захоплення холіна і призводить до прохолінергічної дії, потенціює серотонінергічну активність, відновлює циркадні ритми сну. Також покращує процеси мислення, запам'ятовування, інтелект. Ефективність сальбутіаміна вивчали в багатьох дослідженнях, найбільше з них було проведене в 13 медичних центрах Росії. Результати свідчать, що у хворих з функціональним астенічним синдромом, що розвинувся на фоні перевтоми і психоемоційних навантажень, сальбутіамін виявляв значний протиастенічний, вегетокоригуючий, активізуючий і адаптогенний ефекти, що сприяло нормалізації сну, зменшенню тривожних і депресивних тенденцій. Тривалість курсу лікування сальбутіаміном — 1–2 міс.

Патогенетичній терапії найбільше відповідає застосування блокаторів β-адренорецепторів, призначення яких входить у перелік обов'язкових медичних послуг хворим з симпатоадреналовими кризами і тахікардією (наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р.). Показання для призначення препаратів цієї групи:

- тахікардія ⩾90 уд./хв у стані спокою і неадекватне підвищення ЧСС до ⩾120 уд./хв при переході з горизонтального у вертикальне положення, мінімальному фізичному навантаженні, легкому емоційному напруженні, під час прийняття їжі;
- часті вегетосудинні пароксизми, які не знікають спонтанно;
- пароксизмальні больові синдроми;
- схильність до підвищення АТ;
- екстрасистолія або пароксизмальні порушення ритму (пароксизми суправентрикулярної тахікардії);
- низька толерантність до фізичного навантаження у поєднанні зі схильністю до тахікардії та підвищення АТ.

Тривалий прийом блокаторів β-адренорецепторів хворими з НЦД не супроводжується звиканням або розвитком побічних ефектів.

Респіраторний синдром добре піддається лікуванню дихальними вправами. Астенічний синдром може зменшуватися під впливом блокаторів β-адренорецепторів, окрім того доцільно призначати курс адаптогенів, вітамінів групи В, препаратів з метаболічною дією (триметилгідразинію пропіонат).

Слід враховувати, що серцеві глікозиди при НЦД абсолютно не ефективні (не знижують ЧСС) і їх погано переносять хворі. Антиаритмічні засоби рекомендовані при аритмії з симптоматикою, проте вони не зменшують вираженість тахікардії. Найбільш суттєвий антиаритмічний ефект зумовлює сумісне застосування блокаторів β-адренорецепторів і психотропних засобів.

При НЦД з симпатоадреналовими кризами необхідно поєднувати психотерапію з прийомом блокаторів β-адренорецепторів в ефективних дозах та анксіолітиками. При наявності протипоказань до призначення блокаторів β-адренорецепторів психотропні засоби комбінують з блокаторами α-адренорецепторів (пророксан).

У період ремісії можливе зниження дози лікарських препаратів, включаючи психотропні засоби, і навіть повна їх відміна. З часом потреба в тривалому прийомі лікарських засобів зникає, їх призначають лише в період загострення.

Позитивний ефект дають фізіотерапевтичні процедури: циркулярний, віяльний і контрастний душ.

Лікувальна фізкультура підвищує адаптаційні можливості організму, сприяє нормалізації співвідношення процесів гальмування і збудження в корі і підкорковій зоні головного мозку, дозволяє тренувати систему кровообігу, нервову систему та скелетні м'язи. На початку курсу лікування більшу частину вправ рекомендується виконувати в положенні лежачи або сидячи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аббакумов С.А. (1997) Нейроциркуляторная дистония. Врач, 2: 6–8.
2. Аббакумов С.А., Маколкин В.И. (1996) Проблемы нейроциркуляторной дистонии и экспертизы трудоспособности. Терапевт. арх., 4: 19–21.
3. Бурчинський С.Т. (2005) Сучасні підходи до фармакотерапії нейроциркуляторної дистонії. Ліки, 1–2: 8–12.

4. Вейн А.М. (2003) Энерион в лечении астении в рамках психовегетативного синдрома. Леч. нервн. бол., 3: 43–49.
5. Вейн А.М. (ред.) (2000) Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение. Медицинское информационное агентство, 752 с.
6. Вейн А.М., Дюкова Г.М., Воробьева О.В., Данилов А.П. (2004) Панические атаки. Эйдос Медиа, Москва, 408 с.
7. Волков В.С., Поздняков Ю.М., Виноградов В.Ф. (1997) О патогенезе сердечно-болевого синдрома у больных нейроциркуляторной дистонией. Кардиология, 6: 84–86.
8. Зимакова И.Е., Карпов А.М., Тагирова Т.С. и др. (1995) Анализ разнообразия эффектов транквилизатора мебикара в экспериментальной и клинической медицине. Клин. и теор. медицина, 2: 85–87.
9. Зозуля І.С. (1997) Синдром вегетосудинної дистонії (клініка, діагностика, лікування). Укр. мед. часопис, 2(2): 17–21.
10. Иванов С.Н. (2005) Нарушения вегетативного гемостаза и периферическое кровообращение у подростков с нейроциркуляторной дистонией гипертензивного типа. Рос. кардиол. журн., 2: 47–50.
11. Коваленко В.М., Лутай М.І., Сіренко Ю.М. (ред.) (2007) Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування кардіологічних хворих. Київ, 121 с.
12. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г. (2001) Некоронарогенные болезни сердца. Практическое руководство. Морион, Киев, 480 с.
13. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г., Дмитриченко Е.В. (2006) Вариабельность ритма сердца как показатель функции вегетативной нервной системы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Укр. кардіол. журн., 3: 68–72.
14. Коваленко В.Н. (ред.) (2008) Руководство по кардиологии. Морион, Киев, 1424 с.
15. Логановский К.Н. (1998) Синдром хронической усталости – болезнь тысячи наименований. Укр. мед. часопис, 5(7): 6–15.
16. Маколкин В.И. (1995) Нейроциркуляторная дистония. Терапевт. арх., 6: 66–70.
17. Мачерет Е.Л., Мурашко Н.К., Писарук А.В. (2000) Методы диагностики вегетативной дисфункции. Укр. мед. часопис, 2(16): 89–94.
18. Наказ № 436 Міністерства охорони здоров'я України від 03.07.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія» (2006). Укр. кардіол. журн., 6: 89–115.
19. Погосова Г.В. (2006) Психоэмоциональные расстройства у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: вопросы лечения. Кардиоваскул. терапия и профилактика, 2: 94–99.
20. Положенцев С.Д., Маклаков А.Г., Федорец В.Н., Руднев Д.А. (1995) Психологические особенности больных нейроциркуляторной дистонией. Кардиология, 5: 70–72.
21. Сивякова О.Н., Конюк Е.Ф. (2006) Диагностика и лечение нейроциркуляторной дистонии. Рос. кардиол. журн., 1: 44–47.
22. Carter C.S., Servan-Schreiber D., Perlstein W.M. (1997) Anxiety disorders and the syndrome of chest pain with normal coronary arteries: prevalence and pathophysiology. J. Clin. Psychiatry, 58: 70–73.
23. Fleet R., Lavoie K., Beitman B.D. (2000) Is panic disorder associated with coronary artery disease? A critical review of the literature. J. Psychosom. Res., 48: 347–356.
24. House J.S. (2001) Social isolation kills, but how and why? Psychosom. Med., 63: 273–274.
25. Lerman Y., Melamed S., Shragin Y. et al. (1999) Association between burnout at work and leukocyte adhesiveness/aggregation. Psychosom. Med., 61: 828–833.
26. Matthews K.A., Gump B.B. (2002) Chronic work stress and marital dissolution increase risk of posttrial mortality in men from the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Arch. Intern. Med.,162: 309–315.
27. Rozanski A., Blumenthal J.A., Davidson K.W. et al. (2005) The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. J. Amer. Coll. Cardiol., 45: 637–651.
28. Seligman M.E., Steen T.A., Park N. et al. (2005) Positive psychology progress: empirical validation of interventions. Amer. Psychol., 60: 410–421.
29. Theorell T., Karasek R.A. (1996) Current issues relating to psychosocial job strain and cardiovascular disease research. J. Occup. Health Psychol., 1: 9–26.
30. Toivonen L., Helenius K., Viitasalo M. (1997) Electrocardiographic repolarization during stress from awakening on alarm call. J. Amer. Coll. Cardiol., 30: 774–779.
31. Williams R.B., Barefoot J.C., Schneiderman N. (2003) Psychosocial risk factors for cardiovascular disease: more than one culprit at work. JAMA, 290: 2190–2192.
31. Wittstein I.S., Thiemann D.R., Lima J.A. et al. (2005) Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. N. Engl. J. Med., 352: 539–548.

ГЛАВА 2 ■ ПРОЛАПС МІТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

В.М. Коваленко, О.Г. Несукай

Визначення
Епідеміологія
Етіологія і патогенез
Класифікація
Клінічна картина
Діагностика
Лікування
ЛІТЕРАТУРА.....884

Визначення

Пролапс мітрального клапана — провисання (пролабування) однієї або обох стулок мітрального клапана в порожнину лівого передсердя в систолу ЛШ. Термін запропонований J.M. Criley і співавторами у 1966 р.

Епідеміологія

Частота реєстрації пролапса мітрального клапана в різних популяціях становить від 5 до 20%, ехоКГ-методом — 10%, методом ангіографії — 43%. Синдром пролапса можливий у зовсім здорових людей (5–15% у різних популяціях), у спортсменів, що мали високі спортивні досягнення. У Фремінгемському дослідженні частота пролабування стулок мітрального клапана була трохи вище у жінок (2,7%), ніж у чоловіків (2,1%). При спостереженні в різних етнічних групах частота виявлення пролапса мітрального клапана була найбільшою у осіб європеоїдної раси — 3,1%, у народів Близького Сходу — 2,7%, у китайців — 2,2%.

Етіологія і патогенез

Етіологія первинного пролапса мітрального клапана дотепер остаточно не встановлена, проте часте поєднання його з вродженими метаболічними і структурними порушеннями сполучної тканини свідчить на користь його генетичної детермінованості. Первинний пролапс являє собою звичайно доброякісне спадкове захворювання, при якому патологія зумовлена своєрідною «надмірністю» мітрального клапана або довшими, ніж в нормі, сухожильними хордами.

Пролапс мітрального клапана може розвинутися в результаті міксоматозного ураження клапанного апарату, внаслідок вродженої аномалії розвитку серця і судин (об'ємна надмірність, фестончатість і потовщення стулок) або генетично зумовленої слабкості сполучної тканини.

Найбільш важлива міксоматозна дегенерація мітрального клапана, характерною ознакою якої є нагромадження кислих мукополісахаридів, що призводить до значного підвищення гідрофільності стулок і більш пухкої їх структури. Міксоматозна дегенерація клапана асоційована з підвищенням активності матриксних металопротеїназ, синтезом аномального фібриліну, що призводить до втрати нормальної щільності колагенової структури і фрагментації колагенових волокон, вона може поширюватися не тільки на клапан, але також на сухожильні нитки і AV-кільце. На даний час розшифрований один із хромосомних локусів (Xq28), відповідальних за розвиток міксоматозної дегенерації.

Первинний пролапс мітрального клапана може успадковуватися за аутосомно-домінантним типом; виявлено локус MMVP1 у хромосомі 16p11.2-p12.1 і локус MMVP2 у хромосомі 11p15.4. Проте більш переконливо виглядає концепція полігенної моделі успадкування, оскільки можлива поява пролапса мітрального клапана при спадкових захворюваннях, у розвитку яких беруть участь мутації різних генів.

Деякі автори розглядають пролапс мітрального клапана у рамках феномена дисплазії сполучної тканини, вважаючи, що особливості будови структур мітрального клапана можуть бути зумовлені генетично детермінованими дефектами сполучної тканини. У хворих з синдромами Елерса — Данло, Марфана, доброякісної гіпермобільності встановлений зв'язок між генетично детермінованими особливостями сполучної тканини і пролапсом мітрального клапана, на даний час ідентифіковане точне розташування і варіанти мутацій на хромосомах у хворих з синдромом Елерса — Данло.

Нещодавно виявлено, що поліморфізм екзона 31-го гена колагену типу III — альфа 1 (COL3A1)

впливає на ймовірність виникнення пролапса мітрального клапана: при наявності алеля G ризик його виникнення зростав у 2,3 раза, а в осіб гомозиготних за даним алелем — у 7,4 раза, поліморфізм екзона 52-го гена COL3A1 такого впливу не мав (Chou H.T. et al., 2004).

Вторинний пролапс мітрального клапана виникає при різних системних, запальних захворюваннях, ІХС (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Основні причини і стани, що поєднуються з пролапсом мітрального клапана

Встановлена або ймовірна причина	Можлива причина
Загальне ураження сполучної тканини: • синдром Марфана • синдром Елерса — Данло • синдром Холта — Орама • синдром Шерешевського — Тернера • синдром Дауна Ревматизм Інфекційний ендокардит ІХС ГКМП Міокардит Перикардит Операції на мітральному клапані Травма Міксома лівого передсердя Системні захворювання сполучної тканини WPW-синдром	Вроджені вади серця: • дефект міжпередсердної перегородки • дефект міжшлуночкової перегородки • відкрита артеріальна протока • мембранозний субаортальний стеноз • аномалія Ебштейна • коригована транспозиція магістральних судин «Спортивне» серце Вроджений синдром подовженого інтервалу *Q–T*

Класифікація

Класифікація пролапса мітрального клапана зумовлена ступенем провисання стулки мітрального клапана в ліве передсердя за даними трансторакальної ехоКГ:

- I ступінь — пролабування стулки на 3–6 мм;
- II ступінь — пролабування стулки на 7–9 мм;
- III ступінь — пролабування стулки понад 9 мм;
- окремо описується ступінь вираженості супутньої мітральної регургітації.

Розрізняють первинний (ідіопатичний) і вторинний (придбаний) пролапс мітрального клапана.

Клінічна картина

У більшості пацієнтів клінічні ознаки можуть бути відсутні навіть при пролабуванні клапана I–II ступеня, що не супроводжується гемодинамічно значимою мітральною регургітацією. До загальних скарг належать астеноневротичні: підвищена дратівливість, емоційна лабільність, порушення сну, головний біль, зниження працездатності, швидка стомлюваність.

Частою ознакою є біль в ділянці серця (50–65%), що носить різноманітний характер і локалізується зазвичай у зоні проекції верхівки серця або за грудиною, триває від декількох секунд до доби, не пов'язаний з фізичним навантаженням, не купірується нітрогліцерином.

У походженні больового синдрому при пролапсі мітрального клапана провідну роль відводять вегетативній нервовій системі, поліморфізм болю свідчить про існування різних механізмів вегетативних порушень у таких хворих.

Відчуття серцебиття і перебої в роботі серця відзначають у 25–79% хворих.

В окремих випадках пацієнти періодично чують «писк» або шум у грудях, що посилюється при фізичному і психоемоційному навантаженні, часто супроводжується кардіальним і психоемоційним дискомфортом.

При аускультації визначається голосний «музичний» систолічний шум над проекцією верхівки серця, що частіше буває ізольованим, але може нашаровуватися на певну частину систолічного шуму, його звучання залежить від положення тіла хворого.

У 15–32% пацієнтів виникає задишка в стані спокою або при незначному фізичному навантаженні, незадоволеність вдихом, а також відчуття нестачі повітря або перешкоди на шляху повітря під час видиху, потреба періодично робити глибокий вдих.

Нерідко єдиними скаргами хворих є ліпотимія (комплекс відчуттів, що передують втраті свідомості) і синкопальний стан (4–86%). Провідна роль у патогенезі синкопальних станів приділяється пароксизмальним порушенням серцевого ритму (пароксизмальній шлуночковій, суправентрикулярній тахікардії і екстрасистолії), ортостатичну гіпотензію виявляють у 14% хворих. У пацієнтів з пролапсом мітрального клапана випадки непритомності не зумовлюють несприятливого впливу на прогноз, також немає доказів щодо їх ролі як провісників раптової смерті.

У хворих виявляють велику розмаїтість проявів дисфункції вегетативної нервової системи, включаючи епізоди підвищення АТ і ортостатичної гіпотензії, скарги на підвищене потовиділення, немотивоване відчуття жару, гіперемію окремих частин тіла. Різного роду парестезії, розлади терморегуляції, судинні прояви на шкірі кінцівок (блідість, мармуровий малюнок, синюшність),

порушення за типом феномена Рейно (похолодіння і оніміння пальців кистей і стоп), підвищену стомлюваність зі зниженням толерантності до фізичного навантаження відзначають у 9–60% випадків. Внаслідок емоційно-афективних і вегетативних розладів можуть виникати вегетативні кризи або «панічні атаки», в ряді випадків вони є основою стану непритомності.

У 30% хворих із первинним пролабуванням мітрального клапана вдається виявити зовнішні ознаки дисплазії сполучнотканинних структур, які відповідають повному або неповному синдрому Марфана або Елерса — Данло.

Гемодинамічні порушення залежать від наявності і ступеня мітральної регургітації, що істотно впливає на прогноз і підвищує ризик різних ускладнень — фібриляції передсердь, СН, ішемічного інсульту, інфекційного ендокардиту.

Діагностика

При аускультації найбільш характерними ознаками є додатковий тон (клацання) у період, що відповідає середині систоли і/або виникнення після нього зростаючого систолічного шуму, що триває до появи аортального компонента II тону. У багатьох хворих специфічна звукова картина відсутня і не відображає вираженості пролабування стулки клапана.

До достовірних аускультативних проявів пролапса мітрального клапана належать:

- ізольоване мезосистолічне клацання (50–54%);
- ізольоване пізнє систолічне клацання/шум;
- множинне систолічне клацання;
- пансистолічний (голосистолічний) шум.

Зміни ЕКГ неспецифічні, у більшості пацієнтів у стані спокою відхилення від норми відсутні. Найбільш чутливим для виявлення порушень ритму і провідності у хворих із пролапсом мітрального клапана є 24-годинне (холтерівське) моніторування. На ЕКГ можуть визначати:

- сплощені, двогорбі або негативні зубці *T* у відведеннях II, III і aVF, рідше в $V_{5–6}$ і високі зубці *T* у відведеннях $V_{1–2}$;
- зниження інтервалу *S–T* у поєднанні з інверсією зубця *T* у тих же відведеннях;
- подовження інтервалу *Q–T*;
- різні порушення ритму і провідності: найбільш часто — шлуночкова і передсердна екстрасистолічна аритмія, пароксизмальна передсердна і шлуночкова тахікардія, фібриляція передсердь.

ЕхоКГ і допплерівська ехоКГ є ключовими дослідженнями в діагностиці пролапса мітрального клапана. До специфічних ехоКГ-ознак належать мезосистолічне, пізніше і голосистолічне «гамачне» провисання задньої або обох стулок мітрального клапана в порожнину лівого передсердя (рис. 2.1). Мезосистолічне провисання визначається найбільш часто і досить стабільно корелює з аускультативними і ангіографічними проявами.

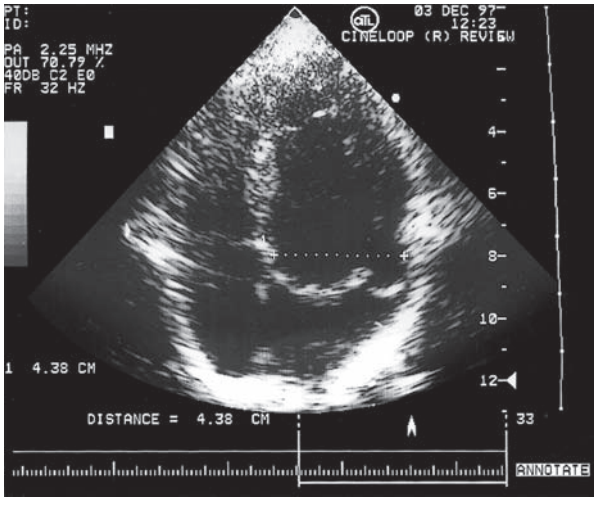


Рис. 2.1. *Пролапс мітрального клапана. В-режим, апікальна чотирикамерна позиція*

На ехоКГ у М-режимі пролабування має вигляд «знака запитання, повернутого приблизно на 90° за годинниковою стрілкою» (рис. 2.2).

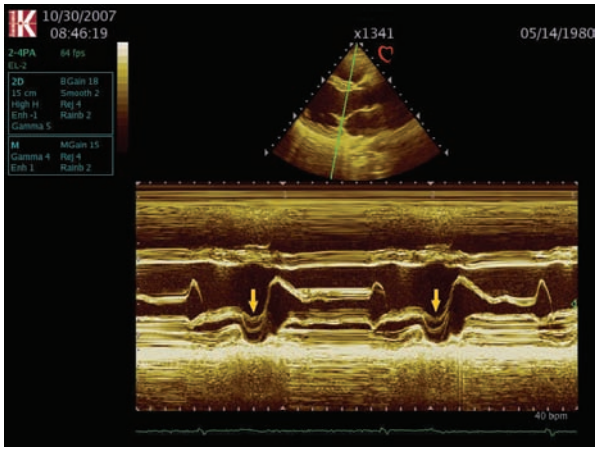


Рис. 2.2. *Пролапс мітрального клапана. М-режим*

Неспецифічними, але високочутливими є наступні ехоКГ-ознаки:

- дилатація мітрального кільця;
- збільшення екскурсії мітрального клапана, діастолічний контакт стулок із міжшлуночковою перегородкою;
- збільшення амплітуди діастолічної розбіжності стулок і швидкості відкриття передньої стулки клапана;
- систолічний зсув передньої й задньої стулок мітрального клапана (>3 мм) в ліве передсердя нижче закриття мітральної лінії;

• потовщення стулок мітрального клапана;
• ознаки міксоматозної дегенерації клапана (рис. 2.3);
• різний ступінь мітральної регургітації (рис. 2.4).

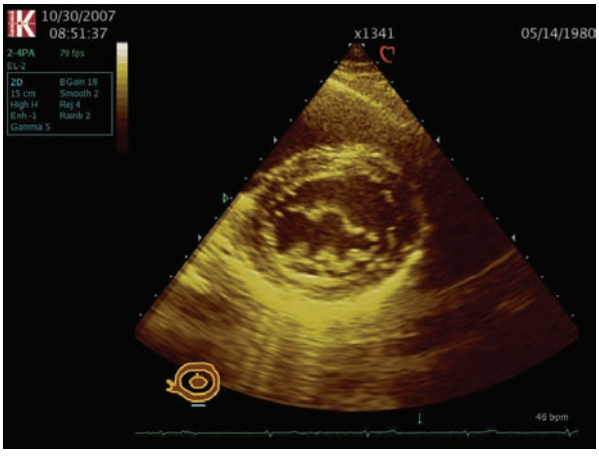


Рис. 2.3. *Пролапс мітрального клапана. В-режим, парастернальна позиція, коротка вісь*

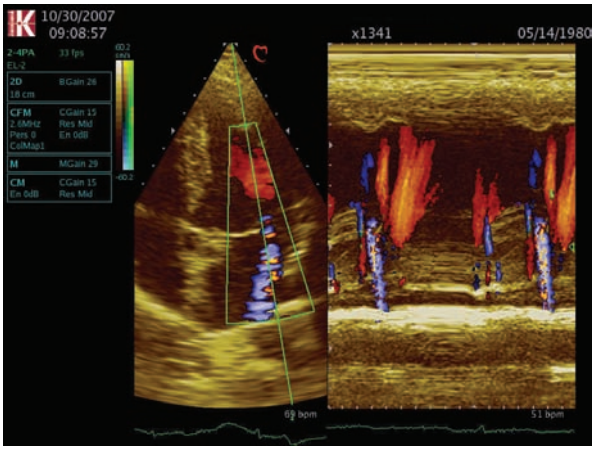


Рис. 2.4. *Пролапс мітрального клапана. Колірний М-режим*

Різновидом пансистолічного пролапса є так званий клапан, що бовтається (floppy mitral valve), який відзначають зазвичай при розриві хордальних ниток або відриві папілярного м'яза. При В-скануванні чітко видно нефіксований папілярний м'яз, нефіксовану стулку мітрального клапана, що робить неправильні, довільні рухи в фазу діастоли і що «провалюється» у порожнину лівого передсердя в фазу систоли шлуночків. У М-режимі відмінними ехоКГ-особливостями такого клапана є наявність додаткових ехосигналів від стулки мітрального клапана в порожнини лівого передсердя в систолу шлуночка, діастолічного тремтіння передньої стулки або парадоксального руху задньої мітральної стулки в систолу і діастолу.

Хворим з вираженою мітральною регургітацією, наявністю міксоматозної дегенерації, збільшенням стулок, подовженням хорд необхідно не рідше одного разу на півроку проводити ЕКГ і ехоКГ-дослідження з метою своєчасного попередження ускладнень.

Радіонуклідний метод дослідження дає можливість неінвазивним шляхом кількісно розраховувати об'єм регургітації і об'єктивно оцінити ступінь недостатності мітрального клапана.

Ангіокардіографія в більшості випадків доповнює клінічні ехоКГ-результати і показана в наступних випадках:
• наявність чинників ризику хвороб серця і судин;
• виражений біль в ділянці серця (при ІХС);
• наявність тяжкої мітральної регургітації (об'єм регургітації ⩾60 мл/скорочення, фракція регургітації ⩾50%, ефективна площа отвору регургітації ⩾0,40 см^2);
• необхідність проведення диференціальної діагностики з недостатністю мітрального клапана ревматичної або дегенеративної етіології з ГКМП;
• наявність пролапса мітрального клапана у поєднанні з дефектом міжпередсердної перегородки;
• наявність афонічного («німого») пролапса мітрального клапана.

Лівобічна вентрикулографія вважається найбільш надійним і точним методом діагностики пролапса мітрального клапана, її конфігурація в систолу при ангіографії допомагає діагностувати патологію. Також можна визначити кальцифікацію мітрального отвору, дилатацію і низьку скоротність базального відрізка ЛШ.

У 15% хворих (у чоловіків частіше, ніж у жінок) розвиваються серйозні ускладнення, до яких належать раптова смерть, інфекційний ендокардит, тромбоемболія, у тому числі церебральних артерій, що призводять до виникнення ішемічного інсульту.

У рекомендаціях робочої групи по раптовій смерті Європейського кардіологічного товариства (2006) наведені основні маркери ризику раптової смерті у хворих із пролапсом мітрального клапана:
• зупинка серця або шлуночкова тахіаритмія в анамнезі;
• міксоматозні зміни і збільшення розмірів стулок;
• раптова смерть близьких родичів.

Пролапс мітрального клапана виявляють у 10–30% дорослих хворих з інфекційним ендокардитом, ризик його розвитку при пролапсі мітрального клапана у 3,5–8,2 раза вищий, ніж у загальній популяції, і підвищується при наявності міксоматоз-

ної дегенерації стулок, їх збільшенні і потовщенні, а також при наявності мітральної регургітації.

Лікування

При шлуночковій і надшлуночковій аритмії препаратами вибору є блокатори β-адренорецепторів. У багатьох хворих антиаритмічна терапія не виправдана, оскільки прояви порушень серцевого ритму і провідності є незначними.

Абсолютними показаннями для призначення антиаритмічної терапії є:

1) клінічно виражена аритмія, що проявляється серцебиттям, запамороченням, синкопе, синдромом Морганьї — Адамса — Стокса;

2) часті суправентрикулярні шлуночкові екстрасистоли (>10–12/хв), особливо якщо вони ранні, групові або політопні при суправентрикулярній або шлуночковій тахікардії, синоаурикулярних, AV- і внутрішньошлуночкових (моно- і біфасцикулярних) блокадах.

Розповсюджені хірургічні методи лікування небезпечних порушень ритму серця, ефективна радіочастотна абляція додаткових провідних шляхів. Пацієнтам, які перенесли епізод зупинки серця, з метою вторинної профілактики раптової смерті рекомендується імплантація кардіовертера-дефібрилятора.

Деякими авторами показана ефективність інгібіторів АПФ у хворих з пролапсом мітрального клапана і вираженій мітральній регургітації з метою запобігання прогресування зниження скоротності ЛШ.

Ацетилсаліцилову кислоту й дипіридамол можна застосовувати профілактично для запобігання емболії мозкових судин у хворих, що мали навіть один церебральний епізод невизначеного генезу.

Методом вибору у пацієнтів з мітральною регургітацією є хірургічне лікування (вальвулопластика, протезування мітрального клапана), що поліпшує прогноз, зумовлює зниження ризику інфекційного ендокардиту, усуває порушення ритму серця.

Хворі без клінічних симптомів пролапса мітрального клапана підлягають профілактичним оглядам кожні 2–3 роки.

Пацієнтів із пролапсом мітрального клапана відносять до групи ризику розвитку інфекційного ендокардиту, перед проведенням різних хірургічних втручань, у тому числі на дихальних шляхах, стоматологічних маніпуляціях (екстракція зуба, установка імпланта), урологічних втручаннях (операція на передміхуровій залозі, цистоскопія) у них рекомендується проводити антибіотикопрофілактику за наступними показаннями:

- наявність систолічного клацання у сполученні з систолічним шумом;
- наявність ізольованого систолічного клацання у сполученні з ехоКГ-ознаками пролапса мітрального клапана і мітральної регургітації;
- наявність ізольованого систолічного клацання у сполученні з ехоКГ-ознаками високого ризику: потовщення стулок, подовження хорд, збільшення лівого передсердя або ЛШ.

Тактика первинної профілактики тромбоемболічних ускладнень пролапса мітрального клапана не розроблена.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дядык А.И., Багрий А.Э., Онищенко А.В. и др. (1999) Пролапс митрального клапана: современные представления о номенклатуре, эпидемиологии, диагностике, прогнозе и тактике ведения. Метод. рекомендации. Донецк, 28 с.
2. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г. (2001) Некоронарогенные болезни сердца. Практ. руководство. Морион, Киев, 480 с.
3. Коваленко В.Н. (ред.) (2008) Руководство по кардиологии. Морион, Киев, 1424 с.
4. Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д. и др. (1998) Пролапс митрального клапана. Кардиология, 2: 74–81.
5. Оганов Р.Г., Фомина И.Г. (ред.) (2006) Болезни сердца: руководство для врачей. Литтерра, Москва,1328 с.
6. Фомин В.В., Моисеев С.В., Саркисова И.А. (2001) Клинические особенности и диагностика пролапса митрального клапана. Клин. мед., 79: 65–69.
7. Шиллер Н., Осипов М.А.(2005) Клиническая эхокардиография. 2-е изд. Практика, Москва, 344 с.
8. Alpert J.S., Dalen J.E., Rahimtoola S.H. (2000) Valvular Heart Disease. Lippincott Williams&Wilkins, USA. 3rd ed., 478 p.
9. Avierinos J.F., Gersh B.J., Melton L.J. et al.(2002) Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. Circulation, 106: 1355–1361.
10. Barber J.E., Ratliff N.B., Cosgrove D.M. (2001) Myxomatous mitral valve chordae. Mechanical properties. J. Heart Valve Dis, 10: 320–324.
11. Braunwald E., Zipes D.P., Libby P. (Eds.) (2001) Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. W.B. Saunders Company, 6th ed., 1: 1–1231.
12. Chou H.T., Hung J.S., Chen Y.T. et al. (2004) Association between COL3A1 collagen gene exon 31 polymorphism and risk of floppy mitral valve/mitral valve prolapse. Int. J. Cardiol., 95: 299–305.
13. Disse S., Abergel E. Berrebi A. et al. (1999) Mapping of a first locus for autosomal dominant myxomatous mitral-valve prolapse to chromosome 16p11.2-p12.1. Amer. J. Hum. Genet., 65: 1242–1251.
14. Fauchier J.P., Babuty D., Fauchier L. et al. (2000) Mitral valve prolapse, arrhythmias and sudden death. Arch. Mal. Coeur. Vaiss., 93: 1541–1547.
15. Freed L.A., Acierno Jr. J.S., Dai D. et al. (2003) A locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 11p15.4. Amer. J. Hum. Genet., 72: 1551–1559.
16. Freed L.A., Benjamin E.J., Levy D. et al. (2002) Mitral valve prolapse in general population. The benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study. J. Amer. Coll. Cardiol., 40: 1298–1304.
17. Hayek E., Gring C.N., Griffin B.P. (2005) Mitral valve prolapse. Lancet, 365: 507–518.
18. Iung B., Gohlke-Barwolf C., Tornos P. et al. (2002) Recommendations on the management of the asymptomatic patient with valvular heart disease. Eur. Heart J., 23: 1253–1266.
19. Falk V., Seeburger J., Czesla M. et al. (2008) How does the use of polytetrafluoroethylene neochordae for posterior mitral valve prolapse (loop technique) compare with leaflet resection? A prospective randomized trial. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 136: 1200–1206.
20. Jowan J., Tapia M., Cook R. et al. (2004) Ischemic mitral valve prolapse: mechanisms and implications for valve repair. Eur. J. Cardiothorac. Surg., 26: 1112–1117.
21. Kyndt F., Schott J.J., Trochu J.N. et al. (1998) Mapping of X-linked myxomatous valvular dystrophy to chromosome Xq28. Amer. J. Hum. Genet., 62: 627–632.
22. Mills W.R., Barber E., Skiles J.A. et al. (2002) Clinical, echocardiographic and biomechanical differences in mitral valve prolapse affecting one or both leaflets. Amer. J. Cardiol., 89: 1394–1399.
23. Nasuti J.F., Zhang P.J., Feldman M.D. et al. (2004) Fibrillin and other matrix proteins in mitral valve prolapse syndrome. Ann. Thorac. Surg., 77: 532–536.
24. Otto C.M. (2001) Evaluation and management of chronic mitral regurgitation. N. Engl. J. Med., 345: 740–746.

24. Pellerin D., Brecker S., Veyrat C. et al. (2002) Degenerative mitral valve disease with emphasis on mitral valve prolapse. Heart, 88(IV): 20–28.
25. Pepin M., Schwarze U., Superti-Furga A. et al. (2000) Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. N. Engl. J. Med., 342: 673–680.
26. Playford D., Weyman A.E. (2001) Mitral valve prolapse: time for a fresh look. Rev. Cardiovasc. Med., 2: 73–81.
27. Porciani M.C., Attanasio M., Lepri V. et al. (2004) Prevalence of cardiovascular manifestations in Marfan syndrome. Ital. Heart J., 5: 647–652.
28. Stefanaidas C., Toutouzas P. (2000) Mitral valve prolapse: the merchant of Venice or much ado about northing? Eur. Heart J., 21: 255–258.
29. Theal M., Sleik K., Anand S. et al. (2004) Prevalence of mitral valve prolapse in ethnic groups. Can. J. Cardiol., 20: 511–515.
30. Topol E.J. (Ed.) (2007) Textbook of cardiovascular medicine. 3th ed. Lippincott Williams&Wilkins, 1628 p.
31. Zoghbi W.A., Enriquez-Sarano M., Foster E. et al. (2003) Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. J. Am. Soc. Echocardiogr., 16: 777–802.

ГЛАВА 3 ■ ВРОДЖЕНІ ВАДИ СЕРЦЯ

В.М. Коваленко

Визначення
Епідеміологія
Етіологія
Патогенез
Класифікація
Лікування
АНОМАЛІЇ ПОЛОЖЕННЯ СЕРЦЯ.....888
Епідеміологія
Клінічна картина та діагностика
Лікування
АНОМАЛІЇ МІЖПЕРЕДСЕРДНОЇ ПЕРЕГОРОДКИ.....889
Дефект міжпередсердної перегородки
Визначення
Епідеміологія
Патологічна анатомія
Порушення гемодинаміки
Клінічна картина
Діагностика
Лікування
Прогноз
АНОМАЛІЇ МІЖШЛУНОЧКОВОЇ ПЕРЕГОРОДКИ.....893
Дефект міжшлуночкової перегородки
Визначення
Епідеміологія
Патологічна анатомія
Порушення гемодинаміки
Клінічна картина
Діагностика
Лікування
Прогноз
Комплекс Ейзенменгера
Визначення
Епідеміологія
Порушення гемодинаміки
Клінічна картина
Діагностика
Лікування
Прогноз
ІЗОЛЬОВАНИЙ СТЕНОЗ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ.....896
Визначення
Епідеміологія
Патологічна анатомія
Порушення гемодинаміки
Клінічна картина
Діагностика
Лікування
Прогноз
ТЕТРАДА ФАЛЛО.....897
Визначення
Епідеміологія
Патологічна анатомія
Порушення гемодинаміки
Клінічна картина
Діагностика
Лікування
Прогноз
ВІДКРИТА АРТЕРІАЛЬНА ПРОТОКА.....899
Визначення
Епідеміологія
Патологічна анатомія
Порушення гемодинаміки
Клінічна картина
Діагностика
Лікування
Прогноз
КОАРКТАЦІЯ АОРТИ 901
Визначення
Епідеміологія
Патологічна анатомія
Порушення гемодинаміки
Клінічна картина
Діагностика
Лікування
Прогноз
АНОМАЛІЯ ЕБШТЕЙНА.....903
Визначення
Епідеміологія
Патологічна анатомія
Порушення гемодинаміки
Клінічна картина
Діагностика
Лікування
Прогноз
ЛІТЕРАТУРА.....905

Визначення

Вроджені вади серця являють собою структурні аномалії та деформації клапанів, отворів або перегородок між камерами серця або судин, що відходять від нього, що порушують внутрішньосерцеву та системну гемодинаміку, що призводить до розвитку гострої або хронічної недостатності кровообігу.

Епідеміологія

Частота вроджених вад серця становить до 1% всіх захворювань серця.

Етіологія

Виникнення вад ембріонального розвитку може бути зумовлене генними мутаціями, різними інфекційними процесами та інтоксикаціями (ендогенними і екзогенними) у період вагітності.

Із вродженими вадами серця пов'язані певні хромосомні порушення, найбільш часто — трисомія 21 (синдром Дауна), а також трисомії 13, 14, 15 і 18. У більш ніж 50% пацієнтів із синдромом Дауна відзначають вроджені вади серця (найбільш часто атріовентрикулярні або шлуночкові септальні дефекти).

Мутації в декількох специфічних генах ідентифіковані в деяких випадках вроджених вад серця. Мутації в TBX5 виявляють у більшості пацієнтів з синдромом Хольта — Орама, аутосомним захворюванням із септальними дефектами. Мутації в гені еластину були ідентифіковані як причина надклапанного аортального стенозу, мутації в NKX2.5 пов'язані з аутосомним домінантним фенотипом дефекту передсердної перегородки при тетраді Фалло.

Патогенез

Вроджена вада серця є наслідком порушення нормального процесу розвитку первинної та вторинної міжпередсердних перегородок та ендокардіальних подушок у період його ембріонального формування. При порушенні розвитку м'язової частини міжшлуночкової перегородки в ній утворюються поодинокі або множинні отвори, частіше в мембранозній її частині, при цьому можуть утворитися високі або низькі її дефекти, які нерідко захоплюють розташовані нижче частини м'язової перегородки. Порушення розвитку аортолегеневої перегородки може бути локальним, на невеликій ділянці, тоді формується вада по типу аортолегеневої нориці. Іноді поділу артеріального стовбура на аорту й ЛА взагалі не відбувається та формується вада, яка називається загальним артеріальним стовбуром. У процесі формування цієї перегородки напрямок її росту може порушитися і йти не по спіралі, як звичайно, а прямо — у таких випадках формується вада, яка називається транспозицією аорти й ЛА. У ряді випадків порушення розвитку перегородки артеріального конуса призводять до її відхилення в той чи інший бік, внаслідок чого виникає звуження аорти або ЛА. До звуження останньої часто приєднується порушення розвитку складок конуса в місці, де вони беруть участь у формуванні мембранозної частини перегородки, — в ній утворюється дефект, розширена аорта зміщується вправо та розташовується прямо над дефектом — розвивається вада, яка отримала назву «тетрада Фалло».

Виникнення ряду вроджених вад серця та магістральних судин пов'язане з порушеннями в постнатальний період. Порушення в процесі нормального закриття артеріальної протоки призводить до формування відкритої артеріальної протоки. При поєднанні незарощення овального отвору з недорозвиненням вторинної перегородки формується дефект міжпередсердної перегородки в ділянці овального вікна.

Класифікація

За етіологією вроджені вади поділяються на дві групи:

1. Вади, зумовлені порушенням формоутворення, що є патологією ембріонального розвитку серцево-судинної системи.

2. Вади, що розвинулися внаслідок захворювань ендокарда, перенесених у внутрішньоутробний період.

Із урахуванням морфології ураження серед вроджених вад серця виділяють:

- аномалії розташування серця;
- аномалії передсердної, міжшлуночкової перегородки;
- аномалії ЛА, артеріальної протоки, аорти;
- переміщення великих судин;
- аномалії клапанного апарата серця.

Систематизація вроджених вад серця

Загальні

- вроджена коригована транспозиція магістральних артерій;
- аномалії розташування серця;
- уроджена повна блокада серця.

Вади серця «білі» з шунтуванням крові зліва направо:

1. Шунт крові на рівні передсердь:

1) дефект міжпередсердної перегородки;

2) дефект міжпередсердної перегородки в сполученні з мітральним стенозом (синдром Лютамбаше);

3) часткове аномальне приєднання легеневих вен.

2. Шунт крові на рівні шлуночків:

1) дефект міжшлуночкової перегородки;

2) дефект міжшлуночкової перегородки в сполученні з недостатністю клапана аорти;

3) дефект міжшлуночкової перегородки зі скиданням крові з ЛШ у праве передсердя.

3. Шунт крові з устя аорти в праву частину серця:

1) розрив аневризми синуса Вальсальви;

2) коронарна артеріовенозна фістула;

3) аномальне відгалуження виходу лівої коронарної артерії зі стовбура ЛА.

4. Шунт крові між аортою та ЛА:

1) аортопульмональне вікно;

2) відкрита артеріальна протока.

5. Багаторівневі шунти крові:

1) повний загальний передсердно-шлуночковий канал;

2) поєднання дефекту міжшлуночкової перегородки з дефектом міжпередсердної перегородки;

3) поєднання дефекту міжшлуночкової перегородки з відкритою артеріальною протокою.

Вади серця «білі» без шунтування крові:

1. Вади лівих відділів серця:

1) вроджена обструкція притоку крові в ліве передсердя;

2) мітральна недостатність;

3) первинний дилатуючий фіброеластоз ендокарда;

4) стеноз устя аорти;

5) недостатність аортального клапана;

6) коарктація аорти.

2. Вади правих відділів серця:

1) аномалія тристулкового клапана (Ебштейна) без ціанозу;

2) стеноз ЛА;

3) уроджена недостатність клапана ЛА;

4) ідіопатичне розширення стовбура ЛА.

Вади серця «сині»:

Із посиленим легеневим кровотоком:

1. Повна транспозиція магістральних артерій.

2. Синдром Тауссіг — Бінга.

3. Артеріальний стовбур.

4. Повна аномалія приєднання легеневих вен.

5. Єдиний шлуночок без стенозу легеневого стовбура.

6. Загальне передсердя.

7. Тетрада Фалло з атрезією легеневого стовбура з посиленням колатерального артеріального кровотоку.

8. Атрезія тристулкового клапана з великим дефектом міжшлуночкової перегородки без стенозу легеневого стовбура.

9. Гіпоплазія лівих відділів серця (атрезія аорти й мітрального клапана).

З нормальним або зменшеним легеневим кровотоком:

1. Атрезія тристулкового клапана.

2. Аномалія Ебштейна з шунтуванням крові з правого передсердя в ліве.

3. Атрезія легеневого стовбура з інтактною міжшлуночковою перегородкою.

4. Стеноз або атрезія легеневого стовбура з дефектом міжшлуночкової перегородки (тетрада Фалло).

5. Стеноз легеневого стовбура із шунтуванням крові з правого передсердя в ліве.

6. Повна транспозиція магістральних судин у поєднанні зі стенозом легеневого стовбура.

7. Відходження обох судин, які виносяться з ПШ у сполученні зі стенозом легеневого стовбура.

8. Єдиний шлуночок зі стенозом легеневого стовбура.

9. Артеріовенозні нориці легень.

10. Сполучення між порожнистими венами та лівим передсердям.

Лікування

Відповідно до протоколу надання медичної допомоги пацієнтам із вродженими вадами серця лікувальна програма передбачає перелік та обсяг обов'язкових медичних послуг, в які включене оперативне лікування вад серця й лікування СН та її ускладнень (наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р.).

АНОМАЛІЇ ПОЛОЖЕННЯ СЕРЦЯ

До аномалій внутрішьогрудного положення серця відносять порушення розташування верхівки серця, її відповідності характеру положення органів черевної порожнини та випадки неправильного формування серця, такі як зворотнє або невизначене розташування ембріональних закладок правого й лівого передсердь.

Епідеміологія

Частота цих аномалій становить 1,5% серед усіх вроджених вад серця, найбільш частими серед них є правосформоване праворозташоване серце — ізольована декстрокардія (рис. 3.1) і лівосформоване праворозташоване серце (рис. 3.2) — «дзеркальна декстрокардія»

(відповідно в 54 і 33% хворих із правобічним положенням серця). У першому випадку розташування інших органів грудної клітки та топографія органів черевної порожнини відповідають фізіологічній нормі, у другому випадку відзначають повне зворотне розташування внутрішніх органів.

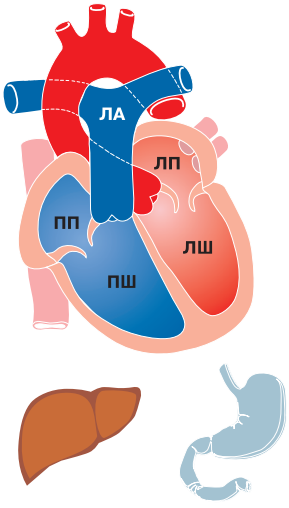


Рис. 3.1. *Правосформоване праворозташоване серце. Тут і далі на рисунках: ПП — праве передсердя; ЛП — ліве передсердя*

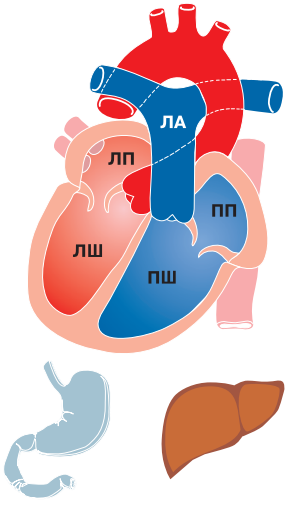


Рис. 3.2. *Лівосформоване праворозташоване серце*

Клінічна картина й діагностика

Якщо будову серця і судин не порушено, воно в цілому функціонує нормально, порушення кровообігу не відбувається.

При пальпації серцевий поштовх розташовується в п'ятому міжребер'ї праворуч по середньоключичній лінії. Аускультативно тони серця найкраще прослуховуються праворуч відповідно до загальноприйнятих аускультативних точок, симетрично зміщеним на праву половину грудної клітини.

На ЕКГ при ізольованій декстрокардії характерний позитивний зубець *P* у I, aVL, aVF, V_{1-4}-відведеннях. У грудних відведеннях вольтаж комплексів *QRS* прогресивно підвищується від V_6R до V_{1-2} і далі знижується до V_6, вказуючи на правобічне положення серця. При цьому потенціали ПШ у формі комплексів *r* або *RS* реєструють у відведеннях від V_6R до V_{2-3}, лівого — у вигляді *q* або *qRS* — у V_{3-6}.

На ЕКГ при істинній декстрокардії характерний негативний зубець *P* у I, aVL, V_{5-6}-відведеннях, позитивний *P* у II, III, V_1-відведеннях, негативні комплекси *QRS* у I, aVR, підвищення їхнього вольтажу від V_1 до V_6R і зниження — від V_1 до V_6, негативні *T* у I, aVL, V_{5-6}. У I стандартному відведенні реєструють зубці, що мають протилежний зазвичай напрямок: II стандартне відведення відповідає нормальному III і, навпаки, III стандартне відведення — II, відведення aVL відбиває відведення aVR й, навпаки, aVR–aVL, відведення V_1 рівноцінно V_2R, V_3–V_3R, V_4–V_4R, V_5–V_5R, V_6–V_6R. Відведення aVF не змінюється. Якщо поміняти місцями електроди правої й лівої руки й накласти грудні електроди дзеркально до нормального серця, то ЕКГ можна аналізувати як при нормальному положенні серця.

Рентгенологічне дослідження виявляє тінь серця переважно в правій половині грудної клітки, верхівка серця орієнтована вправо.

Аномальне положення серця підтверджується при ехоКГ-обстеженні.

Лікування

Аномальне розташування серця саме по собі не супроводжується розладами гемодинаміки. Хірургічному лікуванню підлягають лише хворі із супутніми вадами серця.

АНОМАЛІЇ МІЖПЕРЕДСЕРДНОЇ ПЕРЕГОРОДКИ

ДЕФЕКТ МІЖПЕРЕДСЕРДНОЇ ПЕРЕГОРОДКИ

Визначення

Дефект міжпередсердної перегородки — вроджена вада серця, при якій є сполучення між двома передсердями, що розвивається в результаті аномального розвитку первинної й вторинної міжпередсердних перегородок та ендокардіальних подушок.

Дефект міжпередсердної перегородки в сполученні зі стенозом лівого атріовентрикулярного отвору називається *синдромом Лютамбаше*.

Епідеміологія

Поширеність дефекту міжпередсердної перегородки становить 5–10% усіх вроджених вад, є найбільш частою вадою серця у дорослих (30%), у жінок відзначають частіше, ніж у чоловіків (2:1).

Патологічна анатомія

Існує кілька морфологічних типів дефекту міжпередсердної перегородки. Найбільш частий варіант — високий дефект міжпередсердної перегородки типу ostium secundum (75% випадків), що виникає внаслідок порушення розвитку вторинної перегородки, локалізується в центральній частині міжпередсердної перегородки в ділянці овальної ямки (рис. 3.3).

Дефект типу ostium primum (15%) являє собою варіант дефекту ендокарда, виникає внаслідок неповного розвитку первинної перегородки, розташовується в нижньому відділі перегородки безпосередньо над рівнем передсердно-шлуночкових отворів, поєднується з розщепленням стулок мітрального й рідше тристулкового клапанів.

Поєднання порушення розвитку перегородок передсердя з неправильним розташуванням венозного синуса призводить до утворення складних дефектів.

Дефекти венозного синуса (10%) частіше відзначають високо в міжпередсердній перегородці поблизу від впадання верхньої порожнистої вени, пов'язані з атиповим впаданням легеневих вен у праве передсердя або верхню порожнисту вену. Набагато рідше дефекти венозного синуса можуть локалізуватися в нижній частині перегородки над устям нижньої порожнистої вени.

У деяких випадках відзначають загальне передсердя — відсутність більшої частини міжпередсердної перегородки або наявність тільки рудиментарних її елементів, часто поєднується з розщепленням атріовентрикулярних клапанів.

Відкритий овальний отвір, що не закривається в 20% дорослих, не слід розглядати як різновид дефекту міжпередсердної перегородки, оскільки при істинному дефекті є недостатність тканини, а при відкритому овальному вікні сполучення здійснюється за рахунок клапана, що відкривається при особливих обставинах.

Синдром Лютамбаше морфологічно характеризується наявністю дефекту міжпередсердної перегородки (частіше вторинного) і звуженням лівого атріовентрикулярного отвору (вродженого або набутого). Характерним є розширення ЛА, що іноді вдвічі перевищує розмір аорти.

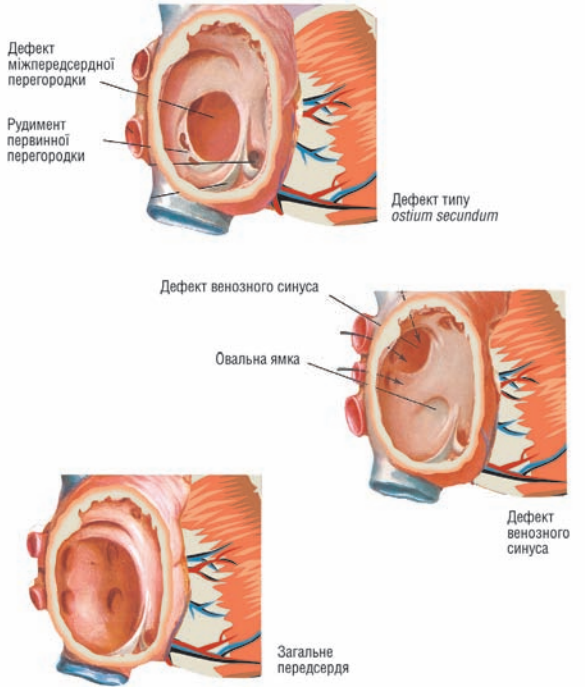


Рис. 3.3. *Анатомічні варіанти дефекту міжпередсердної перегородки*

Порушення гемодинаміки

Наявність дефекту міжпередсердної перегородки призводить до скидання артеріальної крові з лівого передсердя в праве внаслідок наявності градієнта тиску між ними. У результаті виникає перевантаження об'ємом правої половини серця, дилатація ПШ і збільшення ОЦК у малому колі. При більших дефектах це може призводити до легеневої гіпертензії, однак виражена гіпертензія в малому колі в перші 20 років виникає у близько 2% хворих.

Основну роль у компенсації порушення кровообігу грає ПШ, робота якого збільшується в кілька разів. Недостатність ПШ розвивається після 10 років існування вади, у більш старшому віці приєднується недостатність ЛШ. Остання, викликаючи зменшення його піддатливості, може призводити до збільшення обсягу шунта зліва направо.

При *синдромі Лютамбаше* величина шунта збільшується пропорційно зростанню сте-

нозуючого дефекту мітрального отвору, крім цього відбувається порушення відтоку крові з малого кола та виникнення легеневої гіпертензії.

Клінічна картина

Клінічні прояви вади залежать від ступеня порушення гемодинаміки та змінюються з віком. При відносно невеликому дефекті в молодому віці хворі можуть не мати скарг і ваду виявляють при випадковому обстеженні. Скарги на задишку та напади серцебиття при фізичному навантаженні виникають у віці старше 40 років, потім наростають слабкість і стомлюваність, з'являються різні аритмії, СН, що зумовлена вираженою легеневою гіпертензією.

При більших дефектах міжпередсердної перегородки задишка є одним із симптомів захворювання вже у молодому віці. У хворих часто виникають напади серцебиття.

При перкусії відзначають розширення границь серця переважно вправо, а при більших дефектах — вліво. В окремих випадках описано наявність серцевого горба (за рахунок збільшення правих відділів серця), а також систолічне тремтіння з лівого краю грудини.

Характерна аускультативна картина: над ЛА ліворуч біля грудини вислуховується систолічний шум помірної інтенсивності, що виникає внаслідок збільшеного кровотоку через клапан ЛА. Другий тон над ЛА посилений та роздвоєний. Рідше визначають діастолічний шум над нижньою частиною грудини, пов'язаний із відносним стенозом отвору тристулкового клапана при збільшеній кількості крові, що проходить через нього. Після того як збільшений легеневий судинний опір призводить до зниження величини скидання крові зліва направо, інтенсивність шумів знижується, з'являється діастолічний шум, викликаний недостатністю клапана ЛА.

Діагностика

На ЕКГ електрична вісь серця у хворих із вторинним дефектом відхилена вправо, з первинним — вліво. При кожному з дефектів виявляють різний ступінь перевантаження і гіпертрофії ПШ і правого передсердя, вираженість якої залежить від величини тиску в легеневому стовбурі. Виявляють ознаки часткової блокади правої ніжки пучка Гіса (феномен rSR′ або rsR′ у правих грудних відведеннях), можуть визначати передсердну екстрасистолічну аритмію, пароксизмальну суправентрикулярну тахікардію. У хворих із *синдромом Лютамбаше* нерідко виявляють фібриляцію передсердь.

На рентгенограмі серце збільшене в поперечнику, в косих проекціях визначається збільшення правих відділів серця. Дуга ЛА вибухає, дуга аорти зменшена, посилений судинний малюнок легень, корені легень розширені, характерна їхня пульсація.

Діагноз встановлюють методом трансторакальної та допплєрівської ехоКГ, за допомогою якої можна встановити локалізацію, розмір дефекту (добре візуалізується ostium secundum та primum), а також напрямок скидання крові. При ехоКГ-обстеженні виявляють наступні ознаки:

- збільшення порожнини правого передсердя й ПШ;
- парадоксальний рух міжшлуночкової перегородки;
- гіпердинамічний рух стінок лівого передсердя;
- ознаки легеневої гіпертензії;
- ознаки розщеплення мітрального та тристулкового клапанів з проявами їхньої недостатності при первинному дефекті (рис. 3.4);
- пролапс мітрального клапана при вторинному дефекті;
- стеноз мітрального отвору при синдромі Лютамбаше;
- шунтування крові між передсердями зліва направо або справа наліво (рис. 3.5*а, б*).

Дефекти венозного синуса вимагають додаткових діагностичних підходів — черезстравохідне ехоКГ забезпечує найкращу візуалізацію міжпередсердної перегородки, легеневих вен, особливо в дорослих пацієнтів з недостатніми «акустичними вікнами».

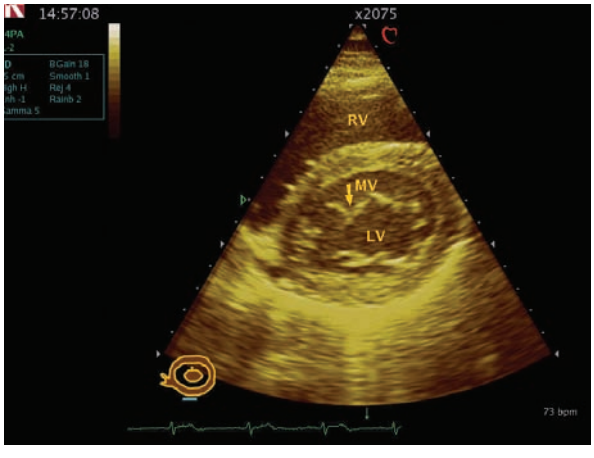
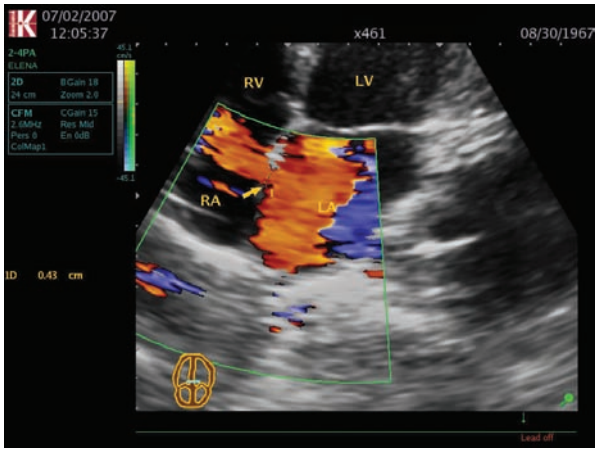


Рис. 3.4. *Розщеплення передньої стулки мітрального клапана. В-режим, парастернальна позиція, коротка вісь*

а



б

Рис. 3.5. *Дефект міжпередсердної перегородки. В-режим: а) субкостальна позиція, довга вісь; б) апікальна чотирикамерна позиція, шунт зліва направо (ліве передсердя — праве передсердя)*

Катетеризації порожнин серця зазвичай не потрібно, крім випадків супутньої легеневої гіпертензії або коли неінвазивне дослідження неповноцінне. Наявність дефекту міжпередсердної перегородки підтверджується проведенням катетера із правого передсердя через перегородку в ліве й підвищенням насичення крові киснем у порожнині правого передсердя порівняно із пробами крові, взятої біля устя порожнистих вен. Різниця в 2 об. % і більше (або 8–10%) розглядається як абсолютна ознака шунтування крові.

Коронароангіографію звичайно проводять пацієнтам у віці старше 40 років перед плановано-ною хірургічною корекцією вади.

Дефект міжпередсердної перегородки також може бути діагностовано за допомогою КТ (рис. 3.6) або МРТ, що є методом вибору для оцінки позасерцевої анатомії, у тому числі великих судин, гілок ЛА, а також системних та легеневих венозних з'єднань.

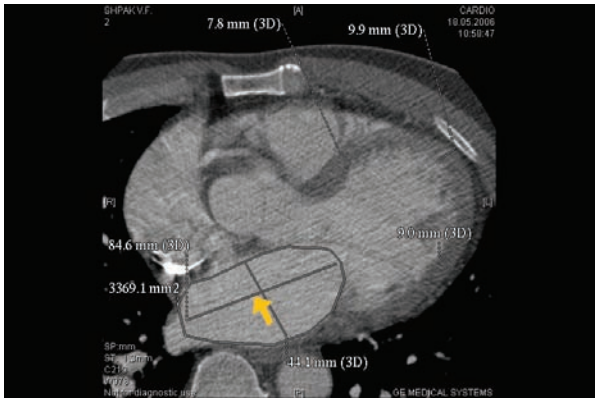


Рис. 3.6. *Дефект міжпередсердної перегородки. Мультиспіральна КТ, апікальний зріз*

Лікування

Хірургічне закриття дефекту рекомендоване, якщо співвідношення легеневого до системного кровотоку більш ніж 1,5:1 і відношення легеневого до системного судинного опору менше 0,7. Немає єдиної думки щодо хірургічного лікування асимптомних хворих у віці 25–40 років, однак воно виправдано для попередження прогресування симптомів. Унаслідок можливості збільшення скидання крові зліва направо, появи фібриляції передсердь і розвитку легеневої гіпертензії з віком бажане виконання хірургічної корекції вади до появи ознак погіршення функції серця. У симптомних хворих у віці старше 40 років хірургічне закриття дефекту поліпшує толерантність до фізичного навантаження й виживаність порівняно з медикаментозною терапією та запобігає подальшому погіршенню функціонального стану, хоча не знижує ризик розвитку суправентрикулярної аритмії, СН і цереброваскулярних подій. Хірургічне втручання в 80% хворих віком старше 60 років зі значним скиданням крові приводить до поліпшення симптомів. У 70% хворих старшого віку після операції зберігаються порушення ритму, в 10–25% вони виникають уперше, підвищується ризик системної АГ невідомої етіології.

Показання до хірургічного лікування

- неефективна медикаментозна терапія СН;
- значне артеріовенозне скидання;
- відставання у фізичному розвитку;
- підвищення тиску в малому колі кровообігу.

Протипоказання до оперативного втручання

1. Веноартеріальне (справа наліво) скидання, оскільки це ознака вираженої гіпертензії й часто незворотніх змін у малому колі кровообігу.

2. Виражена лівошлуночкова недостатність.

Хірургічне лікування полягає в ушиванні або пластиці латкою дефекту міжпередсердної перегородки. Незначні дефекти зашивають, більші закривають гомотрансплантатами або протезами з пластмасової губки. При первинному дефекті зі значною мітральною недостатністю додатково ушивають розщеплену стулку або проводять протезування мітрального клапана. У результаті хірургічного лікування поліпшується стан хворого: зменшуються задишка, серцебиття, розміри серця.

В останні роки зростає роль пристроїв для закриття дефекту (вперше застосовані в 1976 р.), вибір типу пристрою залежить від локалізації дефекту. На сьогодні немає порівняльних досліджень щодо впровадження пристроїв і хірургічних методів операції, не існує консенсусу відносно тривалого спостереження після установки пристроїв і довгострокові результати невідомі, включаючи ризик розвитку передсердної аритмії, СН та інсульту; передбачається, що їх результати будуть порівняними.

При синдромі Лютамбаше хірургічне лікування полягає в одномоментній корекції — усуненні дефекту міжпередсердної перегородки та мітральної комісуротомії. Протипоказаннями до операції є лише тяжка стадія легеневої гіпертензії та різко виражена дистрофія міокарда, що зумовлює термінальну стадію СН.

Медикаментозна терапія включає симптоматичні засоби: антиаритмічні препарати при фібриляції передсердь і пароксизмальній суправентрикулярній тахікардії, лікування СН.

Прогноз

Вторинний дефект має сприятливий природний перебіг у перші 20–30 років життя. Причиною смерті при відсутності оперативної корекції є правошлуночкова СН, рідше — тромбоз ЛА, аритмія. При первинному дефекті перебіг менш сприятливий, прогноз гірше, раніше виникають клінічна симптоматика та ускладнення, основним обтяжувальним чинником є легенева гіпертензія.

АНОМАЛІЇ МІЖШЛУНОЧКОВОЇ ПЕРЕГОРОДКИ

ДЕФЕКТ МІЖШЛУНОЧКОВОЇ ПЕРЕГОРОДКИ

Визначення

Дефект міжшлуночкової перегородки — вроджена вада серця, при якій є патологічне сполучення між ПШ та ЛШ серця.

Епідеміологія

Виявляється в 25–30% випадків усіх вроджених вад серця, однаково часто в чоловіків і жінок.

Патологічна анатомія

Дефекти можуть розташовуватися вище або нижче надшлуночкового гребеня, в мембранозній або м'язовій частині міжшлуночкової перегородки, найбільш часті перимембранозні дефекти (75–80%). М'язові дефекти або дефекти трабекулярної перегородки відзначають у 20% усіх дефектів міжшлуночкової перегородки.

Приблизно половина дефектів невеликого розміру, але вони можуть варіювати від 1 до 30 мм і більше, мати різну форму: круглу, еліпсовидну, з м'якими або фіброзно зміненими краями. При ваді також виявляють гіпертрофію міокарда і дилатацію порожнин обох шлуночків, передсердь, розширення стовбура ЛА, іноді значне.

Порушення гемодинаміки

Функціональні розлади залежать насамперед від розмірів отвору та від стану легеневого судинного русла. При невеликих дефектах (до 10 мм) виникає значний градієнт тиску в ПШ і ЛШ, а в систолу відбувається незначне артеріовенозне скидання крові через дефект. Через низький опір крові в малому колі кровообігу тиск у ПШ і ЛА або незначно підвищується, або залишається нормальним. У діастолу в результаті підвищення кінцевого діастолічного тиску в ПШ частина крові з його порожнини може повертатися в ліві відділи, викликаючи об'ємне перевантаження лівого передсердя, а особливо ЛШ.

Помірні або великі дефекти викликають застій в легенях та перевантаження об'ємом ЛШ, що може призводити до виникнення легеневої гіпертензії.

Великі дефекти міжшлуночкової перегородки не створюють перешкоди скиданню крові зліва направо, обидва шлуночка функціонують як єдина насосна камера з двома виходами, призводячи до вирівнювання тиску в системному і легеневому колі кровообігу. Величина скидання крові зворотньо пропорційна відношенню легеневого та системного судинного опору. Якщо загальнолегеневий опір нормальний або підвищений, але становить менше половини від опору у великому колі кровообігу, відбувається велике скидання крові, легеневий кровотік у 2 рази і більше перевищує системний, відзначаються значне підвищення тиску в малому колі кровообігу, об'ємні та систолічні перевантаження ЛШ і ПШ, що зумов-

лює розвиток вираженої декомпенсації кровообігу. У цих хворих дуже рано відзначають розвиток структурних змін у легенях, а також вторинної легеневої гіпертензії. Якщо загальнолегеневий опір становить половину та більше ЗПСО, то обсяг скидання зменшується.

Клінічна картина

Клінічна картина залежить від віку хворого, розмірів дефекту, величини судинного опору легень. При невеликих дефектах клінічні прояви вади відсутні, задишка при фізичному напруженні найчастіше є першим проявом декомпенсації.

При дефектах більших розмірів (діаметром >10 мм або більше половини діаметра устя аорти) хворі скаржаться на задишку по типу тахіпное за участю допоміжних м'язів, відчуття серцебиття, біль в ділянці серця, стійкий кашель, що підсилюється при зміні положення тіла.

При пальпації грудної клітки часто визначають систолічне тремтіння в четвертому міжребер'ї ліворуч та в ділянці мечоподібного відростка.

Основною клінічною ознакою вади є характерний гучний, пов'язаний з I тоном, голосистолічний шум Роже, який вислуховується у третьому–четвертому міжребер'ї ліворуч від грудини, та проводиться до верхівки серця.

Діагностика

При невеликих дефектах ЕКГ у межах фізіологічної норми. При більших дефектах виявляють неспецифічні ознаки комбінованої гіпертрофії обох шлуночків та передсердь, зміни *ST–T*, фібриляцію передсердь, порушення внутрішньошлуночкової провідності.

На рентгенограмі при невеликих дефектах серце нормальних розмірів, при більших — кардіомегалія, посилення легеневого малюнка за рахунок переповнення артеріального русла. При вираженій легеневій гіпертензії посилені прикореневі зони, а судинний малюнок периферичних відділів легень виглядає «збідненим». Дуга легеневого стовбура вибухає по лівому контуру, при рентгеноскопії відзначають посилення її пульсації.

ЕхоКГ–обстеження з колірним допплєрівським картуванням дозволяє верифікувати діагноз — безпосередньо визначити розміри й розташування дефекту, наявність і напрямок скидання крові. Градієнт тиску між ЛШ і ПШ можна оцінити за допомогою постійнохвильової допплєрографії. При ехоКГ-обстеженні можна виявити:

- збільшення розмірів усіх камер серця;
- гіперкінез стінок ЛШ;
- візуалізуючий дефект міжшлуночкової перегородки (>10 мм);
- турбулентний потік через перегородку зліва направо (рис. 3.7).

При катетеризації правих відділів серця відзначають значне підвищення тиску в ПШ та ЛА, а також підвищення насичення крові киснем, що починається на рівні ПШ і збільшується в легеневому стовбурі.

Селективну ангіокардіографію зазвичай проводять у пацієнтів віком старше 40 років при плановому хірургічному втручанні, метод дозволяє виначати локалізацію дефекту, його розміри, а також виключити супутню патологію.

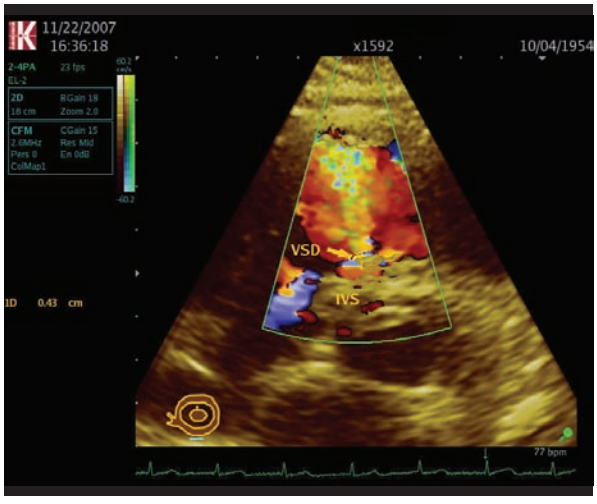


Рис. 3.7. *Дефект міжшлуночкової перегородки. В-режим, апікальна чотирикамерна позиція*

Лікування

Хворим із симптомами СН призначають медикаментозну терапію для стабілізації стану перед проведенням хірургічної корекції.

Абсолютними показаннями до операції є критичний стан або СН, що не піддається консервативній терапії, а також підозра на необоротні зміни, що розвиваються в судинах легень.

Відносними показаннями для хірургічного втручання є великий дефект з ознаками значного скидання крові, часті респіраторні захворювання, відставання у фізичному розвитку.

Хірургічне лікування протипоказане, якщо систолічний тиск у ЛА дорівнює системному й артеріовенозне скидання крові становить менше 40% хвилинного обсягу малого кола кровообігу і є шунт справа наліво.

Прогноз

Спонтанне закриття дефекту відбувається у 15–60% випадків. Потрібне диспансерне спостереження хворих через можливість виникнення надалі різних ускладнень (ураження провідної системи серця, недостатність тристулкового клапана, фібриляція передсердь). У цілому 25-річна виживаність для всіх пацієнтів становить 87%, смертність підвищується з розміром дефекту.

У неоперованих хворих з ізольованим невеликим дефектом і нормальним тиском у ПШ прогноз сприятливий, хоча в них зберігається високий ризик розвитку інфекційного ендокардиту. При помірних і більших дефектах високий ризик розвитку різних ускладнень, включаючи інфекційний ендокардит, аортальну недостатність, порушення ритму й провідності, дисфункцію ЛШ, раптову смерть.

КОМПЛЕКС ЕЙЗЕНМЕНГЕРА

Визначення

Комплекс Ейзенменгера — високий дефект міжшлуночкової перегородки, зсув аорти вправо та відходження її одночасно від обох шлуночків серця («сидяча верхи аорта»), розширення ЛА.

Епідеміологія

Поширеність вади становить 4% серед вроджених вад серця у дорослих і визначається в 10% хворих з дефектами міжшлуночкової перегородки.

Порушення гемодинаміки

При цій ваді відбувається скидання крові з ЛШ у правий (через дефект міжшлуночкової перегородки) і викид крові із ПШ одночасно в аорту та ЛА. Патологічні зміни в легеневому судинному басейні корелюють зі станом гемодинаміки і можуть бути розділені по ступеню тяжкості. Перший ступінь характеризується збільшенням легеневого кровотоку з нормальним середнім тиском у ЛА. Другий ступінь характеризується збільшенням середнього тиску в ЛА, помірну гіпертрофію виявляють у проксимальних судинах як результат гіпертрофії та проліферації гладких м'язів, а також збільшення елементів сполучної тканини. Третій ступінь характеризується підвищенням легеневого судинного опору, що корелює зі зменшеною кількістю дистальних легеневих судин.

Клінічна картина

Клінічна картина багато в чому подібна з дефектом міжшлуночкової перегородки, однак більш чітко проявляються порушення гемодинаміки. Найбільш частими клінічними симптомами є синюшність шкірних покривів внаслідок змішування артеріальної й венозної крові, задишка, серцебиття при фізичному навантаженні, кровохаркання.

Аускультативно ліворуч біля грудини в місці прикріплення III–IV ребра, а також у проекції аорти вислуховується грубий систолічний шум. Діастолічний шум зумовлений аортальною недостатністю.

Діагностика

На ЕКГ нерідко відзначають ознаки внутрішньошлуночкової блокади, гіпертрофії ПШ, фібриляцію та тріпотіння передсердь. При холтерівському моніторингу ЕКГ в 36% хворих виявляють суправентрикулярну аритмію, що є провісником клінічного погіршення та смерті.

ЕхоКГ та допплєрівська ехоКГ у режимі колірного картування та постійнохвильовому режимі дозволяють визначити наявність дефекту, напрямок скидання крові, підвищення тиску в ПШ і ЛА.

На рентгенограмі в передньозадній проекції різко виступає дуга ЛА. Судинний пучок посилений, корінь легень сильно пульсує («танець коренів»). Розміри серця збільшені за рахунок обох шлуночків.

При катетеризації серця відзначають підвищення тиску в ПШ і ЛА. Насичення венозної крові киснем може бути рівномірно знижене в правих відділах серця та ЛА або незначно підвищене в ПШ. При введенні контрастної речовини в порожнину ЛШ виявляють її перехід у порожнину ПШ у систолу та подальше одночасне надходження в аорту і ЛА.

Лікування

Медикаментозне лікування симптоматичне, включаючи лікування СН. Терапія не повинна зменшувати післянавантаження через збільшення скидання крові справа наліво. Варто призначати антигіпертензивні препарати, оскільки некоригована АГ може підвищувати ризик розвитку легеневих кровотеч. Зазвичай пацієнти добре переносять блокатори β-адренорецепторів.

Призначення антагоністів ендотеліну зменшує функціональний клас СН і поліпшує переносимість фізичних навантажень. Попередні результати рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження BREATHE-5 свідчать, що бозентан у пацієнтів з комплексом Ейзенменгера, крім поліпшення переносимості фізичних навантажень,

знижує легеневий судинний опір без погіршення насичення киснем крові.

На відміну від первинної легеневої гіпертензії, де доведена ефективність антикоагулянтів для запобігання тромбозу ЛА, немає аргументів для їхнього застосування в хворих з комплексом Ейзенменгера і їх не слід призначати через підвищений ризик виникнення кровотеч. Антикоагулянти показані при наявності фібриляції та тріпотінні передсердь, рецидивуючих тромбоемболіях, механічних протезах клапанів.

Необхідно виключити потенційно нефротоксичні препарати (включаючи НПЗП).

Хірургічне лікування — операція накладення анастомозу – протипоказано, оскільки підвищений тиск у системі ЛА зробило б неможливим правильне функціонування штучної протоки. Немає єдиної думки про роль трансплантації серця у цих хворих.

Прогноз

Пацієнти можуть доживати до середнього віку. До ускладнень комплексу Ейзенменгера відносять легеневі кровотечі й емболії, зумовлені аневризматичними розширеннями ЛА в їх дрібніших відгалуженнях.

ІЗОЛЬОВАНИЙ СТЕНОЗ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ

Визначення

Ізольований стеноз ЛА характеризується наявністю перешкоди на шляху надходження крові на рівні клапана легеневого стовбура.

Епідеміологія

Досить розповсюджений (9% усіх уроджених вад серця).

Патологічна анатомія

Морфологічно вада неоднорідна, обструкція викиду крові з ПШ може локалізуватися на надклапанному, клапанному та/або підклапанному рівнях, виділяють декілька її форм:

- клапанний стеноз ЛА — найбільш часта форма, вада утворюється в результаті зрощення стулок по комісурам, і клапан отримує вид діафрагми з отвором округлої або злегка овальної форми діаметром від 1 до 10 мм і більше (рис. 3.8);
- інфундибулярний (підклапанний) стеноз утворюється за рахунок фіброзно-м'язової смуги у місця з'єднання порожнини ПШ та артеріального конуса або за рахунок гіпертрофованих м'язів, що формують звужений вихід з ПШ та розташовуються під клапанами ЛА або нижче у вивідному тракті;
- найрідша форма — звуження просвіту ЛА, зумовлене нерівномірним розподілом артеріального стовбура.

Морфологічно визначають концентричну гіпертрофію м'язів вихідного відділу, ендокард товщає і у вихідному відділі нерідко відзначають формування вираженого фіброзу. У стінці ЛА відбуваються дегенеративні зміни, вона стає тоншою, виникає характерне постстенотичне розширення ЛА, що нерідко поширюється на ліву гілку. Тристулковий клапан часто має ознаки дисплазії.

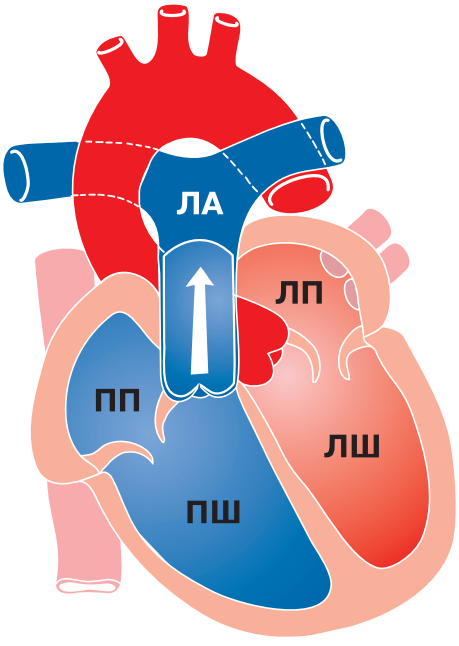


Рис. 3.8. *Клапанний стеноз ЛА*

Порушення гемодинаміки

Перешкода відтоку крові створює перевантаження ПШ, систолічний тиск у ньому значно зростає (до 200 мм рт. ст. і більше), у результаті чого утворюється систолічний градієнт тиску між ПШ і ЛА, виникає гіпертрофія ПШ. Систолічний тиск у ЛА в більшості випадків у межах норми або незначно знижений. При розвитку гіпертрофії міокарда зростає діастолічний тиск у ПШ, що призводить до підвищення тиску в правому передсерді, його гіпертрофії та дилатації. Ступінь стенозу з віком підвищується, оскільки змінений потік крові через звужений отвір збільшує клапанну деформацію.

Клінічна картина

Клінічні ознаки цілком залежать від ступеня стенозу, часто виявляють фізичну недорозвиненість. Скарги на виражену задишку, особливо

після фізичного напруження в зв'язку з недостатньою артеріалізацією легень, біль в серці, перебої в роботі серця, запаморочення, непритомність.

При огляді виявляють наявність серцевого горба, посилення серцевого поштовху, систолічне тремтіння передньої частини грудної стінки в другому–третьому міжребер'ї ліворуч від грудини, перкуторно розширення границь серця вправо.

Аускультативно визначається інтенсивний грубий систолічний шум над ЛА, що добре проводиться до верхньої частини лівої половини грудної клітки та на ділянку спини, підсилюється на вдиху, II тон над ЛА при клапанному та підклапанному (інфундибулярному) стенозі ослаблений або відсутній, при надклапанному стенозі може бути посилений.

Діагностика

На ЕКГ електрична вісь відхилена вправо, часто визначають ознаки гіпертрофії та перевантаження ПШ і правого передсердя, які корелюють зі ступенем стенозу. Зсув сегмента *ST* униз і негативний зубець *T* у правих грудних відведеннях свідчать про крайній ступінь перевантаження.

На рентгенограмі в передньозадньому положенні виявляється розширення контуру ПШ. ЛА при підклапанному ураженні зменшена, при надклапанному звуженні — розширена з виступаючою дугою. Характерне розходження між пульсуючим основним стовбуром ЛА і нерухомими артеріями середнього калібру в ділянці коренів легень. Аорта часто буває недорозвинена, ЛШ невеликих розмірів, легені підвищеної прозорості внаслідок зниженого кровопостачання.

ЕхоКГ-обстеження дозволяє виявити ваду і деталізувати її анатомічну будову, хоча іноді можуть виникати ускладнення з візуалізацією клапана ЛА. Визначають потовщення стулок клапана з неповним відкриттям їх у систолу, зменшенням отвору через зрощення стулок по комісурам, а також гіпоплазію клапанного кільця. За допомогою допплерівського дослідження виявляють турбулентний систолічний потік у легеневому стовбурі, можна розрахувати градієнт тиску в місці перешкоди між ПШ і стовбуром ЛА.

Катетеризація є верифікуючим методом діагностики в незрозумілих випадках: патогномонічною ознакою служить градієнт САТ між ПШ та ЛА. Тиск у порожнинах серця характерно змінений: у ПШ підвищується до 100–200 мм рт. ст. і вище, у ЛА залишається нормальним або трохи зниженим, при вираженому стенозі це зниження значне (<8 мм рт. ст.). По характеру зміни тиску від ЛА до ПШ можна судити про локалізацію стенозу, що важливо для вибору тактики хірургічного лікування: при клапанному стенозі (сприятливому для операції) перепад тиску відбувається різко, у момент проходження клапана може реєструватися негативний тиск — ефект Вентури; при інфундибулярному (підклапанному) стенозі тиск змінюється більш поступово, в порожнині ЛШ тиск незмінений.

Лікування

Єдиним ефективним методом лікування є хірургічна корекція вади, показаннями до якої є виражена клінічна картина вади й наявність градієнта тиску між ПШ і ЛА >40 мм рт. ст.

Хірургічне лікування протипоказане при вираженій правошлуночковій недостатності.

Летальність після хірургічного усунення вади не перевищує 3%, однак різко підвищується при вираженій кардіомегалії, зумовленій гіпертрофією та дилатацією правих відділів серця. Віддалені результати лікування хороші і прямо залежать від віку хворого, якому зроблена операція, і початкової тяжкості стенозу.

Прогноз

Залежить від ступеня стенозу та вираженості клінічних проявів. При незначному стенозі ЛА пацієнти доживають до старості. При більш вираженому стенозі і прогресуванні захворювання може розвиватися недостатність ПШ, що є основною причиною раптової смерті в молодому віці. Частими ускладненнями вади є туберкульоз легень та інфекційний ендокардит.

ТЕТРАДА ФАЛЛО

Визначення

У комплекс тетради Фалло входять чотири аномалії: високий дефект міжшлуночкової перегородки, декстрапозиція аорти (одночасне відходження аорти від ПШ і ЛШ), стеноз або атрезія ЛА з обструкцією виносного тракту ПШ, гіпертрофія ПШ.

Епідеміологія

Тетрада Фалло відноситься до найпоширенішої «синьої» вади серця, частота її становить у старшому віці 12–14% усіх уроджених вад серця, трохи частіше в чоловіків.

У 15% хворих з тетрадою Фалло виявляють делецію хромосоми 22q11.

Патологічна анатомія

Основу вади становить недорозвиненість вихідного відділу ПШ і зміщення конусної перегородки вперед та вліво, що зумовлює стеноз вихідного відділу ПШ, як правило, з порушенням розвитку фіброзного кільця легеневого стовбура, клапанного апарата та дуже часто стовбура і гілок (рис. 3.9). Нерідко відзначають двостулковий клапан ЛА.

Характерний розвиток колатерального кровообігу в судинах малого кола кровообігу, зміни в судинах легень, які піддаються значній перебудові: деякі судини склерозуються, облітеруються, у просвіті іноді утворюються багатостовбурові судини.

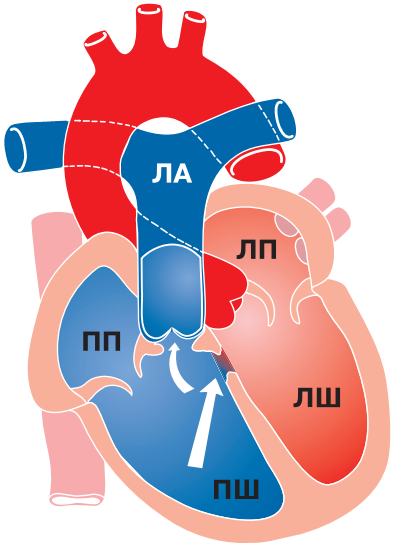


Рис. 3.9. *Тетрада Фалло*

Порушення гемодинаміки

Звуження ЛА приводить до перевантаження ПШ тиском, крім того, збільшення повернення крові до ПШ викликає одночасно і перевантаження об'ємом. Скидання крові з ЛШ в ПШ не має великого значення внаслідок значного підвищення тиску в ПШ, тому градієнт тиску між шлуночками виявляється незначним.

У випадках помірного стенозу ЛА, коли опір викиду крові в легені нижче, ніж в аорту, скидання крові через дефект міжшлуночкової перегородки відбувається зліва направо і легеневий кровотік виявляється збільшеним, що клінічно проявляється так званою блідою (ціанотичною) формою тетради Фалло. При збільшення вираженості стенозу виникає перехресне, а потім стабільне скидання крові справа наліво (веноартеріальне), що клінічно позначається переходом у ціанотичну («синю») форму вади.

Клінічна картина

Клінічні прояви залежать від ступеня звуження вихідного відділу ПШ і ЛА та ступеня гіпоксемії. Уже з раннього дитинства у хворих відзначають дифузійний ціаноз (в аорту одночасно надходить кров з ПШ і ЛШ, відбувається змішування артеріальної й венозної крові, що викликає синюшність шкірних покривів), поліцитемію та згущення крові. Можуть виникати часті легеневі кровотечі.

Найбільш характерним симптомом є напади задишки з появою ціанозу, які виникають внаслідок спазму м'язів у вихідному відділі ПШ, у результаті чого кров з нього надходить в аорту, при цьому збільшується кисневе голодування та може наступити втрата свідомості (гіпоксична кома). Напад починається раптово, з посилення задишки, ціанозу, можливі апное, судоми з наступною появою геміпарезу, може закінчитися летально.

Хворі не в змозі переносити фізичне навантаження, оскільки при навантаженні збільшується скидання венозної крові, підсилюється гіпоксемія, що веде до збільшення гіпоксії тканин. Типова задишка при невеликому навантаженні, різка слабкість після навантаження, запаморочення, тахікардія, посилення ціанозу.

Найбільш частими клінічними симптомами є:

- зміна форми нігтів («годинникове скло»);
- деформація пальців у вигляді барабанних паличок (як реакція на тривалу гіпоксемію);
- відставання у фізичному розвитку;
- діти віддають перевагу положенню «навпочіпках», при якому створюються особливо сприятливі умови для кровообігу в легень (зменшується обсяг венозного скидання крові в аорту);
- судомний синдром внаслідок гіпоксії мозку;
- видимі слизові оболонки та шкірні покриви ціанотичні;
- АТ зазвичай знижений;
- систолічне тремтіння в другому–третьому міжребер'ї, викликане стенозом устя ЛА.

При аускультації характерними ознаками є ослаблення II тону над ЛА, грубий «сухий» систолічний шум у другому–третьому міжребер'ї ліворуч біля грудини.

Діагностика

На ЕКГ виявляють значне відхилення електричної осі вправо, ознаки вираженої гіпертрофії ПШ і правого передсердя, може реєструватися порушення провідності по правій ніжці пучка Гіса.

На рентгенограмі в передньозадній проекції в більшості випадків відзначається нерізке випинання нижньої частини правого контуру за рахунок гіпертрофії ПШ. Аорта частіше зміщена вправо, стравохід відхилений вліво. Легеневі поля підвищеної прозорості, у більш пізніх стадіях може бути посилення малюнка коренів легень внаслідок розвинених колатералей.

При ехоКГ-обстеженні добре виявляються всі ознаки вади, можливе безпосереднє визначення величини зсуву аорти, дефекту міжшлуночкової перегородки, ступеня легеневого стенозу і гіпертрофії ПШ. Найбільш характерними ехоКГ-ознаками є:

- розрив між міжшлуночковою перегородкою та передньою стінкою аорти;
- локалізація аорти над міжшлуночковою перегородкою;
- розширення устя аорти;
- гіпертрофія ПШ;
- клапанний і субклапанний стеноз ЛА;
- гіпоплазія кільця клапана ЛА, легеневого стовбура та проксимальних відділів ЛА;
- закидування контрастної речовини з ПШ у вихідний відділ ЛШ та аорту;
- при допплєрівському дослідженні турбулентний систолічний потік у ПШ (шунт зліва направо), можливий турбулентний потік у вихідний відділ ЛШ (шунт справа наліво);
- додатковий турбулентний діастолічний потік у випадку функціонуючого аортолегеневого анастомозу в легеневому стовбурі;
- наявність градієнта тиску між ПШ і ЛА.

Катетеризація порожнин серця і ангіокардіографія — найбільш інформативні методи діагностики тетради Фалло. При катетеризації порожнин виявляють значне підвищення тиску в ПШ, рівне системному градієнту тиску між ПШ і ЛА. Характерною гемодинамічною ознакою вади є однаковий систолічний тиск у ПШ та аорті, куди нерідко вдається провести катетер через дефект міжшлуночкової перегородки. Тиск у правому передсерді частіше нормальний, у ЛА помірно знижений. При введенні контрастної речовини в порожнину ПШ відзначається одночасне його надходження в ЛА і аорту. Визначається також дефект наповнення інфундибулярної частини ПШ або клапана ЛА, що дозволяє визначити ступінь її стенозу.

Лікування

Консервативна терапія неефективна. Хірургічне лікування показане всім хворим із тетрадою Фалло і може бути радикальним або паліативним. Радикальна корекція вади включає усунення легеневого стенозу та закриття дефекту міжшлуночкової перегородки в умовах штучного кровообігу. При тяжких формах ціанотичні напади, високий рівень гемоглобіну (>200 г/л), стан хворого, який швидко погіршується, можуть бути показанням до проведення паліативної операції — накладання аортолегеневих анастомозів з метою збільшення легеневого кровотоку та зменшення гіпоксії. Ці операції дозволяють пацієнтам дожити до 5–6-літнього віку, коли можливе проведення радикальної корекції вади з меншим ступенем ризику.

Прогноз

Віддалені результати радикального хірургічного лікування неускладнених форм тетради Фалло, як правило, хороші. Погіршення стану у віддалений термін може бути зумовлене в тій чи іншій мірі стенозом ЛА, що залишився, легеневою недостатністю, реканалізацією міжшлуночкової перегородки, порушеннями ритму серця. Останні звичайно зумовлені травмуванням провідних шляхів під час оперативного втручання, залишковим високим тиском у ПШ, вираженою кардіомегалією через реканалізацію міжшлуночкової перегородки або розвиток аневризми ПШ. Саме аритмія є причиною раптової смерті хворих у різний термін після оперативної корекції вади.

ВІДКРИТА АРТЕРІАЛЬНА ПРОТОКА

Визначення

Відкрита артеріальна протока (ductus arteriosus, боталова протока) — незарощення артеріальної протоки плода, що з'єднує аорту й ЛА.

Епідеміологія

Відзначають у 5–10% уроджених вад серця. У жінок ваду виявляють частіше, ніж у чоловіків (3:1).

Патологічна анатомія

Залежно від форми протоки існують різні анатомічні його типи: циліндричний, воронкоподібний, вікончатий, аневризматичний. При тривалому існуванні протоки виникає її кальциноз, що захоплює і аорту. Стовбур і розгалуження ЛА розширені. У дрібних ЛА та артеріолах по мірі розвитку легеневої гіпертензії відбуваються характерні морфологічні зміни — м'язово-фіброзне переродження стінок і зменшення їх просвіту.

Порушення гемодинаміки

При незарощенні артеріальної протоки внаслідок різниці тиску між аортою та ЛА відбувається скидання оксигенованої крові в ЛА й далі в легені, потім через судини малого кола кровообігу вона повертається назад у ліву половину серця і аорту, тобто збільшується кровотік у малому колі кровообігу та гіпертензія в системі ЛА, кровонаповнення лівого передсердя і ЛШ збільшене. При малих розмірах протоки обсяг шунта невеликий і тиск в ЛА залишається нормальним. При великому діаметрі протоки значна кількість крові надходить у ЛА, потім у ліві відділи, викликаючи їхнє об'ємне перевантаження. Тиск в аорті передається безпосередньо через протоку в ЛА, що зумовлює ранній розвиток легеневої гіпертензії, при цьому ступінь останньої може бути досить високою.

Клінічна картина

Клінічна симптоматика і перебіг захворювання варіюють залежно від ступеня порушення гемодинаміки. При невеликих і середніх розмірах протоки перебіг вади довгостроково може бути безсимптомним і ваду виявляють випадково. У більшості випадків протягом тривалого часу хворі не пред'являють скарг; у фазі декомпенсації на перший план виступають задишка та серцебиття. Зазвичай відзначається блідість шкірних покривів. Ціаноз, що з'являється, не є прямим наслідком вади, а виникає тільки при значному підвищенні тиску в ЛА, зумовленому застоєм в легенях. Пізньому ціанозу, як правило, передує ціаноз при навантаженні (збільшення споживання кисню периферичними тканинами). При більшій вираженості шунтів у хворих виявляють відставання у фізичному розвитку, швидку стомлюваність, задишку та серцебиття при фізичному навантаженні.

САТ нормальний або незначно підвищений, ДАТ — різко знижений і при фізичному навантаженні може знижуватися до нуля, що зумовлює типовий високий пульсовий тиск.

При пальпації визначається посилення верхівкового поштовху, парастернальний серцевий горб, збільшення печінки й селезінки.

Важливою діагностичною ознакою є шум над ЛА — грубий протяжливий систолодіастолічний «машинний шум», «шум поїзда в тунелі», що супроводжується систолодіастолічним або систолічним тремтінням («котяче муркотання») у проекції основи серця. Із розвитком легеневої гіпертензії діастолічний компонент шуму зменшується, а потім зовсім зникає. При вирівнюванні тиску у великому й малому колі кровообігу, коли тиск крові в ЛА стає вищим, ніж в аорті, напрямок кровотока через шунт змінюється і вада стає практично «афонічною».

Діагностика

На ЕКГ при вираженій ваді виявляється відхилення електричної осі вправо (при вираженій легеневій гіпертензії) або вліво, ознаки гіпертрофії обох шлуночків, іноді реєструється неповна блокада лівої ніжки пучка Гіса, передсердні аритмії.

При рентгенологічному дослідженні відзначається посилення судинного малюнка, що відповідає величині артеріовенозного скидання крові, розширення або вибухання стовбура ЛА зі збільшенням діаметра часткових та сегментарних судин легень (кардіоторакальний індекс становить 55–60%) за рахунок спочатку лівого, а потім обох шлуночків і лівого передсердя. З віком відзначається розширення висхідної частини аорти. При відсутності легеневої гіпертензії зміни на рентгенограмі можуть бути відсутні.

На ехоКГ специфічних ознак немає, однак характерне збільшення порожнини ЛШ і зміна відношення розміру лівого передсердя до діаметра аорти (1:2 і більше). Як прояв об'ємного перевантаження ЛШ є збільшення швидкості руху передньої стулки мітрального клапана в діастолу. При проведенні допплєрівського дослідження часто вдається візуалізувати протоку, визначити постійний потік крові з аорти в ЛА та виміряти градієнт тиску. При контрастній ехоКГ визначається закидання контрастної речовини з ЛА в аорту.

Діагноз може бути встановлений та/або підтверджений катетеризацією порожнин серця при наявності сатурації кисню на рівні ЛА і візуалізацією протоки при аортографії. При катетеризації правих відділів серця виявляється підвищення тиску в ПШ (близько 45 мм рт. ст.) і в ЛА (до 100 мм рт. ст). При введенні контрастної речовини в порожнину шлуночка визначають його подальше надходження не тільки в аорту, але й в систему ЛА. Найбільш достовірною ознакою є проведення катетера з ЛА в аорту, коли він описує своєрідну характерну криву. Під час видалення катетера реєструється крива аортального, потім легеневого тиску.

Лікування

Показання до хірургічного лікування залежать від розмірів протоки, ступеня легеневої гіпертензії та клінічної картини серцевої декомпенсації.

Віддалені результати хірургічної корекції вади показують, що своєчасне оперативне втручання дозволяє досягти повного видужання. У хворих із вираженою легеневою гіпертензією результат оперативного втручання залежить від вихідного стану й оборотності структурних і функціональних змін легеневих судин і міокарда. Найбільш частими ускладненнями після оперативного втручання є виникнення легеневої гіпертензії, дисфункції ЛШ, аритмії.

Найбільш складним є питання про оперативне втручання у хворих з високою легеневою гіпертензією, оскільки відомо, що в них протока часто склерозована, спроби її перев'язки можуть призвести до тяжкої кровотечі внаслідок розриву протоки, прорізування лігатури і т.д. Абсолютно протипоказане хірургічне лікування хворим зі скиданням крові справа наліво.

Прогноз

Відкрита артеріальна протока навіть невеликих розмірів веде до передчасної смерті, що зумовлено зниженням компенсаторних можливостей міокарда та судин малого кола кровообігу, приєднанням різних ускладнень (пневмонія, легенева гіпертензія, інфекційний ендокардит, СН, розрив аневризми та ін.) частіше у осіб віком старше 40 років. При великому діаметрі протоки розвивається типова картина з ціанозом і задишкою. При неускладненому перебігу середня тривалість життя — 50—60 років, хоча описані одиничні випадки, коли хворі доживали до 70—79 років (діаметр протоки у них не перевищував 3 мм).

КОАРКТАЦІЯ АОРТИ

Визначення

Коарктація аорти — вроджене сегментарне звуження аорти, що розташовується в ділянці її перешийка.

Епідеміологія

Є одним з найпоширеніших — до 15% усіх вроджених вад серця, у чоловіків виявляють в 2–2,5 раза частіше, ніж у жінок.

Патологічна анатомія

Коарктація частіше локалізується в ділянці дуги аорти дистально місця відхождення лівої підключичної артерії поблизу від артеріальної протоки або відповідної їй зв'язки.

По анатомічних особливостях виділяють три варіанти вади:

1) ізольована коарктація аорти;

2) коарктація в поєднанні з відкритою артеріальною протокою:

• постдуктальна (розташована нижче відгалуження відкритої артеріальної протоки) (рис. 3.10а);

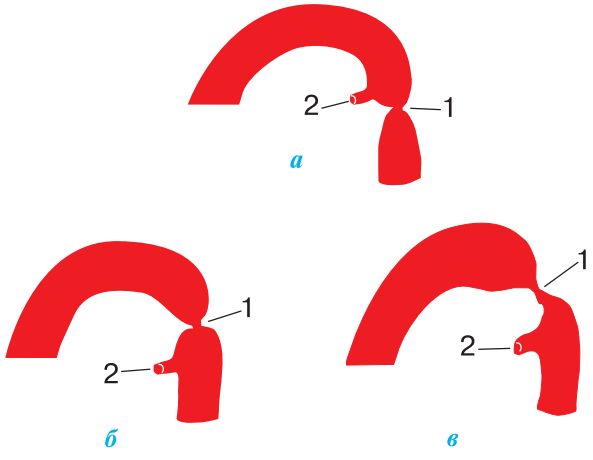


Рис. 3.10. *Варіанти коарктації аорти: а) постдуктальна; б) предуктальна з локальним звуженням; в) предуктальна зі звуженням на протяжності. 1 — коарктація аорти; 2 — відкрита артеріальна протока*

• юкстадуктальна (протока відкривається на рівні звуження);

• предуктальна (артеріальна протока відходить нижче рівня коарктації) (рис. 3.10*б, в*);

3) коарктація аорти в поєднанні з іншими вродженими вадами серця (дефектом міжшлуночкової, міжпередсердної перегородки, стенозом аорти, аневризмою синуса Вальсальви, транспозицією магістральних судин).

У стінці аорти в ділянці коарктації наростає склеротичний процес, що призводить до потовщення інтими, її значних змін. Дистально від коарктації стінка тоншає, просвіт аорти розширюється, іноді аневризматично (внаслідок впливу турбулентного потоку крові після проходу місця звуження). Характерні склеротичні зміни в судинах верхньої половини тіла, посилений розвиток колатералей, по яких кров переходить з верхньої частини аорти в постстенотичну її ділянку, дистрофічні зміни міокарда. Особливо значно розширені підключичні артерії, гілки пахвової артерії. ЛШ серця значно гіпертрофований, у тому числі його м'язовий і трабекулярний апарат, що може викликати звуження шляху відтоку.

Порушення гемодинаміки

Механічна перешкода на шляху кровотоку в аорті викликає перевантаження ЛШ і веде до розвитку двох режимів кровообігу: гіпертоніч-

ного (верхня половина тулуба) і гіпотонічного (черевна порожнина, нижні кінцівки). Проксимальніше місця звуження АТ підвищений, що супроводжується збільшенням ХОК і роботи ЛШ. Дистальніше перешкоди АТ (особливо пульсовий) знижений, кровопостачання частково, а іноді й повністю здійснюється за рахунок колатералей.

При постдуктальній коарктації кров з аорти під високим тиском скидається через відкриту артеріальну протоку в ЛА, при цьому може рано розвинутися легенева гіпертензія. При предуктальному варіанті напрямок скидання через артеріальну протоку буде визначатися різницею тисків між ЛА та низхідною аортою нижче місця коарктації, скидання може бути артеріовенозним і веноартеріальним. Останній пояснює диференційований ціаноз (є на ногах і відсутній на руках) як клінічну ознаку предуктальної коарктації.

Патогенез АГ при коарктації аорти складний і до кінця не з'ясований. Передбачається, що механічна обструкція, активація РААС на фоні недостатньої перфузії нирок та органічні зміни в судинній стінці призводять до збільшення ЗПСО.

Клінічна картина

Клінічна картина вади визначається віком, анатомічними змінами, рівнем АТ. У дітей старшого віку та дорослих при відсутності скарг підвищений АТ виявляють випадково. Пацієнти скаржаться на головний біль, запаморочення, підвищену стомлюваність, слабкість і біль у ногах, судороги м'язів ніг, мерзлякуватість стоп, носові кровотечі.

При огляді відзначають:

- диспропорційний розвиток скелетних м'язів: м'язи верхньої половини тіла гіпертрофовані при відносній гіпотрофії м'язів таза та нижніх кінцівок;
- підвищену пульсацію при пальпації міжреберних артерій (при нахилі вперед з опущеними руками);
- посилену пульсацію сонних і підключичних артерій, артерій верхніх кінцівок;
- пульсацію аорти в яремній ямці;
- пульсацію в міжлопатковому просторі, у пахвовій западині;
- різко ослаблену пульсацію на стегновій артерії та судинах нижніх кінцівок, АТ на останній нерідко знижений або взагалі не визначається;
- виражену АГ (переважно систолічну — до 220 мм рт. ст.);
- невеликий пульсовий тиск на ногах: САТ на ногах на 50–60 мм рт. ст. нижчий, ніж на руках, при нормальному ДАТ;
- верхівковий поштовх посилений;
- границі серцевої тупості зазвичай розширені вліво, аорта розширена;
- шкіра верхньої половини тіла тепла, нижньої — більш холодна, бліда.

Дані аускультації неспецифічні, I тон приглушений, акцент II тону на аорті внаслідок підвищення АТ у початковому відділі аорти, систолічний шум середньої інтенсивності в другому міжребер'ї ліворуч, добре проводиться в міжлопатковий простір.

Діагностика

На ЕКГ часто виявляють відхилення електричної осі вліво, визначають ознаки вираженої гіпертрофії міокарда ЛШ.

При рентгенографічному дослідженні в передньозадній проекції визначається збільшення ЛШ, розширення висхідної аорти. Визначається узурація нижніх країв ребер внаслідок тиску різко розширених та звитих міжреберних артерій. У передній косій проекції чітко помітна різниця в діаметрі висхідної та низхідної частин аорти (тінь аорти має вигляд числа «3»). Легеневий малюнок зазвичай виражений, судинний пучок вибухає праворуч за рахунок розширення висхідної частини аорти, лівий контур його згладжений. Посилено пульсацію ЛШ висхідної частини аорти та плечоголовних судин.

За допомогою ехоКГ можлива візуалізація місця звуження аорти, його діаметр і довжина, а також співвідношення з гілками дуги аорти та відкритою артеріальною протокою. За допомогою допплєрівської ехоКГ можна визначити систолічний турбулентний потік та градієнт тиску в місці коарктації (рис. 3.11), точно оцінити ступінь обструкції.

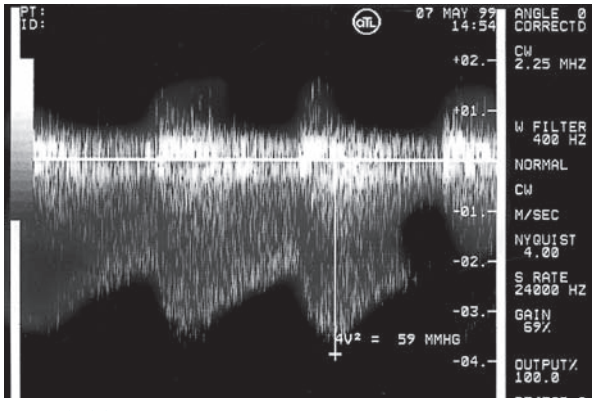


Рис. 3.11. *Коарктація аорти. Режим постійнохвильового допплєра, супрастернальний доступ, довга вісь*

Проведення МРТ має переваги в дорослій популяції для візуалізації анатомічних особливос-

тей аорти, а особливо показано в тому випадку, якщо ехоКГ неможливе.

При катетеризації аорти діагноз вади підтверджується при визначенні величини градієнта систолічного тиску між висхідною та низхідною аортою, місця звуження, вираженості аневризматичних змін аорти. У порожнині ЛШ і аорті виявляється значне підвищення систолічного тиску. При предуктальному варіанті катетер з ЛА безперешкодно проходить через відкриту артеріальну протоку в низхідну аорту, де визначається зниження насичення крові киснем.

Лікування

Наявність коарктації аорти є абсолютним показанням до хірургічного втручання, ризик якого неоднаковий у різні вікові періоди та залежить від тяжкості стану хворих, анатомії вади та порушень кровообігу. Показання для оперативної корекції вади у дорослих включають застійну СН, гіпертензію в судинах верхніх кінцівок та/або градієнт >20 мм рт. ст. Консервативне лікування ускладнень (СН, АГ), як правило, малоефективне.

У хворих віком старше 20 років питання про показання до оперативного втручання варто вирішувати індивідуально: операція необхідна пацієнтам, у яких відсутня склеротична форма легеневої гіпертензії та тяжкий кальциноз аорти. При наявності вираженої декомпенсації кровообігу хірургічне лікування пов'язане з високим ризиком, тому показання до операції визначають із обережністю, оцінивши скорочувальну здатність міокарда та причину СН.

У дорослих хворих відновлення прохідності аорти звичайно легко здійснюється шляхом резекції звуженої ділянки аорти та накладення анастомозу кінець у кінець або ж заміщення звуженої ділянки судинним протезом. Рідше використовують операцію прямої або непрямої істмопластики аорти.

Із постопераційних ускладнень слід зазначити артеріальну гіпотензію, що може розвинутися відразу ж після відновлення кровотоку по аорті, абдомінальний синдром і кровотечу, що виникають у найближчий післяопераційний період. Специфічним ускладненням після успішного усунення коарктації аорти є розвиток післяопераційної або так званої парадоксальної гіпертензії, що відзначають у 50–80% хворих, частіше в осіб старшого віку. Наявність АГ є ризиком передчасного розвитку ІХС, дисфункції ЛШ, розриву аневризм аорти або мозкових судин, раптової смерті. Незважаючи на відсутність рандомізованих досліджень, блокатори β-адренорецепторів звичайно рекомендуються як препарати першого вибору.

Прогноз

Вада при відсутності лікування характеризується вкрай несприятливим перебігом, середня тривалість життя без хірургічного лікування — 35 років. Більшість пацієнтів помирають від прогресуючої СН, інфекційного ендокардиту, іноді від розриву аорти або її аневризми, інсульту.

Летальність у віддалений термін у хворих, прооперованих у віці старше 25 років, досягає 35%, в 20% хворих нормалізації рівня АТ не відбувається, можливе утворення аневризми аорти та рестеноза. Загальна 30-річна виживаність після хірургічної корекції вади становить усього 72%. Основні причини смерті у віддалений післяопераційний період — СН та ІМ.

АНОМАЛІЯ ЕБШТЕЙНА

Визначення

Аномалія розвитку тристулкового клапана, що характеризується різним ступенем дисплазії та зміщенням стулок клапана в порожнину ПШ.

Епідеміологія

Поширеність вади становить менше 1% всіх вроджених вад серця, в 1,5 раза частіше у дівчаток.

Патологічна анатомія

Основна анатомічна особливість вади полягає у зсуві тристулкового клапана в порожнину ПШ у напрямку до верхівки серця, зазвичай до місця з'єднання припливної і трабекулярної його частин (рис. 3.12). Ступінь дисплазії, деформації стулок, їхніх структур варіюють в широких межах. У всіх випадках в порожнину шлуночка зміщені задня стулка та досить часто — перегородкова, місцем найбільшого зсуву є комісура між ними. Зміщені стулки часто різко деформовані, стоншені, хорди їх укорочені, сосочкові м'язи гіпоплазовані. До фіброзного кільця прикріплюється тільки малозмінена передня стулка, що є найчастіше єдиною функціонуючою стулкою тристулкового клапана, вона значно збільшена в розмірах, нерідко є парусевидною, іноді вільний її край прикріплюється у вивідному відділі ПШ і викликає стенозування шляхів відтоку. Патологія тристулкового клапана супроводжується розширенням фіброзного кільця, що призводить до вираженої недостатності клапана.

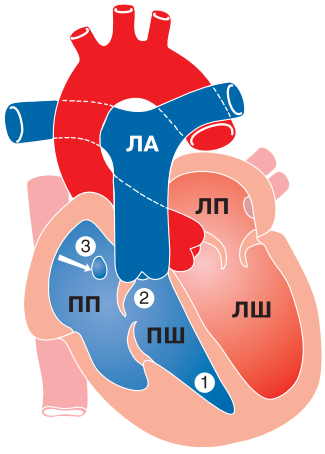


Рис. 3.12. *Схема аномалії Ебштейна: 1 — ПШ (зменшений); 2 — «атріалізована» частина ПШ; 3 — дефект міжпередсердної перегородки*

Зміщені стулки ділять порожнину ПШ на дві функціональні частини: велика (верхня) частина, розташована над зміщеним клапаном, є «атріалізованою» частиною ПШ та утворює з правим передсердям загальну, велику за об'ємом порожнину. Менша (нижня) частина розташовується під зміщеним клапаном і разом із трабекулярним та вихідним відділом функціонує як ПШ. Стінка правого передсердя гіпертрофована, у той час як стінка передсердної частини ПШ стоншена, аневризматично вибухає, товщина її становить 1–3 мм, міокард дистальної камери нормальний або трохи стовщений.

Порушення гемодинаміки

Зміни гемодинаміки визначаються ступенем зсуву і дисплазії тристулкового клапана, наявністю або відсутністю міжпередсердного сполучення. Анатомічні зміни призводять до дефіциту легеневого кровотоку, недостатності тристулкового клапана, скидання крові справа наліво через міжпередсердне сполучення. Зменшення легеневого кровотоку зумовлене меншим, ніж у нормі, УОК ПШ. Крім цього, відзначають обмеження припливу крові в дистальний відділ ПШ і в діастолу: у систолу правого передсердя «атріалізована» камера ПШ перебуває у фазі діастоли, через що просування крові в дистальну камеру ПШ затримується, а ефективність систоли передсердя знижується. У результаті тиск у правому передсерді підвищується, що зумовлює його дилатацію й гіпертрофію. При виражених змінах виникає нездатність правого передсердя до подальшого розширення, що створює перешкоду відтоку крові з порожнистих вен.

Клінічна картина

Клінічні симптоми різноманітні і залежать від вираженості анатомічних порушень, серед них найбільше часто відзначають задишку, низьку толерантність до фізичних навантажень, напади пароксизмальної тахікардії, що призводять до втрати свідомості.

При огляді виявляють різний ступінь ціанозу, набухання шийних вен, границі серцевої тупості значно розширені вліво і вправо, визначається «серцевий горб», зумовлений гігантськими розмірами правого передсердя та верхньою частиною ПШ.

Аускультативно тони серця ослаблені, роздвоєння I тону, розщеплення, ослаблення II тону, наявність III і IV тонів, що створюють ритм галопу, систолічний шум недостатності тристулкового клапана і діастолічний шум трикуспідального стенозу в проекції мечоподібного відростка справа біля грудини.

Діагностика

На ЕКГ електрична вісь частіше відхилена вправо. Зубці *P* у I, II і в правих грудних відведеннях високі та гострі (гіпертрофія і дилатація правого передсердя), амплітуда шлуночкових зубців низька. Нерідко відзначають WPW-синдром (25%) із проявами пароксизмальної шлуночкової і передсердної тахікардії, екстрасистолію, тріпотіння та фібриляцію передсердь. Часто виявляють повну або неповну блокаду правої ніжки пучка Гіса, перший ступінь атріовентрикулярної блокади (40—50%), збільшення інтервалу *P–Q*.

На рентгенограмі в передньозадній проекції відзначають підвищену прозорість легеневих полів (за рахунок збідніння легеневого малюнка), різке збільшення розмірів серця за рахунок розширених правих відділів. Тінь серця може мати форму кулі, судинний пучок залишається вузьким. Ліві відділи не змінені.

ЕхоКГ дозволяє встановити правильний діагноз у більшості пацієнтів. При ехоКГ-обстеженні виявляють наступні найбільш характерні ознаки:

- зсув нижче фіброзного кільця однієї, двох або всіх стулок тристулкового клапана (більш ніж на 8 мм);
- запізнювання закриття тристулкового клапана порівняно з мітральним (0,065 с);
- збільшення амплітуди відкриття та зниження швидкості раннього діастолічного закриття передньої стулки тристулкового клапана;
- деформація ехосигнала від стулок;
- об'ємне збільшення розмірів правого передсердя, ідентифікація «атріалізованої» частини ПШ (рис. 3.13).

За допомогою допплєрівської ехоКГ можлива оцінка ступеня недостатності тристулкового клапана, шунтуючого потоку справа наліво через дефект міжпередсердної перегородки.

Катетеризацію порожнин серця необхідно проводити з великою обережністю, оскільки нерідко розвиваються небезпечні для життя порушення серцевого ритму. При катетеризації визначається підвищення тиску в правому передсерді, при проведенні катетера у вихідний відділ ПШ нерідко реєструють діастолічний градієнт, що зв'язаний зі зсувом і дисплазією тристулкового клапана або зумовлений відносним стенозуванням правого атріовентрикулярного отвору порівняно з різко розширеним правим передсердям. Систолічний тиск в ПШ і ЛА зазвичай нормальний або трохи знижений. Введення контрастної речовини в порожнину ПШ допомагає виявити різке розширення шляху припливу та зниження шляху відтоку. Важливі діагностичні ознаки можна отримати при одночасній реєстрації тиску та проведенні внутрішньопорожнинної ЕКГ.

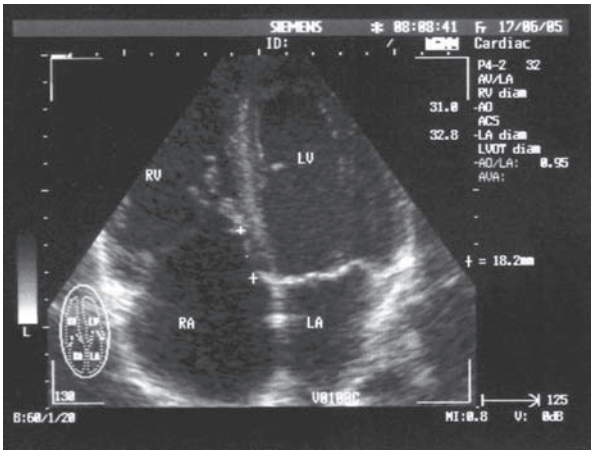


Рис. 3.13. *Аномалія Ебштейна. В-режим, апікальна чотирикамерна позиція*

Лікування

При безсимптомному перебігу захворювання хірургічне лікування не проводять. Оперативне втручання показане при наявності ціанозу, ознак недостатності кровообігу та тяжких порушень ритму серця, рефрактерних до медикаментозного лікування. Радикальна операція полягає в пластичній реконструкції тристулкового клапана, при неможливості її виконання роблять протезування клапана.

При поєднанні аномалії Ебштейна з WPW-синдромом одномоментно виконують пластику тристулкового клапана і деструкцію додаткових шляхів проведення імпульсу. Абляція додаткових шляхів часто супроводжується ускладненнями та менш результативна (75%), чим у хворих без вад (95%).

Не встановлено впливів оперативного лікування на виникнення раптової смерті.

Медикаментозна терапія спрямована на лікування СН та усунення порушень ритму серця.

Прогноз

Захворювання характеризується прогресуючим перебігом. У неоперованих хворих старшого віку прогностично несприятливими факторами та причиною смерті зазвичай є прогресуюча кардіомегалія, СН і порушення ритму, які призводять до раптової смерті (3–4%).

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабаджанов К.Б., Джуманиязов Ат.А., Джуманиязов Ах.А. (2008) Ближайшие результаты радикальной коррекции тетрады Фалло у взрослых. Укр. кардіол. журн., 7: 90–93.
2. Белоконь Н.А., Подзолков В.П. (1991) Врожденные пороки сердца. Медицина, Москва, 352 с.
3. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г. (2001) Некоронарогенные болезни сердца. Практ. руководство. МОРИОН, Киев, 480 с.
4. Коваленко В.Н. (ред.) (2008) Руководство по кардиологии. Морион, Киев, 1424 с.
5. Наказ № 436 Міністерства охорони здоров'я України від 03.07.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія» (2006). Укр. кардіол. журн., 6: 89–115.
6. Оганов Р.Г., Фомина И.Г. (ред.) (2006) Болезни сердца. Руководство для врачей. Литтерра, Москва, 1328 с.
7. Шиллер Н., Осипов М.А. (2005) Клиническая эхокардиография. 2-е изд. Практика, Москва, 344 с.
8. Apostolopoulou S.C., Magninas A., Cokkinos D.V. et al. (2005) Effect of the oral endothelin antagonist bosentan on the clinical, exercise, and haemodynamic status of patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease. Heart, 91: 1447–1452.
9. Book W.M. (2005) Heart failure in the adult patient with congenital heart disease. J. Card. Fail., 11: 306–312.
10. Brickner M.E., Hillis L.D., Lange R.A. (2000) Congenital Heart Disease in Adults. N. Engl. J. Med., 342: 256–263.
11. Carr J.A., Amaato J.J., Higgins R.S. (2005) Long-term results of surgical coarctectomy in the adolescent and adult with 18-year follow-up. Ann. Thorac. Surg., 79: 1950–1955.
12. Celermajer D.S., Greaves K. (2002) Survivors of coarctation repair: fixed but not cured. Heart, 88: 113–114.
13. Cho J.M., Puga F.J., Danielson G.K. et al. (2002) Early and long-term results of the surgical treatment of tetralogy of Fallot with pulmonary atresia, with or without major aortopulmonary collaterals. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 124: 70–81.
14. Christensen D.D., McConnel M.E., Book W.M. et al. (2005) Initial experience with bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome. Amer. J. Cardiol., 95: 435–436.
15. de Divitis M., Pilla C., Kattenhorn M. et al. (2003) Ambulatory blood pressure, left ventricular mass, and conduit artery function late after successful repair of coarctation of the aorta. J. Amer. Coll. Cardiol., 41: 2259–2265.
16. Gatzoulis M.A., Freeman M.A., Siu S.C. et al. (1999) Atrial arrhythmia after surgical closure of atrial septal defects in adults. N. Engl. J. Med., 340: 839–846.
17. Gatzoulis M.A., Rogers P., Li W. et al. (2005) Safety and tolerability of bosentan in adults with Eisenmenger physiology. Int. J. Cardiol., 98: 147–151.
18. Geva T., Sahn D.J., Powell A.J. (2003) Magnetic resonance imaging of congenital heart disease in adults. Prog. Pediatr. Cardiol., 17: 21–39.
19. Goon H.W., Park I.S., Ko J.K. et al. (2005) Computed tomography for the diagnosis of congenital heart disease in pediatric and adult patients. Int. J. Cardiovasc. Imaging., 21: 347–365.
20. Ho S.Y., McCarthy K.P., Josen M. et al. (2001) Anatomic-echocardiographic correlates: an introduction to normal and congenitally malformed hearts. Heart, 86(II): 3–11.
21. Hoffman J.E., Kaplan S. (2002) The incidence of congenital heart disease. J. Amer. Coll. Cardiol., 39: 1890–1900.

21. Holzer R., Cao Q.L., Hijazi Z.M. (2004) State of the art catheter interventions in adults with congenital heart disease. Expert. Rev. Cardiovasc. Ther., 2: 699–711.
22. Kreutzer C., DeVive J., Oppido G. et al. (2000) Twenty-five year experience with Rastelli repair foe the transposition of great arteries. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 120: 211–223.
23. Metcalfe K., .Rucka A.K., Smoot L. et al. (2000) Elastin: mutational spectrum in supravalvular aortic stenosis. Eur. J. Hum. Genet., 8: 955–963.
24. Moore J.D., Doyle T.P. (2003) Interventional catheter therapy in adults with congenital heart disease. Progr. Pediatr. Cardiol, 17: 61–71.
25. Niwa K., Perfloff J.K., Kaplan S. et al. (1999) Eisenmenger syndrome in adults: ventricular septal defect, truncus arteriosus, univentricular heart. J. Amer. Coll. Cardiol., 34: 223–232.
26. Perloff J.K. (2003) Clinical recognition of congenital heart disease. 5th ed. W.B. Saunders, Philadelphia, p. 1–5.
27. Rigby M. (1999) The era of transcatheter closure of atrial septal defects. Heart, 81: 227–228.
28. Therrien J., Dore A., Gersony W. et al. (2001) CCS Consensus conference 2001 update: recommendations for the management of adults with congenital heart disease. Part I. Can. J. Cardiol., 17: 940–959.
29. Therrien J., Warnes C., Daliento L. et al. (2001) CCS Consensus conference 2001 update: recommendations for the management of adults with congenital heart disease. Part III. Can. J. Cardiol., 17: 1138–1158.
30. Topol E.J. (Ed.) (2007) Textbook of cardiovascular medicine. 3th ed. Williams&Wilkins, Lippincott, 1628 p.
31. Warnes C.A. (2003) Bicuspid aortic valve and coarctation: two villains part of a diffuse problem. Heart, 89: 965–966.
32. Warnes C.A. (2005) The adult with congenital heart disease: born to be bad? J. Amer. Coll. Cardiol., 46: 18.

ГЛАВА 4 ■ НАБУТІ ВАДИ СЕРЦЯ

О.Г. Несукай, М.Г. Ілляш

Визначення
Етіологія
Класифікація
МІТРАЛЬНИЙ СТЕНОЗ.....908
Етіологія
Класифікація
Патологічна анатомія
Патологічна фізіологія
Клінічна картина
Діагностика
Перебіг
Лікування
МІТРАЛЬНА НЕДОСТАТНІСТЬ.....912
Етіологія
Класифікація
Патологічна анатомія
Патологічна фізіологія
Клінічна картина
Діагностика
Перебіг
Лікування
АОРТАЛЬНИЙ СТЕНОЗ 916
Епідеміологія
Етіологія
Класифікація
Патологічна анатомія
Клінічна картина
Діагностика
Перебіг
Лікування
Прогноз
АОРТАЛЬНА НЕДОСТАТНІСТЬ 920
Епідеміологія
Етіологія
Класифікація
Патологічна анатомія
Патологічна фізіологія
Клінічна картина
Діагностика
Перебіг
Лікування
Прогноз
ТРИКУСПІДАЛЬНИЙ СТЕНОЗ 924
Етіологія
Патологічна анатомія
Патологічна фізіологія
Клінічна картина і діагностика
Лікування
Прогноз
ТРИКУСПІДАЛЬНА НЕДОСТАТНІСТЬ 924
Етіологія
Патологічна анатомія
Патологічна фізіологія
Клінічна картина
Діагностика
Лікування
ЛІТЕРАТУРА.....926

Визначення

Набуті вади серця являють собою структурні аномалії і деформації клапанів серця і субклапанного апарату, що виникли внаслідок різних причин, які порушують внутрішньосерцеву і системну гемодинаміку і призводять до розвитку гострої або хронічної недостатності кровообігу.

Етіологія

Вада серця виникає внаслідок різних патологічних процесів. Ревматизм є основним етіологічним фактором мітрального стенозу (85%), значно рідше вражає аортальний клапан (26%), може бути причиною різних комбінацій стенозу і недостатності аортального або мітрального клапана серця. Ізольована мітральна недостатність, аортальний стеноз і аортальна недостатність часто бувають неревматичного походження і зумовлені дегенеративними змінами. До розвитку набутих вад серця можуть також призводити інфекційний ендокардит, атеросклероз, сепсис, сифіліс, травми, у незначній частині випадків — системний червоний вовчак (ендокардит Ліб-мана — Сакса), системна склеродермія, ревматоїдний артрит з вісцеральними ураженнями.

Класифікація

Приведена класифікація набутих вад серця прийнята на VI Конгресі кардіологів України

(Київ, 2000). Після нозологічних одиниць наведена їх рубрика за МКХ-10.

Мітральний стеноз:
Ревматичний I05.0
Неревматичний I34.2 (з уточненням етіології)
Мітральна недостатність:
Ревматична I05.1
Неревматична I34.0 (з уточненням етіології)
Комбінована ревматична мітральна вада (ревматичний мітральний стеноз із недостатністю I05.2):
Із перевагою стенозу
Із перевагою недостатності
Без явної переваги
Пролапс мітрального клапана I34.1
Аортальний стеноз:
Ревматичний I06.0
Неревматичний I35.0 (з уточненням етіології)
Аортальна недостатність:
Ревматична I06.1
Неревматична I35.1 (з уточненням етіології)
Комбінована аортальна вада:
Ревматичний аортальний стеноз із недостатністю I06.2
Неревматичний аортальний (клапанний) стеноз із недостатністю I35.2 (із уточненням етіології)
Із перевагою стенозу
Із перевагою недостатності
Без явної переваги
Трикуспідальний стеноз:
Ревматичний I07.0
Неревматичний I36.0 (із уточненням етіології)
Трикуспідальна недостатність:
Ревматична I07.1
Неревматична I36.1 (із уточненням етіології)
Комбінована трикуспідальна вада:
Ревматичний трикуспідальний стеноз із недостатністю I07.2
Неревматичний трикуспідальний стеноз із недостатністю I36.2 (із уточненням етіології)
Клапанний стеноз ЛА I37.0
Недостатність клапана ЛА I37.1
Комбінована вада клапана ЛА (стеноз ЛА із недостатністю клапана I37.2)
Поєднані вади серця:
Мітрально-аортальна I08.0
Мітрально-трикуспідальна I08.1
Аортально-трикуспідальна I08.2
Поєднане ураження мітрального, аортального й трикуспідального клапанів I08.3

Ваду серця вважають «комбінованою» при наявності стенозу і недостатності одного клапана і «поєднаною» при ураженні декількох клапанів. При наявності декількох вад їх перераховують, першою указуючи ваду, вираженість якої більша.

Ступінь кальцинозу клапанів
I + Окремі включення кальцію в товщі комісур або стулок
II ++ Значна кальцинація стулок і комісур без залучення клапанного кільця
III +++ Масивний кальциноз клапана з переходом на фіброзне кільце, а іноді на стінку аорти і міокард шлуночків

У діагнозі також необхідно вказувати етіологію вади (ревматизм, інфекційний ендокардит, дегенеративні зміни), стадію СН.

Для хворих, які перенесли операцію на клапанах серця, слід позначити вид вади, з приводу якої була проведена операція, вказати дату оперативного лікування, характер післяопераційних ускладнень.

ЕхоКГ є стандартним методом діагностики для оцінки структури і функції клапана.

Згідно з наказом МОЗ України № 436 у перелік обсягу обов'язкових послуг входить оперативне лікування вади серця, цілорічна пеніцилінопрофілактика при ревматичній етіології та лікування СН залежно від її типу (систолічна або діастолічна).

МІТРАЛЬНИЙ СТЕНОЗ

Етіологія

Мітральний стеноз — найбільша за частотою ревматична вада серця, виникає внаслідок тривалого перебігу ревматичного кардиту. Вада звичайно формується у молодому віці і частіше (80%) у жінок. Рідко звуження мітрального отвору може виникати при карциноїдному синдромі, системному червоному вовчаку, ревматоїдному артриті, у 13% випадків причиною є дегенеративні зміни клапана.

Класифікація

За ступенем тяжкості виділяють незначний мітральний стеноз (максимальний градієнт тиску 7–11 мм рт. ст., площа мітрального отвору >2 см^2), помірний стеноз (максимальний градієнт тиску 12–20 мм рт. ст., площа мітрального отвору 2–1 см^2), значний стеноз (максимальний градієнт тиску >20 мм рт. ст., площа мітрального отвору <1 см^2).

Патологічна анатомія

В основі вади лежать кальцинація і потовщення стулок клапана, у патологічний процес також залучені фіброзне кільце, хорди і сосочкові м'язи. Звуження отвору виникає спочатку внаслідок

склеювання країв стулок клапана, що дотикаються з утворенням комісур, надалі поширюється до середини отвору, поступово його звужуючи. Паралельно відбуваються фіброзні зміни структур клапанного апарату, склерозується і втрачає свою еластичність фіброзне кільце. При тривалому існуванні вади відбувається кальцинація клапана.

Патологічна фізіологія

«Критична площа», при якій починаються помітні гемодинамічні розлади, становить 1–1,5 см^2. Опір кровотоку, створюваний звуженим мітральним отвором («перший бар'єр»), запускає в хід компенсаторні механізми, що забезпечують достатню продуктивність серця. Через підвищення градієнта тиску між лівим передсердям і ЛШ компенсаторно зростає тиск у лівому передсерді (рис. 4.1), міокард передсердя гіпертрофується, порожнина його розширюється. Коли тиск у лівому передсерді вище певного рівня, виникає рефлекторне звуження дрібних ЛА на прекапілярному рівні («другий бар'єр») — рефлекс Китаєва, що попереджає переповнення кров'ю капілярної мережі легень. Високий тиск у ЛА (до 80 мм рт.ст. і вище) призводить до компенсаторної гіпертрофії, а потім і дилатації ПШ, у ньому підвищується діастолічний тиск, виникає правошлуночкова недостатність і відносна недостатність тристулкового клапана.

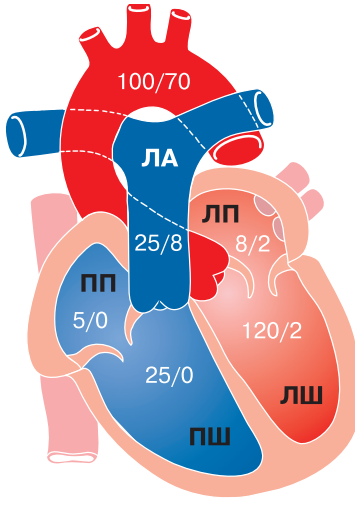


Рис. 4.1. *Тиск крові (мм рт. ст.) у різних відділах серця і судин в нормі (САТ/ДАТ)*

Клінічна картина

Залежить від стадії захворювання, стану компенсації кровообігу. Вада звичайно в стані спокою клінічно не проявляється, якщо площа мітрального отвору перевищує 1,5 см^2. При компенсаторній гіперфункції лівого передсердя хворі зазвичай не скаржаться, можуть виконувати значні фізичні навантаження.

При підвищенні тиску у малому колі кровообігу з'являються скарги на задишку і відчуття серцебиття при фізичному навантаженні. При різкому підвищенні тиску в капілярах розвиваються напади серцевої астми, виникає сухий або з виділенням невеликої кількості слизуватого мокротиння кашель, часто з домішкою крові (кровохаркання). При високій легеневій гіпертензії у хворих з'являються скарги на слабкість, підвищену стомлюваність.

При вираженому стенозі і наростанні симптомів легеневої гіпертензії відзначають типове facies mitralis: «мітральний» рум'янець на щоках на фоні блідої шкіри обличчя, ціаноз губ, кінчика носа, вушних раковин.

При огляді ділянка серця в нижній частині грудини часто вибухає і пульсує внаслідок утворення так званого «серцевого горба», зумовленого посиленими ударами ПШ об передню грудну стінку. В ділянці верхівки серця або дещо латеральніше визначається діастолічне тремтіння — «котяче муркотіння».

Аускультативно мітральний стеноз діагностують на підставі характерної мелодії тонів серця (ритм перепела) — посилений (хлопаючий) I тон на верхівці серця і тон (клацання) відкриття мітрального клапана, що з'являється через 0,08–0,11 с після II тону. Характерним є діастолічний шум, що може виникати в різні періоди діастоли. Протодіастолічний шум низький, рокочучий (його пальпаторним еквівалентом є «котяче муркотіння»), різної тривалості, з поступовим зниженням його інтенсивності. Пресистолічний шум звичайно короткий, грубого, скребучого тембру, має наростаючий характер, закінчується хлопаючим I тоном.

Діагностика

На ЕКГ в процесі прогресування вади з'являються ознаки перевантаження лівого передсердя (*P mitrale*), гіпертрофії ПШ: збільшена амплітуда зубців комплексу *QRS* у поєднанні зі зміненою кінцевою частиною шлуночкового комплексу (сплощення, інверсія зубця *T*, зниження сегмента *ST*) у відповідних відведеннях. Часто реєструють порушення ритму серця (фібриляцію, тріпотіння передсердь).

На рентгенограмі визначається збільшення лівого передсердя і ПШ, кальцифікація мітрального клапана, перерозподіл легеневого судинного кровотоку в верхніх відділах легень, розширення ЛА.

ЕхоКГ і допплєрографія є основними методами оцінки ступеня тяжкості вади і морфологічних змін клапана (потовщення, фіброз, кальциноз (рис. 4.2), порушення руху стулок), функціональних параметрів (градієнт тиску, тиск у ЛА, наявність і ступінь тяжкості супутньої мітральної регургітації, функція ПШ і ЛШ), розміру лівого передсердя, а також розрахунку площі мітрального отвору. При проведенні ехоКГ у М-режимі відзначають односпрямований (П-подібний) рух передньої й задньої стулок мітрального клапана вперед (рис. 4.3), зниження швидкості раннього діастолічного прикриття передньої стулки мітрального клапана (до 1 см/с), зменшення амплітуди відкриття стулки мітрального клапана, збільшення порожнини лівого передсердя (передньозадній розмір може збільшуватися до 70 мм).

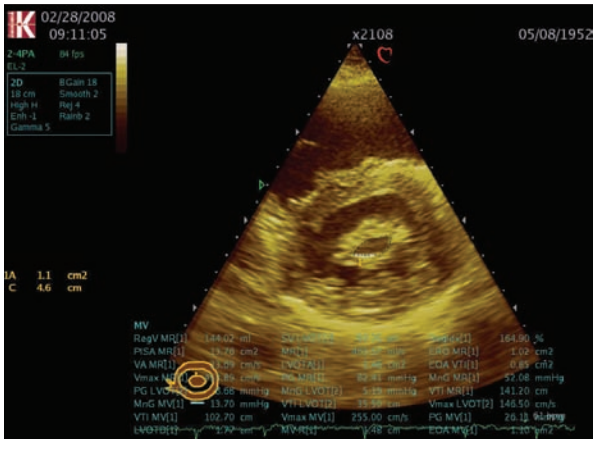


Рис. 4.2. *Мітральний стеноз. В-режим, парастернальна позиція, коротка вісь*

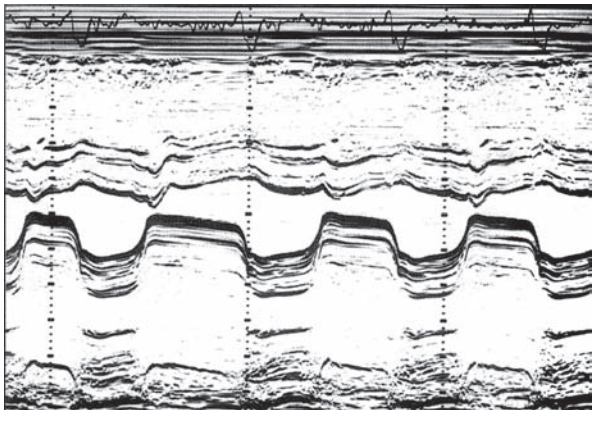


Рис. 4.3. *Мітральний стеноз. М-режим*

Трансезофагеальну ехоКГ проводять для виключення тромбозу лівого передсердя перед проведенням комісуротомії або після епізоду емболії.

У хворих з помірним або тяжким мітральним стенозом можна проводити стрес-ехоКГ, що дозволяє об'єктивно оцінити функціональну здатність серця і величину трансмітрального градієнта у стані спокою і при навантаженні та найчастіше виявити легеневу гіпертензію при навантаженні. Значення середнього трансмітрального градієнта при навантаженні ⩾20 мм рт. ст. і максимального систолічного тиску в ПШ ⩾60 мм рт. ст. свідчать про наявність гемодинамічно значимого мітрального стенозу. У хворих, які не можуть виконувати проби з фізичним навантаженням, проводять ехоКГ-дослідження з добутаміном. Середній трансмітральний градієнт понад 18 мм рт. ст. під час піку інфузії добутаміну дозволяє виявити пацієнтів з ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень.

Катетеризація порожнин серця відіграє в діагностиці допоміжну роль і проводиться в тому випадку, коли клінічні дані суперечать результатам ехоКГ. Повне гемодинамічне і ангіографічне дослідження при мітральному стенозі включає катетеризацію правих і лівих відділів серця для визначення тиску у всіх чотирьох його камерах; особливо важливий вимір діастолічного градієнта на мітральному клапані. Коронарну ангіографію проводять у пацієнтів старшого віку при наявності факторів ризику розвитку ІХС.

Перебіг

Перебіг процесу визначається ступенем вираженості стенозу, наявністю легеневої гіпертензії і станом скорочувальної здатності міокарда ПШ. Мітральний стеноз у більшості пацієнтів неухильно прогресує, швидкість зменшення площі мітрального отвору становить 0,09–0,32 см^2/рік. Після появи симптомів СН при проведенні медикаментозного лікування протягом 5 років вмирають 50% хворих.

Виділяють 5 стадій мітрального стенозу.

I стадія — повної компенсації. Гемодинамічні порушення зумовлені незначним звуженням мітрального отвору (площа його становить 2–2,5 см^2), тиск у лівому передсерді підвищений до 10–15 мм рт. ст. Клінічні прояви мінімальні: скарги відсутні, працездатність не обмежена. На ЕКГ — ознаки перевантаження лівого передсердя (*P mitrale*), рентгенологічно визначається незначне збільшення лівого передсердя і діаметра ЛА.

Хірургічне лікування не показане.

II стадія — легеневого застою. Характеризується звуженням мітрального отвору до 1,5–2 см^2, тиск у лівому передсерді підвищується до 20–30 мм рт. ст. Клінічні симптоми: задишка при фізичному навантаженні, ознаки гіпертензії в малому колі кровообігу із частим роз-

витком ускладнень, працездатність обмежена, ознаки правошлуночкової декомпенсації відсутні. Аускультативно визначаються типові ознаки мітрального стенозу, акцент II тону над ЛА. На ЕКГ — *P mitrale*, ознаки гіпертрофії ПШ. На ехоКГ — односпрямований П-подібний рух стулок мітрального клапана. При рентгенологічному дослідженні — збільшення лівого передсердя, ЛА, посилення легеневого малюнка, застійні явища в легенях. Порушення кровообігу відповідає I стадії СН. Показання до оперативного лікування відносні.

III стадія — правошлуночкової недостатності. Площа мітрального отвору становить 1–1,5 см^2. Характеризується стійкою гіпертензією в малому колі кровообігу з утворенням «другого бар'єра», посиленням роботи ПШ і розвитком його недостатності. Склерозування легеневих судин, зменшення легеневого кровотоку зумовлює зниження частоти або зникнення нападів серцевої астми і набряку легень. Дистрофічні зміни в паренхіматозних органах виражені помірно.

Клінічні симптоми: виражена задишка, блідість шкірних покривів, ціаноз, непереносимість фізичних навантажень, ознаки правошлуночкової декомпенсації, підвищення венозного тиску, збільшення печінки, значне розширення правих відділів серця. На ЕКГ виражений мітральний зубець *P*, ознаки гіпертрофії ПШ, може визначатися фібриляція передсердь. Рентгенологічно — виражене збільшення ЛА, лівого передсердя, розширення ПШ і правого передсердя.

Показання до операції абсолютні.

IV стадія — дистрофічна. Площа мітрального отвору менше 1 см^2. Характеризується вираженим порушенням кровообігу у великому і малому колах. Підвищується венозний тиск, з'являється застій крові в печінці, судинах нижніх кінцівок, набряки. При проведенні ехоКГ розміри серця значно збільшені за рахунок передсердь і ПШ, визначається відносна недостатність тристулкового клапана, виявляють кальциноз мітрального клапана, тромбоз лівого передсердя. Рентгенологічно — подальше збільшення серцевої тіні, посилення легеневого малюнка, розширення коренів легень.

Медикаментозне лікування дає незначний та короткочасний ефект.

Можливе проведення операції, але вона продовжує життя ненадовго.

V стадія — термінальна. Клініка відповідає III стадії СН. Характеризується тяжкими порушеннями кровообігу з незворотними дегенеративними змінами внутрішніх органів (печінки, нирок) та асцитом, атрофією м'язової системи. На ЕКГ — глибокі дистрофічні зміни міокарда, різні порушення ритму серця. Рентгенологічно визначається кардіомегалія, високе стояння куполу діафрагми, виражений застій в легенях, часто випотівання ексудату в плевральну порожнину. Медикаментозне лікування неефективне. Оперативне лікування не показане.

Лікування

Медикаментозна терапія спрямована на лікування та запобігання ускладнень. У пацієнтів молодого віку з гострою ревматичною лихоманкою в анамнезі зберігається високий ризик розвитку рецидиву, тому профілактичну антибіотикотерапію їм проводять постійно до досягнення дорослого віку.

Застосування діуретиків або органічних нітратів пролонгованої дії дозволяє тимчасово зменшити вираженість задишки. Блокатори β-адренорецепторів або блокатори кальцієвих каналів, що знижують ЧСС, здатні значно підвищити толерантність до фізичних навантажень за рахунок подовження діастоли і часу наповнення ЛШ.

Показанням для призначення антикоагулянтів є фібриляція передсердь, у пацієнтів з синусовим ритмом вони показані у випадку великих розмірів лівого передсердя (>50 мм), наявності спонтанного ехоконтрастування при проведенні трансезофагеальної ехоКГ, тромбоемболій в анамнезі і наявності тромбу в лівому передсерді.

Перед проведенням електричної кардіоверсії, якщо тривалість фібриляції передсердь становила ⩾48 год, необхідне застосування антикоагулянтів протягом 3–4 тиж до і 4 тиж після кардіоверсії. Проведення кардіоверсії до операції не показане у хворих із тяжким мітральним стенозом, оскільки вона не відновлює синусовий ритм на тривалий період.

Мітральний стеноз найбільш успішно коригується хірургічними методами (вальвулопластика або ендопротезування клапана).

Мітральна комісуротомія проводиться у хворих з вираженим мітральним стенозом при наявності симптомів, що обмежують фізичну активність і знижують працездатність.

Черезшкірна мітральна комісуротомія показана хворим із площею отвору <1,5 см^2:

- у пацієнтів з симптоматикою і оптимальними клінічними характеристиками;
- у пацієнтів із симптоматикою при наявності протипоказань або високого ризику оперативного втручання;
- як початкове втручання у пацієнтів з симптоматикою при несприятливому анатомічному

стані клапана, але з оптимальними клінічними характеристиками;

• у безсимптомних пацієнтів з оптимальними клінічними характеристиками і високим ризиком розвитку тромбоемболічних ускладнень або декомпенсацією гемодинаміки (тромбоемболії в анамнезі, наявність спонтанного контрастування в лівому передсерді, нещодавно перенесена або пароксизмальна фібриляція передсердь, систолічний тиск у ЛА в стані спокою >50 мм рт. ст., необхідність у проведенні позасерцевого хірургічного втручання, планування вагітності).

Алгоритм лікування хворих із тяжким мітральним стенозом представлений на схемі 4.1.

Протипоказанням для черезшкірної мітральної комісуротомії є:

• площа мітрального отвору >1,5 см^2;
• тромб у лівому передсерді;
• помірна і тяжка мітральна регургітація;
• тяжка або бікомісуральна кальцифікація;
• тяжке супутнє ураження аортального клапана або тяжкий комбінований стеноз і недостатність тристулкового клапана;
• супутня ІХС, що вимагає проведення АКШ.

Поліпшення стану хворих після виконання мітральної комісуротомії настає в 70–89% випадків. Неефективність втручання зазвичай зумовлена пізнім направленням хворого до хірурга, вираженими морфологічними змінами серця та інших внутрішніх органів.

При наявності протипоказань до проведення черезшкірної мітральної комісуротомії єдиним альтернативним методом лікування є повномасштабне хірургічне втручання.

МІТРАЛЬНА НЕДОСТАТНІСТЬ

Етіологія

Зниження поширеності ревматичної лихоманки і збільшення тривалості життя в індустріальних країнах змінили причини виникнення цієї вади, у зв'язку з чим сьогодні в Європі домінує дегенеративна мітральна недостатність (61%) над ревматичною (14%). Іншими причинами виникнення вади є інфекційний ендокардит, системні захворювання сполучної тканини (системний червоний вовчак, системна склеродермія), ІХС.

Класифікація

За ступенем тяжкості мітральну недостатність поділяють на початкову (об'єм регургітації <30 мл за скорочення, фракція регургітації <30%, ефективна площа отвору регургітації <0,20 см^2); помірну (об'єм регургітації 30–59 мл за скорочення, фракція регургітації 30–49%, ефективна площа отвору регургітації 0,20–0,39 см^2); тяжкого ступеня (об'єм регургітації ⩾60 мл за скорочення, фракція регургітації ⩾50%, ефективна площа отвору регургітації ⩾0,40 см^2).

Патологічна анатомія

У результаті патологічного процесу утворюються крайові дефекти, скручування країв стулок клапана, стулки не замикаються в систолу ЛШ. Вкорочення і спаювання хорд призводить до обмеження рухливості стулок (частіше задньої). Для мітральної недостатності внаслідок інфекційного ендокардиту характерна крайова узурація стулок клапана або центральна їх перфорація. Часто виявляють відрив хорд, на кінцях розриву можуть бути свіжі або кальциновані вегетації.

Патологічна фізіологія

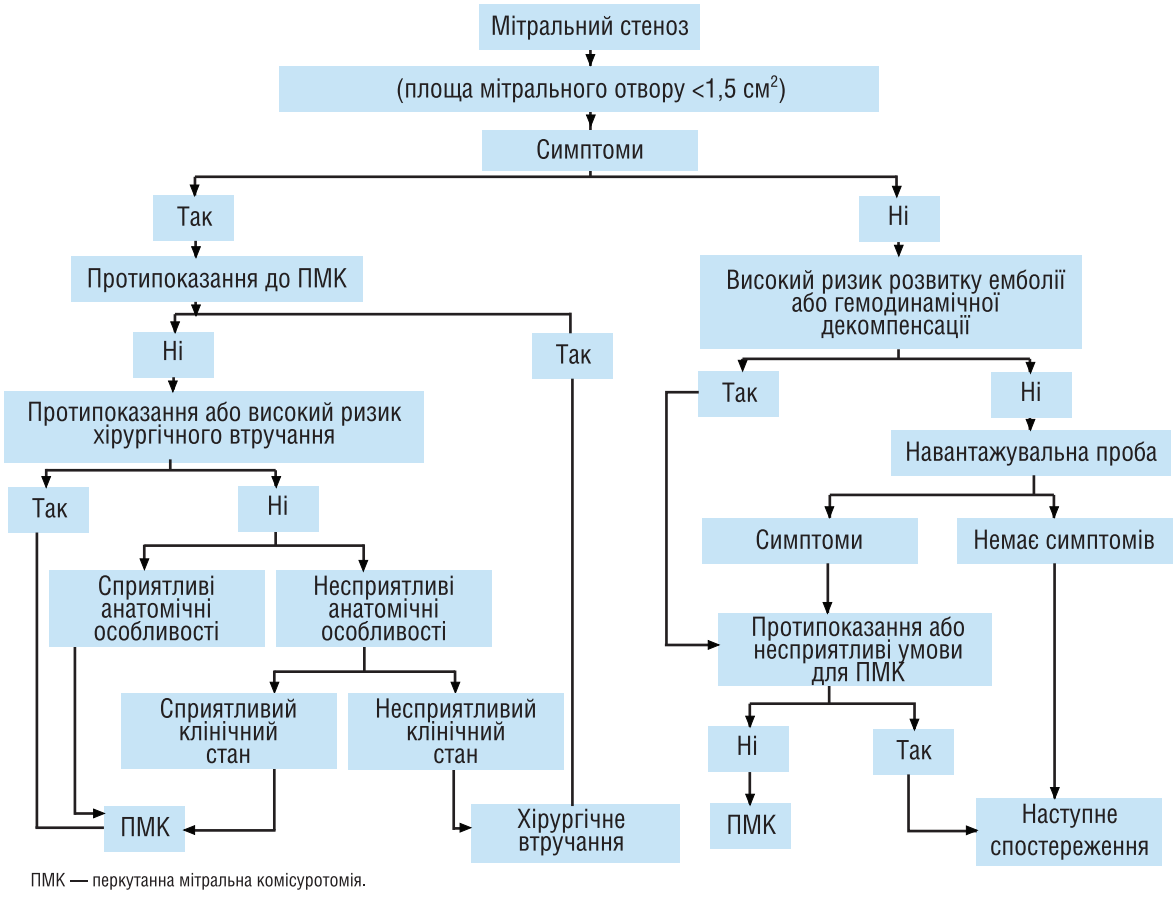
Гемодинамічні порушення при мітральній недостатності зумовлені поверненням частини крові із ЛШ у ліве передсердя, що викликає перевантаження об'ємом лівого передсердя і ЛШ, яке залежить від обсягу регургітації. Вада тривалий час компенсується потужним ЛШ, надалі розвивається дилатація лівого передсердя, і воно починає функціонувати як порожнина з низьким опором. Із часом ЛШ прогресивно розширюється, підвищується діастолічний тиск і знижується ФВ, причини цього ще до кінця не з'ясовані. Підвищується тиск заклинювання в легеневих капілярах і розвивається легенева гіпертензія і дисфункція ПШ. Із декомпенсацією останнього розвивається відносна недостатність тристулкового клапана і з'являються ознаки правосерцевої недостатності. Тривалі порушення кровообігу призводять до стійких змін у легенях, печінці, нирках та інших органах.

Клінічна картина

У фазі компенсації вада може бути виявлена випадково при медичному огляді. При зниженні скорочувальної функції ЛШ і підвищенні тиску в малому колі кровообігу виникають задишка при фізичному навантаженні і серцебиття. При зростанні застійних явищ у малому колі (капілярах) і симптомів правошлуночкової недостатності з'являються набряки на ногах і біль у правому підребер'ї, можуть виникати напади серцевої астми і задишка в стані спокою.

Хворих часто турбує біль у ділянці серця ниючого, колючого, давлячого характеру, не завжди пов'язаний з фізичним навантаженням.

При значній регургітації зліва від грудини відзначають серцевий горб, верхівковий поштовх



ПМК — перкутанна мітральна комісуротомія.

Схема. 4.1. *Лікування хворих з тяжким мітральним стенозом*

посилений і поширений локалізується в V межребер'ї із зовнішнього боку від середньоключичної лінії.

Аускультативно визначається послаблення або повна відсутність I тону серця, часто над ЛА вислухується розщеплення II тону, на верхівці серця визначається глухий III тон. Акцент II тону над ЛА зазвичай виражений помірно і визначається при наявності застійних явищ у малому колі кровообігу.

Найбільш характерний систолічний шум, який добре вислуховується на верхівці серця, вздовж лівого краю грудини, проводиться в ліву пахвову ділянку, інтенсивність його варіює в широких межах і зазвичай зумовлена вираженістю клапанного дефекту. Тембр шуму різний — м'який, дуючий або грубий, може поєднуватися з пальпаторно відчутним систолічним тремтінням в ділянці верхівки. Систолічний шум може займати частину або всю систолу (пансистолічний шум).

Діагностика

На ЕКГ при вираженій недостатності мітрального клапана визначають ознаки гіпертрофії лівого передсердя і ЛШ у вигляді збільшеної амплітуди зубців комплексу *QRS*, частіше у поєднанні зі зміненою кінцевою частиною шлуночкового комплексу (сплощення, інверсія зубця *T*, зниження сегмента *ST*) у відповідних відведеннях. При розвитку легеневої гіпертензії з'являються ознаки гіпертрофії ПШ і правого передсердя. Фібриляцію передсердь виявляють у 30–35% хворих.

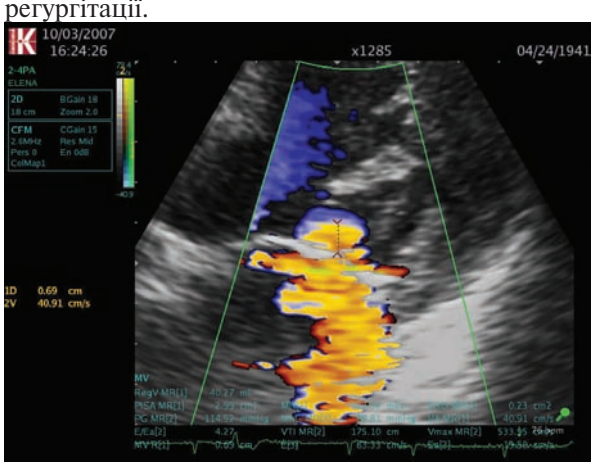
При рентгенологічному дослідженні в передньозадній проекції серце збільшене в розмірах, більше вліво, серцева талія відсутня за рахунок значного збільшення лівого передсердя, що може досягати гігантських розмірів і виступати за правий контур серця у вигляді додаткової тіні.

ЕхоКГ є принципово важливим дослідженням і повинна включати оцінку механізмів виникнення вади, морфологію клапана і його функцію, тяжкість мітральної регургітації, функцію ПШ і ЛШ. ЛШ може бути нормальних розмірів або дилатований залежно від тяжкості і тривалості мітральної регургітації, ліве передсердя дилатоване, особливо значно при наявності фібриляції передсердь.

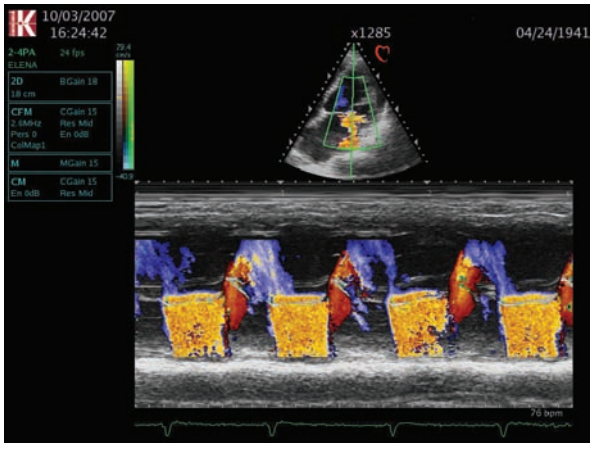
При допплєрівській ехоКГ можлива оцінка ступеня вираженості мітральної регургітації.

Пряма ознака вади — турбулентний систолічний потік крові в порожнині лівого передсердя, що корелює з вираженістю регургітації (рис. 4.4*а, б)*.

Тяжкість мітральної регургітації оцінюють напівкількісним методом, що ґрунтується на величині (довжина, площа) потоку регургітації або кількісним методом із урахуванням об'єму і фракції регургітації і ефективної площі отвору регургітації.



а



б

Рис. 4.4. *Мітральна недостатність: а) режим колірного допплєрівского картування, апікальна чотирикамерна позиція; б) колірний М-режим*

Розроблено ехоКГ-критерії тяжкої органічної мітральної недостатності. До специфічних ознак відносять наступні:

- розмір vena contracta ⩾0,7 см із великим центральним потоком мітральної регургітації площею >40% лівого передсердя або пристінковим потоком будь-якого розміру, що циркулює в лівому передсерді (рис. 4.5);
- широка конвергенція потоку (радіус ⩾0,9 см);
- систолічний зворотний потік у легеневих венах;
- патологічна рухливість мітрального клапана або розрив папілярного м'яза.

Додаткові ознаки тяжкої мітральної недостатності наступні:

- інтенсивний трикутний потік мітральної регургітації при постійнохвильовій допплєрографії (рис. 4.6);
- переважання піка Е трансмітрального потоку (Е >1,2 м/с) (рис. 4.7);
- збільшення розмірів лівого передсердя і ЛШ (особливо при нормальній функції останнього).

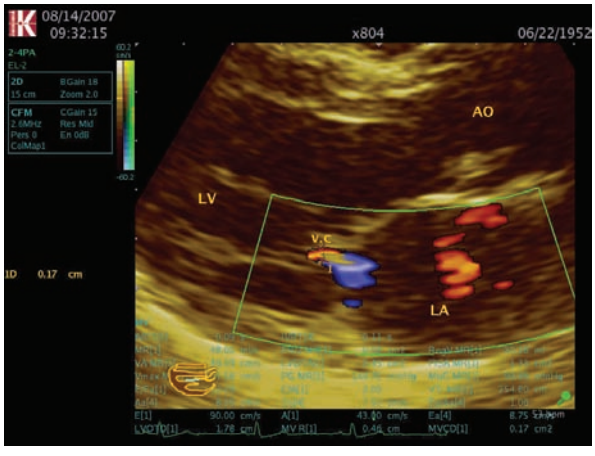


Рис. 4.5. *Мітральна недостатність. В-режим, парастернальна позиція, довга вісь. Візуалізація vena contracta*

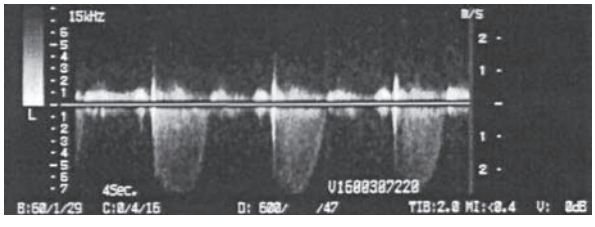


Рис. 4.6. *Мітральна недостатність. Режим постійнохвильового допплєра*

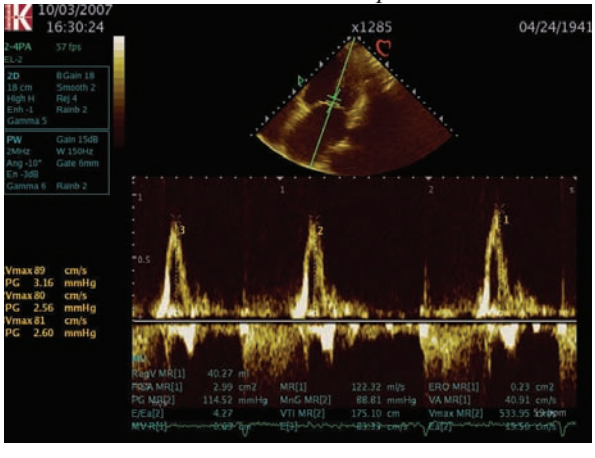


Рис. 4.7. *Мітральна недостатність. Режим імпульсно-хвильового допплєра*

Кількісні критерії тяжкої мітральної недостатності включають величину об'єму регургітації ⩾60 мл за скорочення, фракцію регургітації ⩾50%, ефективну площу отвору регургітації ⩾0,40 см^2.

Черезстравохідну ехоКГ проводять перед оперативним втручанням для точного визначення характеру ушкодження клапана, а також інтраопераційної оцінки необхідності додаткової корекції. У випадку недостатньої інформативності трансторакальної ехоКГ уточнюють діаметр лівого передсердя і ЛШ, ФВ, систолічний тиск у ЛА, тяжкість мітральної регургітації.

Стрес-ехоКГ використовують для оцінки функціонального значення мітральної регургітації, особливо у безсимптомних хворих, а також для виявлення прихованої дисфункції ЛШ.

При катетеризації порожнин серця визначають підвищений тиск у ЛА. На кривій легеневокапілярного тиску видно характерну картину у вигляді збільшення хвилі V більше ніж на 15 мм рт. ст. із швидким і крутим падінням. При проведенні вентрикулографії можна спостерігати, як контрастна речовина в систолу ЛШ заповнює порожнину лівого передсердя. Інтенсивність контрастування останнього залежить від ступеня недостатності мітрального клапана.

Перебіг

Виділяють 5 стадій перебігу мітральної недостатності.

I стадія — компенсації. Характеризується мінімальною регургітацією крові крізь мітральний отвір, порушення гемодинаміки практично відсутні. Клінічно виявляється невеликий систолічний шум на верхівці серця, незначне збільшення лівого передсердя. За даним ехоКГ визначається незначна регургітація на мітральному клапані. Оперативне лікування не показане.

II стадія — субкомпенсації. Зворотній плин крові у ліве передсердя збільшується, порушення гемодинаміки призводять до його дилатації і ГЛШ, що дозволяє ефективно компенсувати порушення гемодинаміки. Має місце незначне обмеження фізичної активності, задишка виникає лише при значному фізичному навантаженні. Визначається систолічний шум середньої інтенсивності на верхівці серця. На ЕКГ відхилення електричної осі вліво, у деяких випадках — ознаки перевантаження лівих відділів серця. При рентгенологічному дослідженні визначається збільшення і посилення пульсації лівих відділів серця. При ехоКГ помірна регургітація на мітральному клапані. Оперативне лікування не показане.

III стадія — правошлуночкової декомпенсації настає при значній регургітації крові в ліве передсердя. Періодично виникає декомпенсація серцевої діяльності, що усувається медикаментозною терапією. При фізичному навантаженні виникає задишка. Грубий систолічний шум на верхівці серця, що іррадіює у пахвову ділянку. На ЕКГ — ознаки ГЛШ. При рентгенологічному дослідженні виявляється значне збільшення лівих відділів серця, посилення їх пульсації — симптом «коромисла». При ехоКГ відзначають значну регургітацію на мітральному клапані. Показано хірургічне лікування.

IV стадія — дистрофічна, характеризується появою правошлуночкової недостатності. При огляді визначається посилення верхівкового поштовху, пульсація венозних судин шиї. При аускультації, крім грубого систолічного шуму мітральної недостатності, нерідко відзначаються різні шуми, що виникають внаслідок дилатації фіброзних кілець, появи недостатності тристулкового клапана. На ЕКГ — ознаки ГЛШ або обох шлуночків, фібриляція передсердь, екстрасистолічна аритмія. При рентгенологічному дослідженні — значне розширення серця, застій крові в малому колі кровообігу. Порушення функції нирок і печінки. Працездатність втрачена. Показане хірургічне лікування.

V стадія — термінальна, клінічно відповідає III стадії СН. Дистрофічна стадія порушення кровообігу з тяжкими незворотними змінами внутрішніх органів (печінки, нирок), асцитом. Хірургічне лікування не проводиться.

Предикторами поганого прогнозу є вік, наявність клінічних симптомів, фібриляції передсердь, тяжка ступінь мітральної регургітації, дилатація лівого передсердя і ЛШ, низька ФВ, прогресування легеневої гіпертензії.

Лікування

Усім хворим показане профілактичне застосування антибіотиків перед проведенням стоматологічних або інших оперативних втручань для зниження ризику розвитку інфекційного ендокардиту.

Основним є лікування основного захворювання у пацієнтів з ІХС або інфекційним ендокардитом.

Показанням для призначення антикоагулянтів є постійна або пароксизмальна форма фібриляції передсердь. У хворих із синусовим ритмом їх призначення показано у випадку вказівок на тромбоемболічні епізоди в анамнезі або при наявності тромбу в лівому передсерді, а також про-

тягом перших 3 міс після хірургічного відновлення клапана (значення показника МНО слід підтримувати в межах 2,0–3,0).

На сьогодні немає доказів ефективності застосування вазодилататорів, включаючи інгібітори АПФ, у пацієнтів без ознак СН, тому їх застосування таким хворим не рекомендується. З іншого боку, при наявності СН інгібітори АПФ показані у випадку значної мітральної недостатності і вираженої клінічної симптоматики при наявності протипоказань до оперативного лікування або при наявності резидуальних симптомів після оперативного лікування, зазвичай у результаті порушеної функції ЛШ.

СН, що розвивається, лікують загальноприйнятими методами, за показаннями призначають сечогінні препарати, блокатори β-адренорецепторів і спіронолактон.

Основною метою хірургічного втручання є зменшення вираженості клінічної симптоматики, збереження функції ЛШ, попередження/зменшення вираженості легеневої гіпертензії і дисфункції ПШ, підтримка й/або відновлення синусового ритму.

Показанням до проведення реконструктивних операцій є вади без грубих змін стулок, хорд, сосочкових м'язів і при відсутності кальциноза клапанів. При тяжкій мітральній недостатності відновлення клапана — оптимальний хірургічний підхід. Кращі результати отримують, якщо у хворих до операції визначається ФВ >60% і величина кінцево-систолічного розміру <45 мм.

У випадках неможливості відновлення клапана доцільно проводити заміну клапана механічним або біологічним протезом із збереженням природного апарату мітрального клапана.

Алгоритм лікування тяжкої мітральної недостатності представлений на схемі 4.2. Протезування мітрального клапана у більшості пацієнтів забезпечує продовження життя, а також відновлення працездатності в післяопераційний період.

Немає єдиного погляду відносно хірургічного лікування безсимптомних хворих, оскільки відсутні результати рандомізованих досліджень відносно даної проблеми. У окремих груп безсимптомних пацієнтів із тяжкою мітральною недостатністю хірургічне лікування показане при наявності ознак дисфункції ЛШ (величина ФВ не більше 60% й/або кінцево-систолічного розміру >45 мм), у хворих із фібриляцією передсердь і збереженою функцією ЛШ, із збереженою функцією ЛШ і легеневою гіпертензією.

АОРТАЛЬНИЙ СТЕНОЗ

Епідеміологія

На сьогодні аортальний стеноз є найбільш поширеною набутою вадою серця, яка виявляється серед жителів Європи і Північної Америки. Найбільш часто діагностують кальцинуючий аортальний стеноз (2–7%) у віковій популяції старше 65 років, частіше у чоловіків.

Етіологія

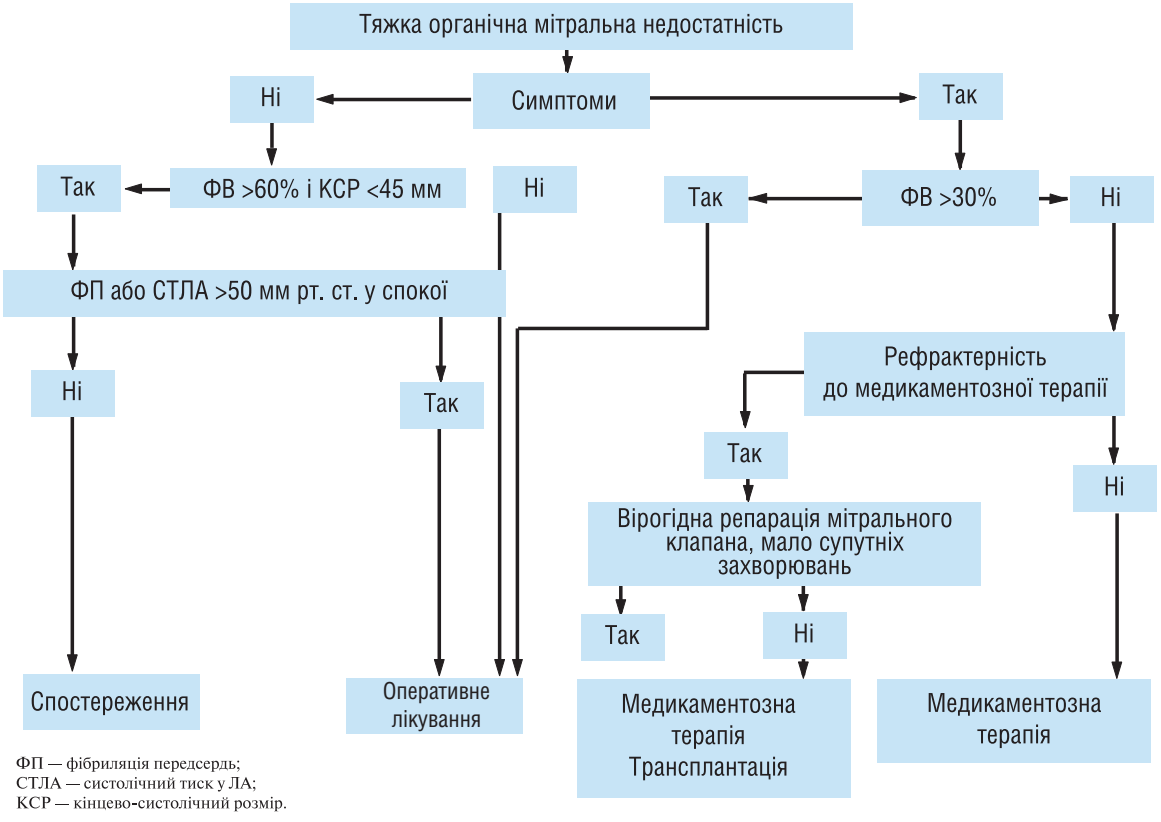
Ревматизм як етіологічний фактор стенозу устя аорти на сьогодні визначається рідко (11%). У розвинених країнах у пацієнтів старшого віку найбільш частою причиною вади є дегенеративний кальцинуючий процес на аортальному клапані (82%). У третини хворих з двостулковим аортальним клапаном прогресує фіброз стулок внаслідок ушкодження тканини клапана і прискорення атерогених процесів, що призводить до виникнення аортального стенозу. Підвищений рівень холестерину, дисліпідемія, паління, вік можуть прискорювати фіброзні процеси і розвиток аортального стенозу.

Класифікація

За ступенем тяжкості виділяють незначний аортальний стеноз (площа отвору >1,8 см^2, максимальний градієнт тиску 10–35 мм рт. ст.); помірний (площа отвору 1,2–0,75 см^2, максимальний градієнт тиску 36–65 мм рт.ст.); тяжкий (площа отвору <0,75 см^2, максимальний градієнт тиску >65 мм рт. ст.).

Патологічна анатомія

Стулки аортального клапана потовщуються і ущільнюються внаслідок появи фіброзних нашарувань на шлуночковій стороні клапана, а також розростання тканини клапана внаслідок механічного подразнення інтенсивним кровотоком. Вільні краї стулок спаюються, що призводить до поступового звуження аортального отвору, яке починається в місці кріплення клапанних листків до фіброзного кільця і поширюється у напрямку центру. Внаслідок завихрення потоку крові з обох сторін клапанів на шлуночковій поверхні клапана відбувається відкладення пластин фібрину, які фіксуються на комісурах, утворюються містки, що зв'язують стулки клапана між собою та стінкою аорти. Надалі пластини організуються і утворюється фіброзна тканина. У тканинах клапана розвиваються дегенеративні процеси, які завершуються кальцинозом, що може поширюватися на навколишні структури —



ФП — фібриляція передсердь;
СТЛА — систолічний тиск у ЛА;
КСР — кінцево-систолічний розмір.

Схема 4.2. *Лікування хронічної тяжкої мітральної недостатності*

міжшлуночкову перегородку, передню стулку мітрального клапана, стінку ЛШ.

Стенозований отвір може мати трикутну, щілиноподібну або округлу форму, розміщується найчастіше ексцентрично.

Міокард ЛШ гіпертрофований, у ньому розвиваються дистрофічні зміни — білкове і жирове переродження м'язових волокон, а надалі — дифузний і вогнищевий склероз. Унаслідок гіпертрофії міокарда маса серця може досягати 1200 мг і більше.

При зменшенні площі отвору до 0,8–1 см^2 виникають гемодинамічні прояви вади і реєструється систолічний градієнт тиску між аортою та ЛШ. Виражені порушення гемодинаміки із градієнтом до 100 мм рт. ст. і вище визначають при стенозуванні отвору до 0,5–0,6 см^2 (величина градієнта обернено пропорційна площі устя аорти).

Компенсація при аортальному стенозі здійснюється переважно за рахунок ізометричної гіперфункції і ГЛШ, подовження фази вигнання. Ступінь вираженості ГЛШ пропорційна тяжкості стенозу і тривалості захворювання. У подальшому порожнина ЛШ розширюється, виникає спочатку тоногенна, а потім міогенна дилатація.

Поява застою і гіпертензії в малому колі кровообігу відноситься до пізніх ознак вади, праві відділи серця включаються в патологічний процес при «мітралізації» вади і розвитку легеневої гіпертензії.

Клінічна картина

При невеликих анатомічних змінах аортального клапана пацієнти не скаржаться і багато років зберігають досить високу працездатність, можуть виконувати роботу, пов'язану з великими фізичними навантаженнями, і навіть займатися спортом. Іноді першими ознаками вади можуть бути симптоми СН.

Гемодинамічні порушення супроводжуються підвищеною стомлюваністю, зумовленою централізацією кровообігу. Ця ж причина викликає запаморочення і випадки непритомності. Часто (35%) відзначають біль, подібний до болю при стенокардії. При розвитку декомпенсації вади основними стають скарги на задишку при фізичному навантаженні. Неадекватне фізичне навантаження може спровокувати набряк легень. Поява нападів серцевої астми, що поєднується з нападами стенокардії розглядається як прогностично несприятлива ознака.

При огляді відзначають блідість шкірних покривів. При вираженому аортальному стенозі пульс малий і повільний, систолічний і пульсовий тиск знижений. Верхівковий поштовх потужний, поширений, що піднімає передню грудну стінку, зміщений вниз і вліво. Пальпаторно в ділянці рукоятки грудини відчувається виражене систолічне тремтіння. Перкуторні межі відносної серцевої тупості зміщені вліво і вниз (до 20 мм і більше).

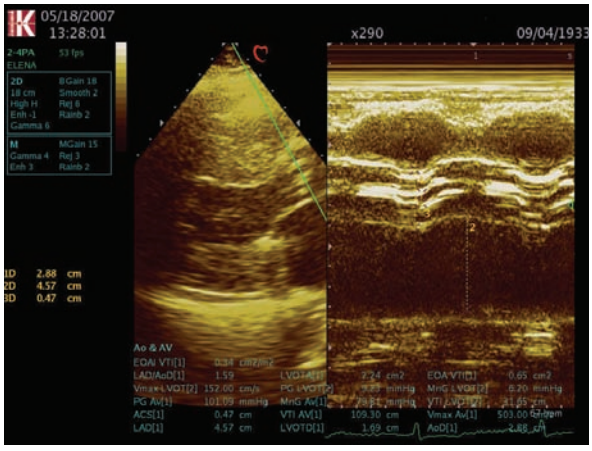
Аускультативно у другому міжребер'ї справа від грудини визначається послаблення II тону, а також систолічний шум, що проводиться в усі точки серця, на судини шиї, переважно вправо і на спину, з піком в другій половині систоли. Іноді шум вислуховується на відстані (дистанційний шум). Зникнення II аортального тону специфічно для вираженої вади.

Діагностика

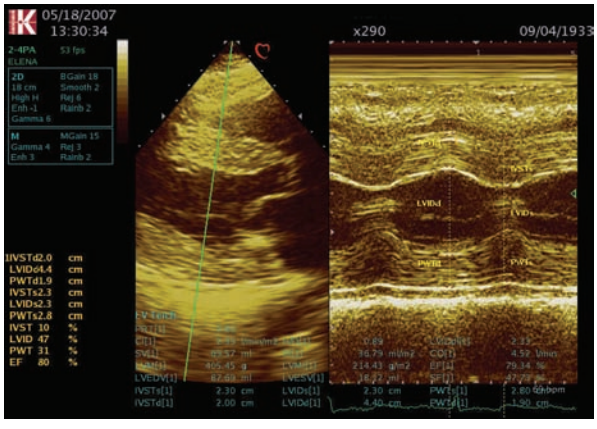
На ЕКГ при прогресуванні вади визначаються ознаки ГЛШ у вигляді збільшеної амплітуди зубців комплексу *QRS* у відповідних відведеннях, часто у поєднанні зі зміненою кінцевою частиною шлуночкового комплексу. На пізній стадії вади визначаються високі розщеплені зубці P_I і P_{II} та низькі зубці P_{III}. Нерідко реєструються різного ступеня порушення передсердно-шлуночкової провідності: від подовження інтервалу *P–Q* до повної AV-блокади.

Рентгенологічне дослідження має важливе значення: на ранніх етапах виявляється помірне розширення серця вліво і подовження дуги ЛШ із заокругленням верхівки. При тривалому перебігу вади і вираженому стенозі серце має типову аортальну конфігурацію. При розвитку відносної недостатності мітрального клапана визначається збільшення розмірів лівого передсердя і поява рентгенологічних ознак застою в малому колі кровообігу.

ЕхоКГ має основне діагностичне значення, з її допомогою верифікують ваду, оцінюють ступінь кальцинації клапана, гіпертрофії міокарда (масу ЛШ) і функцію ЛШ (рис. 4.8*а, б*). При двомірній ехоКГ виявляється потовщення і кальцинація стулок аортального клапана із зменшенням їх рухливості. Методом допплерографії можна провести точну оцінку ступеня тяжкості вади, величину систолічного градієнта і площу аортального отвору, оскільки величина трансклапанного градієнта тиску залежить від кровотоку. Також визначаються ознаки діастолічної дисфункції за типом порушення релаксації ЛШ. Величина стенозування <1 см^2 розцінюється як тяжка вада (рис. 4.9).



а



б

Рис. 4.8. *Аортальний стеноз, ГЛШ. М-режим: а) рівень аортального клапана; б) рівень ЛШ*

Рис. 4.9. *«Критичний» аортальний стеноз (площа отвору 0,6 см^2, градієнт тиску на аортальному клапані 99 мм рт. ст.). В-режим, парастернальна позиція, коротка вісь, на рівні аортального клапана*

Катетеризація правих відділів дозволяє визначити тиск у лівому передсерді, ПШ і у ЛА, що дозволяє визначити ступінь компенсації вади.

Ретроградна катетеризація ЛШ дозволяє за величиною систолічного градієнта між ЛШ і аортою визначити ступінь стенозування аортального отвору.

Навантажувальні тести протипоказано проводити симптомним хворим, але вони застосовуються для виявлення симптомів і стратифікації ризику у безсимптомних пацієнтів із тяжким аортальним стенозом.

При необхідності для оцінки стану висхідної аорти проводять КТ або МРТ.

Перебіг

Виділяють 5 стадій аортального стенозу.

I стадія — повної компенсації. Скарги відсутні, вади виявляють лише при аускультації. На ехоКГ визначається невеликий максимальний градієнт систолічного тиску на аортальному клапані (до 35 мм рт. ст.). Хірургічне лікування не показане.

II стадія — прихованої СН. Хворі скаржаться на підвищену втомлюваність, задишку при фізичному навантаженні, запаморочення. Крім аускультативних ознак аортального стенозу виявляють рентгенологічні та електрокардіографічні ознаки ГЛШ. При ехоКГ-дослідженні визначається помірний градієнт систолічного тиску на аортальному клапані (до 65 мм рт. ст.). Показано хірургічне лікування.

III стадія — відносної коронарної недостатності. Пацієнти скаржаться на біль стенокардичного характеру, задишку, що прогресує, запаморочення і непритомність після фізичних навантажень. Визначається значне збільшення розмірів серця, переважно за рахунок ЛШ. На ЕКГ — виражені ознаки ГЛШ, гіпоксії міокарда. При проведенні ехоКГ визначається максимальний градієнт систолічного тиску >65 мм рт. ст. Показане хірургічне лікування.

IV стадія — вираженої лівошлуночкової недостатності. Скарги подібні таким, як при III стадії, але більш виражені. Періодично виникають напади пароксизмальної задишки вночі, серцевої астми, з'являється набряк легень, збільшення печінки. На ЕКГ — ознаки порушення коронарного кровообігу, часто — фібриляція передсердь. При проведенні ехоКГ на фоні вираженого погіршення показників скорочувальної функції ЛШ визначається значний градієнт систолічного тиску на аортальному клапані, часто кальциноз клапана. При рентгенологічному дослідженні визначається збільшення ЛШ та інших відділів серця, а також застійні явища в легенях.

Постільний режим і консервативна терапія сприяють тимчасовому поліпшенню стану окремих хворих. Хірургічне лікування в більшості випадків неможливе, питання вирішується індивідуально.

V стадія — термінальна, характеризується прогресуючою недостатністю ЛШ і ПШ. Різко виражені всі суб'єктивні і об'єктивні ознаки вади. Стан хворого вкрай тяжкий, лікування неефективне, хірургічне лікування не проводять.

Лікування

Прогресування дегенеративного аортального стенозу є активним процесом, що має багато подібного з атеросклерозом, у зв'язку з чим рекомендується підхід, аналогічний такому для вторинної профілактики атеросклерозу.

Незважаючи на те що у кількох ретроспективних повідомленнях показаний позитивний ефект від застосування статинів та інгібіторів АПФ, ці дані суперечливі та є недостатніми для внесення до рекомендацій.

Специфічних консервативних методів лікування аортального стенозу немає. При неможливості оперативного лікування, СН, що розвивається, лікують із застосуванням діуретиків, серцевих глікозидів, інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II. Блокатори β-адренорецепторів призначати таким пацієнтам не слід. При супутній АГ дозу антигіпертензивних препаратів варто обережно титрувати з метою уникнення гіпотензії.

Для підтримки синусового ритму застосовують антиаритмічні препарати.

Усім хворим з аортальним стенозом показана медикаментозна профілактика ендокардиту.

Радикальний метод лікування аортального стенозу — хірургічне лікування, абсолютних протипоказань до операції немає, крім термінальної стадії СН. Алгоритм лікування тяжкого аортального стенозу представлений на схемі 4.3.

Балонна вальвулопластика має обмежене значення у дорослих пацієнтів у зв'язку з її низькою ефективністю, а також високим рівнем ускладнень (>10%), рестенозів і клінічного погіршення у більшості пацієнтів протягом 6–12 міс після втручання.

Доцільність перкутанної заміни клапана на ранніх стадіях потребує подальшого вивчення для оцінки її ефективності. Немає єдиної думки щодо терапії безсимптомних хворих із тяжким аортальним стенозом.

При вчасно проведеній операції віддалені результати хороші.

Прогноз

Середня тривалість життя після появи виражених симптомів СН не перевищує 1 року. Вважають, що з появою випадків непритомності, стенокардії або лівошлуночкової недостатності тривалість життя обмежується 2–4 роками. Смерть настає від хронічної недостатності кровообігу, а також раптово внаслідок коронарної недостатності або фібриляції шлуночків (14–18% випадків), не завжди вдається усунути у хворого набряк легень.

Нещодавно визначені предиктори прогресування і поганого прогнозу аортального стенозу у безсимптомних пацієнтів, серед яких до клінічних належать старший вік і наявність чинників ризику атеросклерозу, до ехоКГ-предикторів належать кальцинація клапана, максимальна швидкість потоку, ФВ ЛШ, прогресування гемодинамічних розладів і збільшення градієнта тиску при навантаженні, а також поява симптомів при проведенні навантажувальних тестів.

АОРТАЛЬНА НЕДОСТАТНІСТЬ

Епідеміологія

Частота виявлення вад серця залежить від методів дослідження, що використовуються з метою діагностики. Загальна розповсюдженість аортальної недостатності становила 4,9% у Фремінгемському дослідженні і 10% — в строгому дослідженні серця, з них аортальна недостатність середнього або тяжкого ступеня становила 0,5 і 2,7% відповідно. Поширеність цієї вади збільшується з віком, при цьому клінічні прояви тяжкої аортальної недостатності частіше визначають у чоловіків, ніж у жінок.

Етіологія

Найчастіша причина захворювання останнім часом пов'язана із захворюванням висхідної аорти (аневризма) і двостулкового аортального клапана, у 50% причиною є дегенеративні зміни аортального клапана. Менш частими причинами можуть бути ревматизм (15%), атеросклероз, інфекційний ендокардит (8%).

Класифікація

За ступенем тяжкості виділяють початкову аортальну недостатність (об'єм регургітації <30 мл за скорочення, фракція регургітації <30%, ефективна площа отвору регургітації <10 см^2), помірну (об'єм регургітації 30–59 мл за скорочення, фракція регургітації 30–49%, ефективна площа отвору регургітації 0,10–0,29 см^2), тяжку аортальну недостатність (об'єм регургітації ⩾60 мл за скорочення, фракція регургітації ⩾50%, ефективна площа отвору регургітації ⩾0,30 см^2).

Патологічна анатомія

Морфологічні зміни виявляють переважно у сполучній тканині клапана аорти: стулки вкорочуються і деформуються, краї їх стають товстішими, вільний край може підвертатися, стулка часто провисає. Всі ці зміни призводять до незмикання стулок клапана в діастолу.

При інфекційному ендокардиті недостатність клапана виникає внаслідок перфорації, розриву стулок або руйнування його вільного краю. Після гострого інфекційного процесу деформація може продовжуватися внаслідок формування рубцевої деформації (зморщування) та кальцинації.

ЛШ збільшений, визначається ГЛШ і дилатація його порожнини, маса серця досягає 1000–1300 г. При гістологічному дослідженні виявляються зміни запального і дегенеративного характеру.

Патологічна фізіологія

Недостатність аортального клапана характеризується значними порушеннями центральної і периферичної гемодинаміки, які зумовлені регургітацією крові в ЛШ у період діастоли, що веде до його об'ємного перевантаження і підвищення діастолічного розтягнення міокарда з наступним збільшенням сили його скорочення.

Необхідний капілярний тиск підтримується за рахунок скорочення діастолічного періоду. У підтримці компенсації кровообігу має значення активна зміна тонусу периферичних судин: тимчасове його зниження в систолу і підвищення в період діастоли ЛШ. Зворотний потік крові в ЛШ різко збільшує обсяг виконуваної ним роботи. Спочатку ЛШ збільшується, потім гіпертрофується, при цьому маса міокарда може збільшуватися втричі. Виснаження функціональних резервів призводить до підвищення діастолічного тиску в ЛШ, його дилатації і відносної недостатності мітрального клапана з наступною легеневою гіпертензією.

Клінічна картина

Багато в чому залежить від темпів формування та величини дефекту клапана. У фазі компенсації суб'єктивні відчуття звичайно відсутні. Поступово прогресуюча вада має сприятливий перебіг навіть при значній величині аортальної регургітації. При швидкому розвитку великих дефектів симптоматика стрімко прогресує і призводить до СН.

Деякі хворі відчувають серцебиття, запаморочення. Приблизно у 50% хворих з недостатністю аортального клапана атеросклеротичної

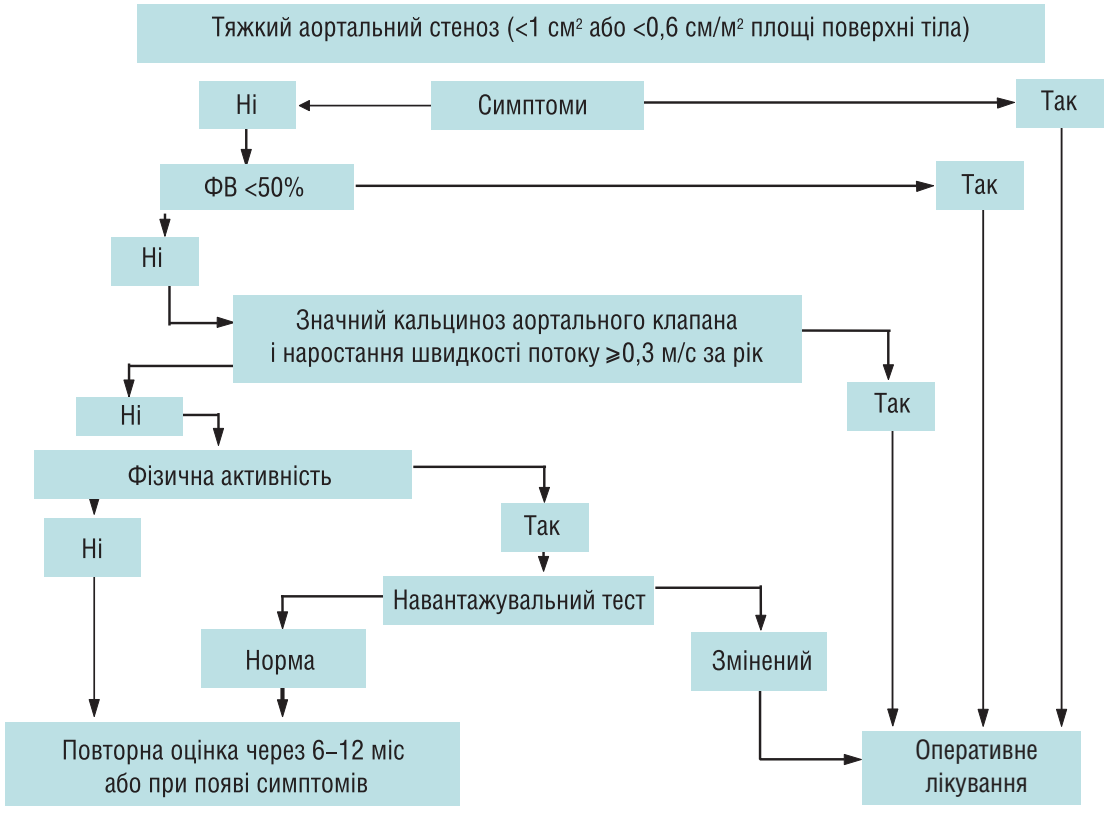


Схема 4.3. *Лікування тяжкого аортального стенозу*

або сифілітичної етіології провідним симптомом є стенокардія. Задишка виникає спочатку при значному фізичному навантаженні, при подальшому розвитку лівошлуночкової недостатності — у стані спокою і нагадує серцеву астму. Іноді перебіг раптово може ускладнитися набряком легень внаслідок лівошлуночкової недостатності.

Для вираженої недостатності аортального клапана характерні периферичні симптоми, зумовлені значними перепадами тиску в судинному руслі: блідість шкірного покриву, пульсація сонних («танець каротид»), скроневих і плечових артерій, синхронні струшуючі рухи голови (симптом Мюссе), пульсуюче звуження зіниць (симптом Ландольфі), капілярний пульс — ритмічна зміна інтенсивності забарвлення піднебінного язичка і мигдалин (симптом Мюллера), нігтьового ложа (симптом Квінке).

Під час огляду визначається високий і швидкий пульс (пульс Корригана), посилений і поширений верхівковий поштовх, межі серця розширені вліво і вниз. Над великими судинами вислуховується подвійний тон Траубе, при натисканні стетоскопом на клубову артерію в ділянці пупартової зв'язки виникає подвійний шум Дюроз'є. САТ частіше підвищений до 160–180 мм рт. ст., а ДАТ різко знижений — до 50–30 мм рт. ст.

Аускультативно виявляють основну характерну ознаку: діастолічний шум, що починається відразу за II тоном, заглушає останній у зв'язку з великою інтенсивністю та поступово слабшає до кінця діастоли. При перфорації стулок шум набуває дзвінкий, «музичний» відтінок. Із розвитком СН ознаки вади стають менш вираженими, інтенсивність і тривалість діастолічного шуму зменшується.

Діагностика

На ЕКГ при вираженій аортальній недостатності визначаються відхилення електричної осі серця вліво, ознаки ГЛШ у вигляді збільшеної амплітуди зубців комплексу *QRS* у відповідних відведеннях, частіше у поєднанні зі зміненою кінцевою частиною шлуночкового комплексу (сплощення, інверсія зубця *T*, зниження сегмента *ST*). Іноді визначається подовження інтервалу *P–Q*, що свідчить про порушення AV-провідності.

Рентгенологічне дослідження виявляє збільшення розмірів серця: ЛШ масивний, збільшений, із заокругленою верхівкою. Висхідна частина аорти розширена, виступає з правого боку контуру тіні серця, з лівого боку контуру визначається розширена дуга аорти. Серце набуває аортальної конфігурації.

ЕхоКГ і допплерографія є важливими методами діагностики і оцінки ступеня тяжкості

аортальної недостатності. Метод дозволяє провести оцінку причини та механізму виникнення аортальної регургітації, визначити морфологію клапана, а також стан і розміри аорти на 4 різних рівнях (кільце, синус Вальсальви, синотубулярне з'єднання та висхідна аорта), оцінити ФВ ЛШ, розміри і ступінь ГЛШ. Для діагностики і визначення ступеня тяжкості вади використовують колірну і постійнохвильову допплєрографію, за допомогою якої можна візуалізувати потік аортальної регургітації (рис. 4.10).

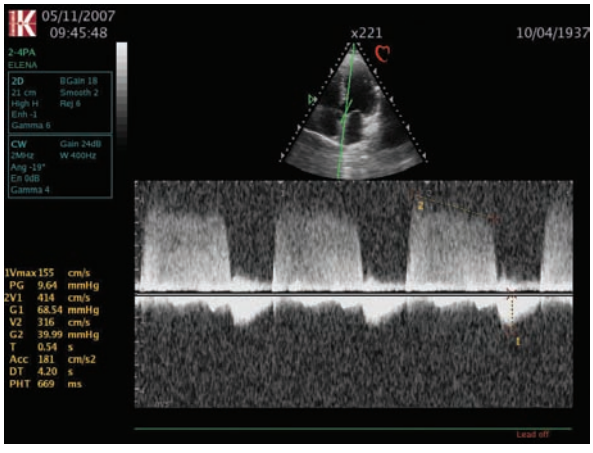


Рис. 4.10. *Аортальна недостатність. Режим постійнохвильового допплєра*

Черезстравохідну ехоКГ застосовують для більш чіткої оцінки морфології клапана та висхідної аорти, особливо перед плановим хірургічним втручанням.

Розроблені ехоКГ-критерії тяжкої аортальної недостатності. До специфічних ознак відносять наступні:

- центральний потік становить не менше 65% виносного тракту ЛШ;
- розмір vena contracta >0,6 см (рис. 4.11).

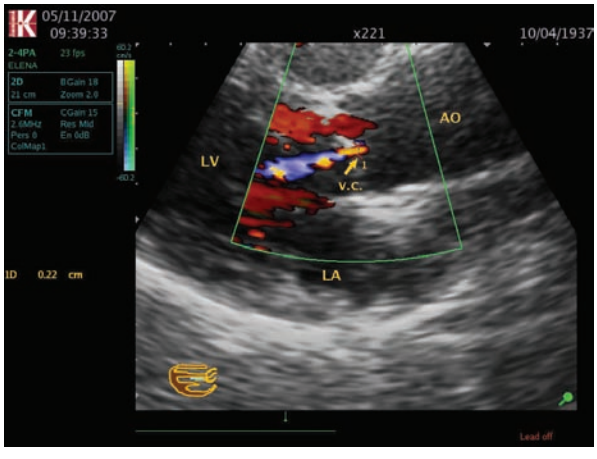


Рис. 4.11. *Аортальна недостатність. Парастернальна позиція, довга вісь. Візуалізація vena contracta*

До ймовірних ознак тяжкої аортальної недостатності відносять наступні:

- час напівспаду тиску <200 мс;
- голодіастолічний аортальний потік в низхідну аорту;
- помірне або значне розширення ЛШ.

Кількісні критерії тяжкої аортальної недостатності включають величину об'єму регургітації не менше 60 мл за скорочення, фракцію регургітації не менше 50%, ефективну площу отвору регургітації не менше 0,30 см^2 (рис. 4.12).

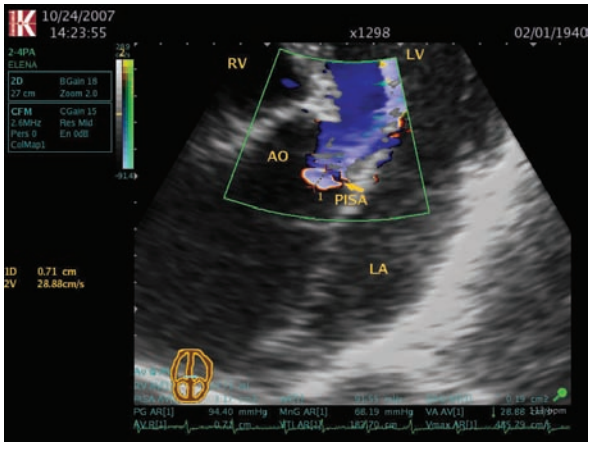


Рис. 4.12. *Аортальна недостатність. Апікальна п'ятикамерна позиція, ZOOM. Дослідження за допомогою методу PISA*

На сьогодні клінічне рішення не базується ні на зміні ФВ при навантаженнях, ні на даних стрес-ехоКГ, оскільки ці параметри не можна адекватно оцінити.

Катетеризація правих відділів серця дозволяє визначити рівень легенево-капілярного тиску і потік регургітації. Катетеризація лівих відділів серця дозволяє виявити збільшення амплітуди пульсового тиску. При аортографії визначається виражена регургітація з аорти в ЛШ. Ангіографію коронарних артерій проводять до операції протезування аортального клапана у пацієнтів із високим ризиком розвитку ІХС. При необхідності хворим можна проводити МРТ для визначення ступеня тяжкості регургітації і функції ЛШ, особливо при недостатній візуалізації за даними ехоКГ. МРТ або КТ рекомендується проводити для оцінки стану аорти при ознаках її розширення, виявлених при ехоКГ, особливо при наявності двостулкового аортального клапана або синдрому Марфана.

Перебіг

Виділяють 5 стадій недостатності аортального клапана.

I стадія — компенсації, характеризується початковими симптомами вади при відсутності

скарг. При ехоКГ визначається незначна регургітація на аортальному клапані. Хірургічне лікування не показане.

II стадія — прихованої СН. Має місце помірне зниження працездатності при виражених клінічних ознаках вади. Визначаються характерні фізикальні дані вади, підвищення пульсового тиску. На ЕКГ — ознаки помірної ГЛШ. При рентгенологічному дослідженні — помірне збільшення і посилення пульсації ЛШ. При проведенні ехоКГ визначається помірна регургітація на аортальному клапані. Хірургічне лікування не показане.

III стадія — субкомпенсації, визначається значне зниження фізичної активності, напади ангінозного болю. Посилена пульсація сонних артерій, мінімальний АТ звичайно становить менше половини максимального. На ЕКГ — ознаки вираженої гіпоксії міокарда і ГЛШ. При рентгенологічному обстеженні визначають дилатацію і посилену пульсацію ЛШ і аорти. При ехоКГ визначається значна регургітація на аортальному клапані. Показане хірургічне лікування.

IV стадія — декомпенсації. Проявляється вираженою задишкою і нападами ангінозного болю при незначному фізичному навантаженні, визначається значна дилатація серця, яка зумовлює відносну мітральну недостатність, подальше погіршення функції міокарда, прогресування коронарної недостатності. Виражені розлади кровообігу, які проявляються серцевою астмою, збільшенням печінки та ін. Застосування медикаментозної терапії і постільний режим сприяють лише тимчасовому поліпшенню стану хворих. Показане хірургічне лікування.

V стадія — термінальна, клінічно відповідає III стадії СН і характеризується прогресуючою недостатністю ЛШ і ПШ, глибокими дегенеративними змінами внутрішніх органів (периферичні набряки, асцит, трофічні порушення). Медикаментозне лікування неефективне. Хірургічне лікування не проводять.

Лікування

Специфічних консервативних методів лікування аортальної недостатності немає. СН, що розвивається, лікують, використовуючи загальноприйняті методи. Препаратами вибору при наявності протипоказань для хірургічного лікування або при персистуючій післяопераційній дисфункції ЛШ є інгібітори АПФ.

У безсимптомних хворих з АГ показано застосування вазодилататорів (інгібітори АПФ або дигідропіридинові антагоністи кальцієвих каналів). Роль вазодилататорів у безсимптомних пацієнтів без гіпертензії для відстрочки оперативного втручання не доведена.

При тяжкій аортальній недостатності блокатори β-адренорецепторів призначають дуже обережно, оскільки подовження діастоли збільшує об'єм регургітації, проте дані препарати можна використовувати у пацієнтів з вираженою дисфункцією ЛШ.

У хворих із синдромом Марфана блокатори β-адренорецепторів уповільнюють прогресування дилатації аорти, їх призначення також показано після оперативного втручання.

У хворих необхідно проводити антибіотикопрофілактику перед інвазивними процедурами.

На хірургічне лікування слід направляти всіх пацієнтів із симптомною аортальною недостатністю. Метою оперативного втручання є покращання виживаності, зменшення вираженості симптоматики, попередження розвитку післяопераційної СН та аортальних ускладнень у хворих з аневризмою аорти. Абсолютних протипоказань до операції немає, крім термінальних стадій СН. При вчасно проведеній операції віддалені результати хороші.

Показання для оперативного втручання при тяжкій аортальній недостатності:

- симптомні хворі (задишка, II–IV ФК за NYHA або стенокардія);
- безсимптомні хворі з ФВ ЛШ у спокої не більше 50%;
- хворі, у яких проводять АКШ або операцію на висхідній аорті або на іншому клапані;
- безсимптомні хворі з ФВ ЛШ >50% у стані спокою з вираженою дилатацією ЛШ (кінцево-діастолічний розмір >70 мм або кінцево-систолічний розмір >50 мм).

Алгоритм лікування аортальної недостатності представлений на схемі 4.4.

Незалежно від ступеня тяжкості аортальної недостатності операція показана хворим з максимальним діаметром кореня аорти не менше 45 мм з синдромом Марфана, не менше 50 мм із двостулковим аортальним клапаном і не менше 55 мм у всіх інших хворих.

Прогноз

У середньому від часу появи суб'єктивних симптомів до летального результату проходить 6,5 року. Швидко формується СН у хворих із відривом стулки або із значним руйнуванням клапана при інфекційному ендокардиті, середня тривалість життя цих хворих не перевищує 1 року. Більш сприятливий перебіг має недостатність аортального клапана атеросклеротичної етіології, що рідко призводить до великих дефектів стулок клапана.

ТРИКУСПІДАЛЬНИЙ СТЕНОЗ

Етіологія

Найбільш частою причиною набутої вади тристулкового клапана є ревматизм (>90%) і карциноїдний синдром (10–50%). Серед інших причин можна назвати травми, пухлини правого передсердя та інфекційний ендокардит (у ін'єкційних наркоманів).

Патологічна анатомія

Морфологічно визначають склероз стулок, фіброзного кільця, сухожильних хорд і верхівок сосочкових м'язів. При ревматичному ураженні тристулкового клапана відбувається потовщення та вкорочення стулок, зрощення комісур.

Патологічна фізіологія

При стенозі отвору тристулкового клапана переміщення крові із правого передсердя в ПШ відбувається при наявності градієнта тиску між ними, що збільшується на вдиху або при навантаженні і зменшується на видиху. Компенсація кровообігу у певних межах відбувається за рахунок розширення і гіпертрофії правого передсердя. Надалі відносно слабке праве передсердя швидко розширюється (дилатує); коли середній тиск у правому передсерді перевищує 10 мм рт. ст., розвивається застій у великому колі кровообігу із залученням органів черевної порожнини. Ранній розвиток застою у венах великого кола кровообігу, характерний для стенозу отвору тристулкового клапана, контрастує з відсутністю ортопное та легеневого застою.

Клінічна картина і діагностика

Особливих скарг хворі не мають, часто виникає задишка. При огляді відзначаються набряклі яремні вени — одна з перших ознак трикуспідального стенозу. У більшості випадків виражена пресистолічна пульсація шийних вен. Венозний тиск різко підвищений, визначають артеріальну гіпотензію.

Аускультативно визначається характерний низькоамплітудний діастолічний шум, найбільш інтенсивний наприкінці діастоли.

На ЕКГ характерними ознаками вади є гіпертрофія правого передсердя (високий зубець *P* в II і III відведеннях та aVF) з нерізко вираженою гіпертрофією ПШ, можлива наявність неспецифічних змін кінцевої частини шлуночкового комплексу (сплощення, інверсія зубця *T*, зниження сегмента *ST*) у грудних відведеннях. Часто відзначається фібриляція передсердь.

При рентгенологічному дослідженні визначають збільшення розмірів правого передсердя.

При ехоКГ-дослідженні визначається типова картина стенозу отвору з наявністю градієнта діастолічного тиску між ПШ і правим передсердям. Не існує градацій тяжкості вади. Величина середнього градієнта тиску >5 мм рт. ст. вважається клінічно значимою, при площі отвору <2,0 см^2 діагностують тяжку ступінь трикуспідального стенозу. Можна визначити морфологію клапана і підклапанного апарату, а також ступінь супутньої трикуспідальної регургітації. Стулки часто потовщені зі зниженою мобільністю внаслідок запального процесу вздовж комісур.

При катетеризації правих відділів серця серцевий викид знижений, тиск у ПШ і ЛА нормальний або знижений. Основною гемодинамічною ознакою вади є градієнт діастолічного тиску між ПШ і правим передсердям.

Лікування

Специфічних консервативних методів терапії немає. СН, що розвивається, лікують, використовуючи загальноприйняті методи. Лікування спрямоване на зменшення застою у великому колі кровообігу, збільшення наповнення ПШ. Ефективність діуретиків обмежена.

Необхідне проведення профілактики виникнення інфекційного ендокардиту.

Хірургічне лікування проводять в умовах штучного кровообігу, використовуючи пластику та протезування клапана. Протезування тристулкового клапана проводять тільки при грубих змінах стулок і підклапанних структур, що зумовлює тяжкий стеноз. Перевагу віддають біологічним протезам порівняно з механічними у зв'язку з високим ризиком розвитку тромбозу.

Прогноз

Період компенсації вади зазвичай нетривалий. Рано приєднується фібриляція передсердь, що ще більше порушує гемодинаміку. Трикуспідальний стеноз відносять до набутих вад серця, що мають найбільш несприятливий перебіг.

ТРИКУСПІДАЛЬНА НЕДОСТАТНІСТЬ

Етіологія

Причиною вади може бути будь-яке ушкодження клапанного апарату, включаючи патологію кільця, стулок, хорд і папілярних м'язів. Найчастіше недостатність тристулкового клапана зумовлена правошлуночковою недостатністю внаслідок

легеневої гіпертензії, яка в свою чергу зумовлена лівошлуночковою недостатністю. Причинами також можуть бути ревматизм, карциноїд, інфекційний ендокардит, міксоматоз, травми.

Патологічна анатомія

Для органічної недостатності тристулкового клапана характерне значне розширення фіброзного кільця за рахунок ділянки передньої і задньої стулок і відповідних комісур. Частина фіброзного кільця, що відповідає основі перегородкової стулки, не розширюється і являє собою єдине ціле з перегородковою частиною міжшлуночкової перегородки. Відносна недостатність характеризується відсутністю фіброзних змін, визначається лише потовщення країв стулок, викликане постійним впливом хвилі регургітації.

Патологічна фізіологія

Регургітація крові з ПШ у праве передсердя відносно швидко веде до дилатації правого передсердя без істотної його гіпертрофії. Компенсація вади здійснюється подібно до мітральної недостатності, проте компенсаторні можливості правого передсердя менші, тому рано формується венозна гіпертензія і венозний застій з депонуванням крові в печінці та інших органах черевної порожнини.

Недостатність тристулкового клапана з більшим обсягом регургітації створює в систолу хвилю зворотного потоку, що призводить до систолічної пульсації яремних вен і печінки. Середній тиск у порожнині правого передсердя підвищений в 2–3 рази і більше. Як і при недостатності мітрального клапана, внаслідок більшої піддатливості до розтягнення серцевого м'яза, ніж фіброзного кільця, можлива поява відносного стенозу з невеликим градієнтом діастолічного тиску між правим передсердям і ПШ, що проявляється слабким діастолічним шумом.

Клінічна картина

Типові скарги на задишку, слабкість, серцебиття, тяжкість у правому підребер'ї. Якщо вада формується у хворого, у якого попередньо були ознаки мітрального стенозу, застійні явища в малому колі кровообігу зменшуються, задишка слабшає, хворий легше переносить горизонтальне положення.

При огляді визначають систолічну пульсацію шийних вен, зумовлену зворотнім током крові з ПШ, набрякання шийних вен у положенні лежачи, виражену пульсацію в ділянці епігастрію та печінки.

Аускультативно визначається систолічний шум середньої інтенсивності, інтенсивність якого зростає до II тону, шум вислуховується біля основи мечоподібного відростка, зліва біля нижнього краю грудини і підсилюється під час вдиху (симптом Ріверо — Корвалло).

Діагностика

На ЕКГ визначаються ознаки гіпертрофії ПШ у вигляді збільшеної амплітуди зубців комплексу *QRS* у відповідних відведеннях у поєднанні зі зміненою кінцевою частиною шлуночкового комплексу (сплощення, інверсія зубця *T*, зниження сегмента *ST*) у тих же відведеннях, збільшення зубця *P* у відведеннях II, III і aVF. Може виявлятися фібриляція передсердь.

Рентгенологічно визначається розширення верхньої порожнистої вени, збільшення переважно правих відділів серця, закруглення їх контурів у всіх проекціях, збільшення правого передсердя і ПШ у другій косій проекції.

ЕхоКГ-дослідження виявляє структурні зміни клапана, наявність вегетацій, дозволяє оцінити збільшення розмірів і функцію ПШ, незважаючи на певні обмеження. Допплєрографія дозволяє напівкількісно оцінити тяжкість регургітації, виміряти максимальний систолічний тиск у ПШ шляхом вимірювання максимальної швидкості потоку регургітації на тристулковому клапані.

Розроблені ехокардіографічні критерії тяжкої трикуспідальної недостатності. До специфічних ознак відносять наступні:

- розмір vena contracta >0,7 см;
- широка конвергенція потоку (радіус конвергенції ⩾0,9 см для центрального потоку);
- систолічний зворотний потік у печінкових венах.

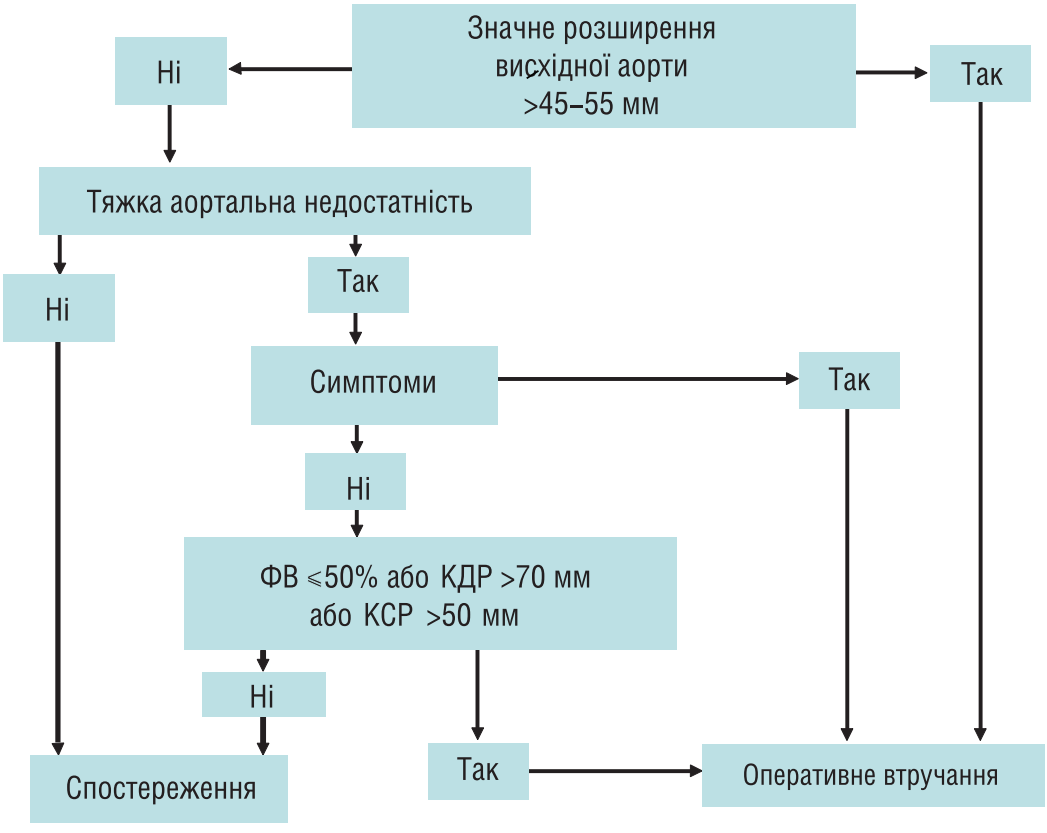
Додаткові ознаки тяжкої трикуспідальної недостатності наступні:

- інтенсивний трикутний потік трикуспідальної регургітації у режимі постійнохвильового допплєра (рис. 4.13);
- дилатація порожнистої вени та варіабельність її діаметра у фазу вдиху <50%;
- переважання піка Е транстрикуспідального потоку;
- дилатація правого передсердя і ПШ.

При катетеризації серця і визначенні кривих тиску в правому передсерді можна отримати інформацію про наявність і вираженість трикуспідальної недостатності.

Проведення МРТ показане для отримання додаткової інформації про розміри і функцію ПШ.

Перебіг органічної трикуспідальної недостатності, як правило, швидко прогресуючий, рефрактерний до терапії. Найбільш тяжкий перебіг має



КДР — кінцево-діастолічний розмір.
КСР — кінцево-систолічний розмір.

Схема 4.4. *Лікування аортальної недостатності*

органічна трикуспідальна недостатність, що приєднується до сформованої мітральної вади, оскільки швидко наростають порушення кровообігу. Ускладненнями вади часто бувають фібриляція передсердь, тромбування порожнини правого передсердя із розвитком ТЕЛА, іноді шлунково-кишкові кровотечі.

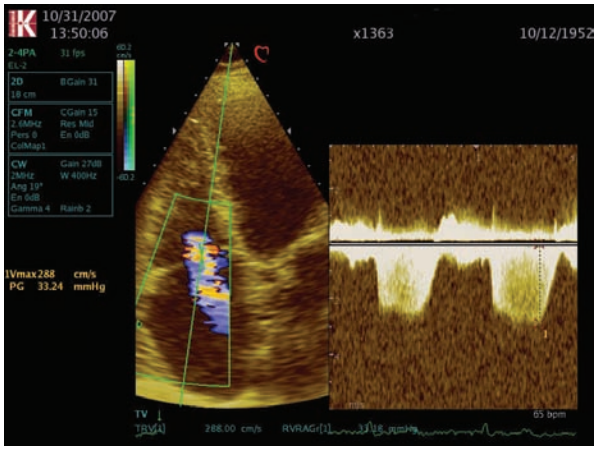


Рис. 4.13. *Недостатність тристулкового клапана. Режим постійнохвильового допплєра, апікальна чотирикамерна позиція*

Лікування

Специфічних консервативних методів лікування немає, пацієнтів із СН, що розвивається, лікують за загальноприйнятими методами. Діуретики зменшують симптоми застою. За показаннями призначають периферичні вазодилататори, блокатори β-адренорецепторів, антикоагулянти. Лікування спрямоване на зменшення застою у великому колі кровообігу, зменшення об'єму викиду з ПШ, корекцію метаболізму міокарда і гомеостазу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бешляга В.М., Кнышов Г.В., Зиньковский М.Ф. и др. (2000) Оценка степени нарушения гемодинамики и определение показаний к оперативному лечению больных с дискретным субаортальным стенозом, установленным по данным эхокардиографии. Укр. кардіол. журн., 3: 61–65.
2. Дзяк Г.В., Писаревська О.В. (1998) Діагностична цінність деяких імунологічних показників у хворих, оперованих з приводу набутих вад серця. Укр. кардіол. журн., 7–8: 53–56.
3. Кнышов Г.В., Бендет Я.А. (1997) Приобретенные пороки сердца. Институт сердечно-сосудистой хирургии, Киев, 280 с.
4. Коваленко В.М., Лутай М.І., Сіренко Ю.М. (ред.) (2007) Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування кардіологічних хворих. Київ, 121 с.
5. Коваленко В.Н. (2001) Сердечная недостаточность и ремоделирование левого желудочка у больных ревматическими пороками сердца. Серцево-

судинна хірургія. Щорічник наукових праць Асоціації серцево-судинних хірургів України. Вип. 9, с. 168–171.
6. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г. (2001) Некоронарогенные болезни сердца. Практич. руководство. Морион, Киев, 480 с.
7. Коваленко В.Н. (ред.) (2008) Руководство по кардиологии. Морион, Киев, 1424 с.
8. Наказ № 436 Міністерства охорони здоров'я України від 03.07.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія» (2006) Укр. кардіол. журн., 6: 89–115.
9. Шиллер Н., Осипов М.А. (2005) Клиническая эхокардиография. 2-е изд. Практика, Москва, 344 с.
10. Alpert J.S., Dalen J.E., Rahimtoola S.H. (2000) Valvular Heart Disease. 3rd ed. Williams&Wilkins, Lippincott, USA. 478 p.
11. Babu, A.N., Kymes, S.M., Carpenter F.S.M. (2003) Eponyms and the Diagnosis of Aortic Regurgitation: What Says the Evidence? Ann. Intern. Med., 138: 736–742.
12. Bermejo J., Odreman R., Feijoo J. et al. (2003) Clinical efficacy of Doppler-echocardiographic indices of aortic valve stenosis: a comparative test-based analysis of outcome. J. Am. Coll. Cardiol., 41: 142–151.
13. Carabello B.A. (2005) Modern management of mitral stenosis. Circulation., 112: 432–437.
14. Cowell S.J., Newby D.E., Prescott R.J. et al. (2005) A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. N. Engl. J. Med.,. 352: 2389–2397.
15. Das P., Rimington H., Chambers J. (2005) Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. Eur. Heart J., 26: 1309–1313.
16. Enriquez-Sarano M., Avierinos J.F., Messika-Zeitoun D. et al. (2005) Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. N. Engl. J. Med., 352: 875–883.
17. Evangelista A., Tornos P., Sambola A. et al. (2005) Long-term vasodilator therapy in patients with severe aortic regurgitation. N. Engl. J. Med., 353: 1342–1349.
18. Fann J.I., Ingels N.B.Jr, Miller D.C. (2003) Pathophysiology of Mitral Valve Disease. Card. Surg. Adult., 2: 901–931.
19. Gaasch, W.H., Meyer T.E. (2008) Left Ventricular Response to Mitral Regurgitation: Implications for management. Circuiation, 118: 2298–2303.
20. Galderisi M., Mondillo S. Echocardiography in clinical practoce (2007) One Way S.r.l., 120 p.
21. Garcia D., Pibarot P., Landry C. et al. (2004) Estimation of aortic valve effective orifice area by Doppler echocardiography: effects of valve inflow shape and flow rate. J. Am. Soc. Echocardiogr., 17: 756–765.
22. Glockner J.F., Johnston D.L, McGee K.P. (2003) Evaluation of Cardiac Valvular Disease with MR Imaging: Qualitative and Quantitative Techniques. Radiographics, 23: 5–9.
23. Lung B., Gohlke-Barwolf C., Tornos P. et al. (2002) Recommendations on the management of the asymptomatic patient with valvular heart disease. Eur. Heart J., 23: 1253–1266.
24. Lung B., Baron G., Butchart E.G. et al. (2003) A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro heart Survey on Valvular Heart Disease. Eur. Heart J., 24: 1231–1240.
25. Marui A., Saji Y., Nishina T. et al. (2008) Impact of left atrial volume reduction concomitant with atrial fibrillation surgery on left atrial geometry and mechanical function. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 135(6): 1304–1305.
26. Matsumura Y., Gillinov A.M., Toyono M. et al. (2008) Usefulness of left ventricular shape to predict the early recovery of left ventricular function after isolated aortic valve replacement for aortic valve stenosis. Am. J. Cardiol., 102(11): 1530–1534.
27. Messika-Zeitoun D., Yiu S.F., Cormier B. et al. (2003) Sequential assessment of mitral valve area during diastole using color M-mode flow convergence analysis: new insights into mitral stenosis physiology. Eur. Heart J., 24: 1244–1253.
28. Monin J.L., Dehant P., Roiron C. et al. (2005) Functional assessment of mitral regurgitation by transthoracic echocardiography using standardized imaging planes diagnostic accuracy and outcome implications. J. Amer. Coll. Cardiol., 46: 302–309.
29. Monmeneu Menadas J.V., Marin Ortuno F., Reyes Gomis F. et al. (2002) Beta-blockade and exercise capacity in patients with mitral stenosis in sinus rhythm. J. Heart Valve. Dis., 11: 199–203.
30. Osswald B.R., Gegouskov V., Badowski-Zyla D. et al. (2009) Overestimation of aortic valve replacement risk by EuroSCORE: implications for percutaneous valve replacement. Eur. Heart J., 30(1): 74–80.
31. Otto C.M. (2004) Aortic stenosis: even mild disease is significant. Eur. Heart J., 25: 185–187.
32. Pedersen T.R. (2008) Intensive lipid-lowering therapy for patients with aortic stenosis. Am. J. Cardiol., 102(11): 1571–1576.
33. Rosenhek R., Klaar U., Schemper M. et al. (2004) Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography. Eur. Heart J., 25: 199–205.
34. Tarasoutchi F., Grinberg M., Spina G.S. et al. (2003) Ten-year clinical laboratory follow-up after application of a symptom-based therapeutic strategy to patients with severe chronic aortic regurgitation of predominant rheumatic etiology. J. Am. Coll. Cardiol., 41: 1316–1324.
35. Topol E.J. (Ed.) (2007) Textbook of cardiovascular medicine. 3th ed. Williams&Wilkins, Lippincott, 1628 p.
36. Vahanian A., Baumgartner H., Bax J. et al. (2007) Guidelines on the management of valvular heart disease. The task force on the management of valvular heart disease of European society of cardiology. Eur. Heart J., 28: 230–268.
37. Zamorano J., Cordeiro P., Sugeng L. et al. (2004) Real-time three-dimensional echocardiography for rheumatic mitral valve stenosis evaluation: an accurate and novel approach. J. Amer. Coll. Cardiol., 43: 2091–2096.
38. Zoghbi W.A., Enriques-Sarano M., Foster E. et al. (2003) American Society of Echocardiography: recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. Eur. J. Echocardiography, 4: 237–261.

ГЛАВА 5 ■ ПЕРИКАРДИТ

В.М. Коваленко, О.Г. Несукай

Визначення
Епідеміологія
Етіологія
Класифікація
Патологічна анатомія
Патологічна фізіологія
Клінічна картина і діагностика
Конструктивний перикардит
Лікування і профілактика
ЛІТЕРАТУРА.....935

Визначення

Перикардит — запалення вісцерального і парієтального листків перикарда інфекційного або неінфекційного генезу, що проявляється фіброзними змінами і/або накопиченням рідини в порожнині перикарда.

Епідеміологія

У клініці перикардит діагностується не часто — у 0,1% випадків, його частота за даними аутопсії становить 3–6%. Чоловіки хворіють в 1,5 раза частіше, ніж жінки.

Етіологія

Перикардит найчастіше є проявом або ускладненням загального інфекційного захворювання, пневмонії, ІХС, некоронарогенних хвороб серця, системних захворювань сполучної тканини, алергічної реакції, пухлинного або аутоімунного процесу.

Етіологічними факторами гострого перикардиту можуть бути:

- інфекції;
- віруси (30–50%): Коксакі, ECHO, Епштейна — Барр, епідемічного паротиту, вітряної віспи, краснухи, імунодефіциту людини, цитомегаловірус, парвовірус B19;
- бактерії (5–10%): пневмокок, стафілокок, менінгокок, трепонема, боррелія, хламідія, мікобактерії туберкульозу;
- гриби: кандида, гістоплазма;
- паразити: амеба, ехінокок;
- гострий ІМ (епістенокардичний перикардит) (5–20%);
- міокардит (30%);
- метаболічні порушення: уремія, ниркова недостатність, мікседема (30%), холестериновий перикардит;
- новоутворення;
- травми: при прямому або непрямому ушкодженні перикарда;
- системні аутоімунні захворювання: гостра ревматична лихоманка (20–50%); колагенози: ревматоїдний артрит (30%), склеродермія (>50%), системний червоний вовчак (30%);
- аутоімунні процеси (ушкодження): постінфарктний синдром Дресслера (1–5%), постперикардіотомний синдром (через 10–14 діб після операції) (<20%), перфорація катетером;
- ідіопатичний (вірусна етіологія не встановлена) (3–50%).

Класифікація

На сьогодні в Україні прийнята класифікація перикардиту, затверджена на VI Конгресі кардіологів України (Київ, 2000):

I. *Етіологічна характеристика*:

- перикардит при бактеріальних інфекціях I32.0
- перикардит при інфекційних і паразитарних хворобах I32.1
- перикардит при інших хворобах I32.8
- перикардит неуточнений I31.9

II. *Патогенетичні і морфологічні варіанти:*

- хронічний адгезивний I31.0
- хронічний констриктивний I31.0, у тому числі кальциноз перикарда
- гемоперикард I31.2
- перикардіальний випіт (незапальний) — гідроперикард (I31.3), у тому числі хілоперикард

III. *Характер перебігу: гострий (*I30*), хронічний, прогресуючий*

IV. *Оцінка ступеня вираженості перикардіального випоту за даними ультразвукових та інших методів дослідження (незначна, помірна, виражена)*

V. *СН (0–III стадія, I–IV ФК).*

Гострий перикардит триває <6 тиж, хронічний >6 тиж.

Патологічна анатомія

Виникнення перикардиту супроводжується посиленням ексудації рідких і дрібнодисперсних

компонентів крові в порожнину перикарда. Вільно рухаючись у порожнині, ексудат інтенсивно резорбується не ураженими запальним процесом ділянками перикарда. Внаслідок зміни проникності судинної стінки, пропотівання грубодисперсних білків плазми крові, зокрема фібриногену, і випадіння його в осад у вигляді нашарувань фібрину, утворюється запальний інфільтрат і формується фібринозний (сухий) перикардит, який може бути обмеженим або розповсюдженим.

Нагромадження в порожнині значної кількості рідкого ексудату свідчить про порушення ефективного всмоктування і про поширення запального процесу на значну площу перикарда. В залежності від характеру ексудату розрізняють серозний, фібринозний, геморагічний, гнійний та гнильний перикардит. За характером незапального випоту розрізняють гідроперикард, гемоперикард, хілоперикард і холестериновий перикардит. Результатом гострого ексудативного перикардиту може бути часткова або повна організація випоту з утворенням перикардіальних зрощень. Локальний перикардит до накопичення в порожнині перикарда рідкого випоту не призводить.

При перикардиті, що здавлює (констриктивному перикардиті), фіброзне рубцювання і адгезія обох листків перикарда призводять до облітерації порожнини перикарда, в результаті чого утворюється тверда оболонка навколо серця; при тривалому перебігу процесу формується виражена кальцинація перикарда, в окремих випадках утворюється суцільне кільце навколо серця («панцирне» серце). На пізніх стадіях перебігу констриктивного перикардиту відбувається глибоке ураження міокарда шлуночків, локальні зміни поєднуються з міокардіофіброзом. М'язові волокна стають більш тонкими, відбувається їх жирове переродження і атрофія у зв'язку зі зниженням робочого навантаження на шлуночки. Маса серця (без капсули, що здавлює) у хворих, померлих від констриктивного перикардиту, не перевищує 300 г.

Патологічна фізіологія

Гострий фібринозний (сухий) перикардит не супроводжується порушенням гемодинаміки, оскільки повільне збільшення кількості рідини викликає поступове розтягнення зовнішнього листка перикарда. При швидкій ексудації реалізується «опорна» функція перикарда, що обмежує діастолічне розширення камер серця. Тканина перикарда еластична при невеликому розтягненні (діастола шлуночків), але швидко втрачає еластичні властивості при більшому ступені розтягнення.

Порушення кровообігу (зниження АТ, венозний застій) виникають, якщо тиск всередині перикардіальної порожнини досягає 50–60 мм вод. ст. При цьому венозний тиск підвищується, перевищуючи на 20–30 мм вод. ст. внутрішньоперикардіальний і цим забезпечує у нових умовах діастолічне наповнення камер серця. Якщо об'єм ексудату досягає критичного рівня, що викликає значне здавлення серця, виникає тампонада серця, розвиток якої залежить від швидкості накопичення ексудату (при швидкому накопиченні 200 мл випоту).

При злипливому (адгезивному, спайковому) перикардиті розрізняють два механізми здавлення серця — первинний і вторинний. При первинному відбувається справжня ретракція рубцьової капсули, порушення гемодинаміки настають швидко, частіше через кілька тижнів після початку захворювання. При вторинному здавленні істотного зменшення об'єму перикардіального мішка не відзначають, але він втрачає свою еластичність, граничний розмір серця жорстко обмежений, порушення гемодинаміки розвиваються протягом декількох років.

Клінічна картина і діагностика

Гострий сухий перикардит

Проявляється тріадою клінічних симптомів — болем у грудній клітці, шумом тертя перикарда та змінами на ЕКГ.

Біль у ділянці серця виникає раптово, має різну інтенсивність, постійний характер, не купірується прийомом нітрогліцерину, посилюється під час кашлю, чхання, ковтання, дихання, триває кілька годин, тимчасово зменшується під дією анальгетиків. Біль локалізується, як правило, в центрі грудної клітки з іррадіацією в спину, а також у ділянку верхівки серця, можливе поширення болю в шию, спину, ліве плече. Інтенсивність болю залежить від дихання, руху, зміни положення тіла, зменшується у положенні сидячи з нахиленим вперед тулубом, а також у колінно-ліктьовому положенні.

Частими скаргами є напади серцебиття, сухий кашель, задишка, загальна слабкість, озноб. У результаті подразнення діафрагмального нерва можуть з'являтися гикавка і блювання. У деяких випадках хворі скаржаться на підвищену пітливість, субфебрильну температуру тіла, зниження АТ.

Патогномонічним симптомом є шум тертя перикарда, що носить непостійний характер, може

зникати протягом декількох годин і з'являтися наступного дня; частіше шум поступово поширюється і посилюється. За характером шум такий, що шкребе (нагадує хрускіт снігу), мінливий, прослуховується в систолу і/або діастолу, краще вислуховується в зоні абсолютної тупості серця, як правило, нікуди не проводиться, іноді може виявлятися тільки при значному натисненні стетоскопом на стінку грудної клітки. Звичайно шум тертя перикарда має три фази: систолічний і ранній діастолічний компоненти у більш пізній фазі діастоли супроводжуються третім компонентом, пов'язаним із передсердним скороченням. Шум трифазний у 50%, двофазний — у 33% і монофазний — у 10% хворих.

ЕКГ-зміни визначають при гострій формі перикардиту, особливо інфекційної етіології, коли превалює супутнє запалення поверхневого шару міокарда. Запалення субепікардіального шару міокарда пов'язують із механізмом, що призводить до змін сегмента *ST* і зубця *T*, тоді як запалення у передсерді призводить до змін сегмента *PR*, які можуть передувати змінам сегмента *ST*. Виділяють 4 фази змін ЕКГ: 1-ша стадія — елевація сегмента *ST* у стандартних і грудних відведеннях з переходом у високий позитивний зубець *T* — 90%; 2-га — сегмент *ST* знижується до ізолінії і ЕКГ-крива не має відхилень від норми, 3-тя — зубець *T* поступово сплощується і через 10–15 днів стає двофазним або негативним у тих відведеннях, у яких відбувалася динаміка сегмента *ST,* 4-та — ЕКГ нормалізується. У більшості пацієнтів зберігається синусовий ритм.

При рентгенологічному дослідженні збільшення серця не відзначають.

При ехоКГ-дослідженні можна визначити потовщення листків перикарда, наявність незначного випоту.

Радіонуклідне сканування з індієм-111 і галієм-67 дозволяє встановити діагноз перикардиту, виявити ділянки перикарда з вираженим запальним процесом.

Обсяг лабораторного обстеження визначається основним захворюванням, відзначається помірне підвищення ШОЕ, рівня ЛДГ і СРБ у сироватці крові, помірний лейкоцитоз і зсув лейкоцитарної формули вліво. Можуть визначатися маркери ушкодження міокарда: підвищення рівня тропоніну I і T, МВ-фракції КФК. Рівень тропоніну I у сироватці крові підвищується у хворих із елевацією сегмента *ST* і гострим перикардитом, відображаючи ступінь ушкодження епікарда і міокарда, але при цьому не є негативним прогностичним маркером.

Про супутній періміокардит свідчать загальна або локальна дисфункція міокарда, підвищення в крові рівня тропонінів I і T, МВ-фракції КФК, міоглобіну і ФНП-α.

Специфічні діагностичні тести повинні включати шкірні туберкулінові проби, визначення ревматоїдного фактора і титру антинуклеарних антитіл, дослідження на віруси, при необхідності — отримання гемокультури.

Перебіг гострого перикардиту доброякісний. Прогноз у більшості пацієнтів сприятливий. Повне одужання відбувається навіть без лікування, проте можливі рецидиви, зумовлені аутоімунним механізмом, і прогресування захворювання у подальшому з розвитком ексудативного перикардиту.

Ексудативний перикардит

Найбільш часто є наслідком інфекційного, а в ряді випадків — алергічного запалення, зазвичай ускладнює перебіг ревматизму, туберкульозу, стафілококової і стрептококової інфекції. Слід враховувати, що крім ексудату, рідина в порожнині перикарда може являти собою трансудат (гідроперикард), гній (піоперикард), кров (гемоперикард).

Клінічна картина гострого ексудативного перикардиту залежить від об'єму ексудату в порожнині перикарду і тяжкості інфекційного процесу, частіше безсимптомна, проте можуть визначатися наступні клінічні симптоми:

- синусова тахікардія;
- субфебрильна лихоманка;
- виражена постійна задишка;
- вимушене положення хворого — сидячи з нахилом тулуба вперед, нерідко хворий стає на коліна й притискається обличчям до подушки;
- при стисненні ексудатом нижньої порожнистої вени збільшується і стає болючою печінка, швидко наростають явища асциту, з'являються набряки на ногах;
- вибухання грудної клітки в ділянці проекції серця;
- послаблення або зникнення верхівкового поштовху;
- зниження АТ.

При фізикальному обстеженні визначається розширення площі серцевої тупості в усі сторони, а також збільшення ширини судинного пучка в другому міжребер'ї, конфігурація серця нагадує дах з трубою. Границі абсолютної серцевої тупості стають розширеними і їх межі співпадають з границями відносної тупості. У положенні на спині ділянка серцевої тупості заокруглюється, у вертикальному положенні нагадує неправиль-

ний трикутник у зв'язку з переміщенням рідини під дією сили ваги донизу.

Аускультативно визначається глухість тонів серця, іноді ритм галопу, мають місце часті порушення ритму серця.

При перкусії легень у нижніх відділах зліва можливе притуплення перкуторного тону, при аускультації з'являються бронхофонія, бронхіальний відтінок дихання у зв'язку із здавленням легеневої тканини збільшеним перикардом; притуплення перкуторного звуку зменшується при нахилі тіла вперед.

За даними лабораторних досліджень виявляють прискорення ШОЕ і збільшення кількості лейкоцитів, зсув лейкоцитарної формули вліво, підвищення рівня альфа-глобулінів, фібриногену, гаптоглобіну в сироватці крові.

При рентгенологічному дослідженні виявляють наступні зміни:

1) кардіомегалія при накопиченні в порожнині перикарда 200–300 мл рідини;

2) перехід гострого печінково-серцевого кута в тупий, зникнення талії серця;

4) різке зниження амплітуди пульсації контурів серця аж до повного її зникнення при збереженні пульсації великих судин.

На ЕКГ виявляють зменшення вольтажу комплексу *QRS* і зубця *T*.

ЕхоКГ-обстеження є методом вибору, що дозволяє визначити кількість (навіть невелику — 50–100 мл) і характер випоту, включаючи наявність фібрину, повітря, пухлини, відкладення солей кальцію. За об'ємом випіт може бути незначним (<10 мм еховільного простору в систолу і діастолу), помірним (⩾10 мм), значним (⩾20 мм) і дуже значним (компресія серця).

При ехоКГ також можуть бути виявлені:

• ехонегативний простір між стінками ЛШ і зміщеним назад парієтальним листком перикарда; при великій кількості випоту ширина цього простору досягає 20 мм і більше (рис. 5.1*а, б)*;

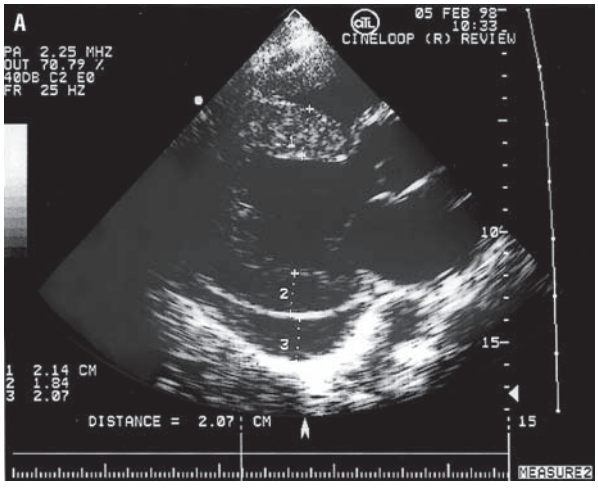
• гіперкінезія всього контуру серця та міжшлуночкової перегородки;

• порушення руху передсердно-шлуночкових клапанів;

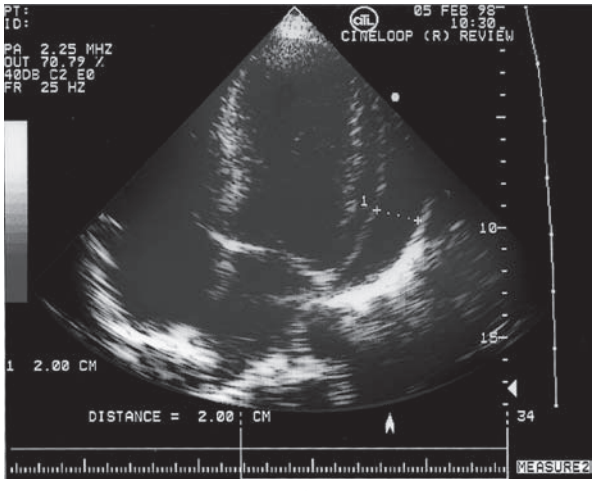
• феномен «плаваючого», або «того, що хитається» серця при двомірній ехоКГ.

Методи КТ і МРТ можуть застосовуватися для оцінки розміру і поширеності випоту, які дещо більші порівняно з тими, що визначаються при ехоКГ (рис. 5.2).

Перикардіоцентез проводять при підозрі на наявність гною в порожнині, туберкульозний або пухлинний генез ураження перикарда. Ре-



а



б

Рис. 5.1. *Ексудативний перикардит. В-режим: а) парастернальна позиція, довга вісь; б) апікальна чотирикамерна позиція*

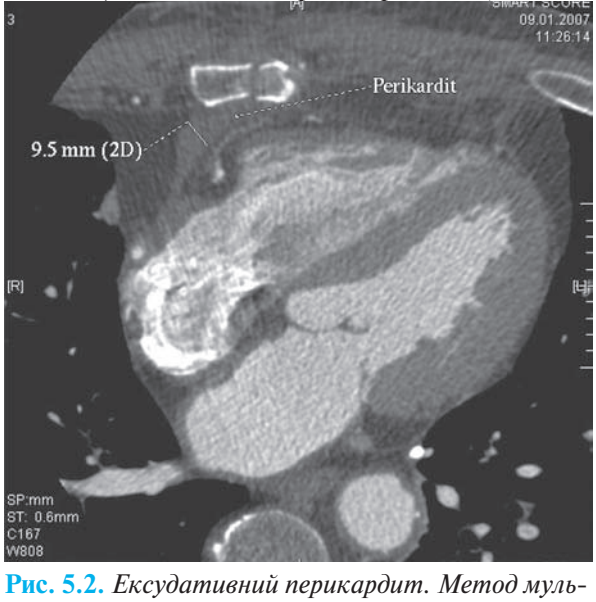


Рис. 5.2. *Ексудативний перикардит. Метод мультиспіральної КТ, апікальний зріз*

зультатом ексудативного перикардиту може бути розсмоктування або організація випоту з утворенням перикардіальних спайок, зрощень, частковою або повною облітерацією серцевої сорочки. При хронічному ексудативному перикардиті найбільш ефективним є субтотальна перикардектомія, більшість хворих, що були прооперовані, видужують.

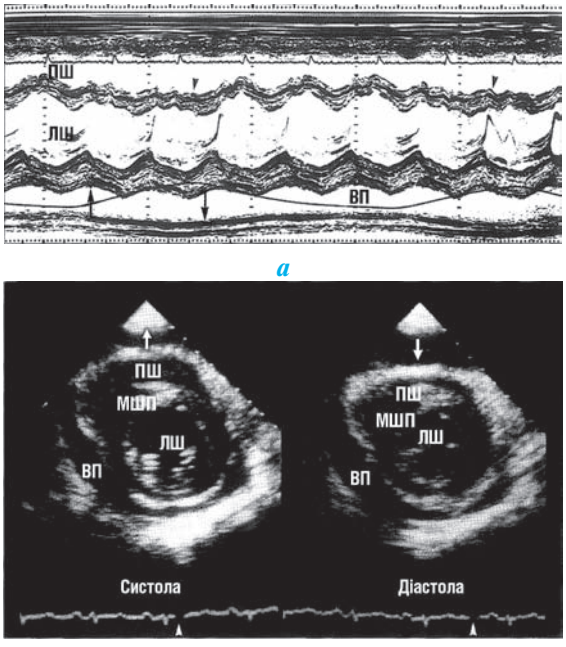
Тампонада серця

Виникає внаслідок накопичення випоту в перикардіальному просторі і підвищення тиску в порожнині перикарда, що призводить до здавлення серця і порушення кровообігу внаслідок зменшення серцевого викиду і системного венозного застою. Тампонада розвивається протягом декількох хвилин при розриві, травмі серця, проте частіше розвивається поступово. При швидкому накопиченні випоту в порожнині перикарда тампонада може виникнути при об'ємі випоту до 200–250 мл, при повільному накопиченні >1000 мл. Об'єм рідини, що призводить до розвитку тампонади, перебуває в прямій залежності від товщини міокарда та у зворотній залежності від товщини парієтального листка перикарда.

Клінічні ознаки тампонади варіюють від задишки і периферичних набряків до циркуляторного колапсу. Ранніми проявами тампонади є тахікардія, різко виражена задишка, набряки, підвищення венозного тиску з набряканням яремних вен, розширення меж абсолютної і відносної тупості серця. Можливе зниження АТ аж до розвитку колапса. При підгострому розвитку тампонади виявляють ознаки правошлуночкової недостатності з гепатомегалією, асцитом і плевральним випотом. Аускультативно визначається глухість тонів серця. Найважливішою ознакою тампонади серця є парадоксальний пульс — значне (>10 мм рт. ст.) зниження САТ під час фази вдиху.

ЕхоКГ дозволяє встановити точний діагноз шляхом виявлення перикардіального випоту і його локалізації. Якщо обсяг перикардіального випоту при ехоКГ-дослідженні становить 15–35 мл, листки перикарда при дослідженні визначаються окремо від епікарда.

Найбільш істотною ознакою тампонади серця при ехоКГ-дослідженні є зменшення діастолічного розміру ЛШ у фазу вдиху (рис. 5.3*а, б)*, а також виражені зміни швидкості потоку через мітральний і трикуспідальний клапани або зміни викиду ЛШ під час дихання, що виявляються при імпульсно-хвильовій допплєрографії.



а

б

Рис. 5.3. *Тампонада серця: а) М-режим (ВП — випіт у перикард). Стрілка вгору позначає початок вдиху, стрілка вниз — початок видиху; б) В-режим, парастернальна позиція, коротка вісь*

За допомогою допплєрівського дослідження можна кількісно визначити кровотік через мітральний і тристулковий клапани, ЛА і вени. Дихальні коливання амплітуди трансмітрального піка Е >25% і транстрикуспідального піка Е >40% дають підставу запідозрити наявність тампонади серця.

Катетеризація порожнин серця історично була діагностичним стандартом при тампонаді серця і залишається важливим діагностичним методом, особливо у випадках недостатньої інформативності неінвазивних методів дослідження. Катетеризацію правих відділів серця часто проводять одночасно з перикардіоцентезом для моніторування видалення випоту.

Констриктивний перикардит

Це найбільш тяжке захворювання перикарда, розвивається найчастіше в результаті туберкульозного, ревматичного або гнійного запалення перикарда. При цьому після перенесеного гострого фібринозного або серозно-фібринозного перикардиту виникає облітерація порожнини перикарда з утворенням грануляційної тканини, яка утворює щільний рубець, іноді з відкладенням солей кальцію, що порушує наповнення шлуночків. До констриктивного (стискаючого) перикардиту відносять випадки:

• циркулярного стиснення міокарда потовщеним склерозованим і непідатливим перикардом;

• хронічного значного випоту в порожнину перикарда, що стискає міокард;

• стиснення рубцями або кальцинованими ділянками певних відділів серця, його коронарних і магістральних судин із порушенням гемодинаміки.

Констриктивний перикардит тяжко діагностувати. Клінічний діагноз залежить від виявлення підвищеного венозного тиску у пацієнта, без будь-яких інших клінічних проявів хвороби серця. При значній констрикції виявляють ознаки застійної СН, включаючи набряки, асцит, анасарку, явища застою в печінці, спленомегалію, зниження толерантності до фізичних навантажень, кахексію. Часто визначають ознаки вираженого хронічного системного венозного застою, зумовленого малим хвилинним об'ємом серця: набрякання і пульсацію яремних вен, артеріальну гіпотензію з низьким пульсовим тиском. Симптоми прогресують і не піддаються консервативній медикаментозній терапії.

На ЕКГ може визначатися зниження амплітуди комплексу *QRS*, зменшення амплітуди або інверсія зубця *T*, фібриляція передсердь, AV-блокада, порушення внутрішньошлуночкової провідності.

При рентгенологічному дослідженні можна виявити зменшення серцевої пульсації («тихе» серце), кальцинацію перикарда («панцирне» серце), плевральний випіт.

При ехоКГ-дослідженні виявляється потовщення перикарда і його кальцинація, прекардіальні зрощення, а також непрямі ознаки констрикції: збільшення лівого і правого передсердь при незміненій конфігурації шлуночків і систолічній функції, ранній парадоксальний рух міжшлуночкової перегородки — вбік ЛШ під час вдиху і вбік ПШ під час видиху внаслідок змін розміру шлуночка під час дихання, сплощення задньої стінки ЛШ унаслідок обмеженого діастолічного наповнення (рис. 5.4).

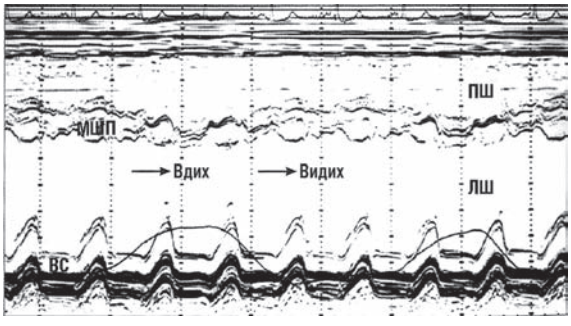


Рис. 5.4. *Констриктивний перикардит. М-режим*

При допплєрівській ехоКГ визначається обмеження наповнення ЛШ і ПШ, при оцінці трансклапанних AV-потоків розходження рівня наповнення в фазу вдиху і видиху перевищують 25%.

КТ грудної клітки і/або МРТ більш вірогідно допомагають встановити діагноз при виявленні перикардіального ущільнення: визначають потовщення і кальцинацію перикарда, звуження AV-борозен, застій у порожнистих венах, збільшення передсердь.

Із метою підтвердження діагнозу проводять перикардіоцентез і катетеризацію серця. При катетеризації серця виявляють характерні зміни: підвищення ЦВТ, ПШ і ЛШ нерозширені і нормально скорочуються, в них визначається майже повне вирівнювання кінцево-діастолічного тиску.

При ангіографії визначають зменшення розмірів ПШ і ЛШ, збільшення розмірів правого і лівого передсердь.

Лікування і профілактика

Відповідно до протоколу надання медичної допомоги хворим із гострим перикардитом, хронічним констриктивним перикардитом (наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р.) у перелік медичних послуг обов'язкового асортименту входить етіопатогенетичне лікування основного захворювання: застосування антибіотиків, НПЗП, ГКС, проведення перикардіоцентезу при значній кількості випоту та оперативного лікування при констриктивному перикардиті.

Хворих із гострим перикардитом слід госпіталізувати для визначення етіології, динамічної оцінки ефективності лікування та виключення тампонади серця.

Зниження частоти розвитку перикардиту при пневмонії та інших інфекційних захворюваннях досягнуто завдяки широкому застосуванню антибіотиків, що має вирішальне значення в профілактиці окремих видів перикардиту. Специфічний перикардит при різних інфекційних захворюваннях лікують антибіотиками після визначення чутливості виділених збудників. Якщо етіологія перикардиту не з'ясована, від проведення антибактеріальної терапії слід утриматися з огляду на зростаючу кількість неінфекційних форм, зумовлених сенсибілізацією організму.

При неспецифічному бактеріальному перикардиті застосовують бензилпеніцилін або його напівсинтетичні похідні, іноді у поєднанні з аміноглікозидами (гентаміцин, канаміцин, амікацин, стрептоміцин). При підвищеній чутливості до пеніциліну призначають цефалоспорини.

При інфекційному перикардиті неспецифічну терапію застосовують паралельно з ефективною антибіотикотерапією, оскільки етіотропна протимікробна терапія не має безпосереднього впливу на ексудативний і проліферативний компоненти запального процесу.

Основою терапії гострого перикардиту є застосування НПЗП протягом декількох днів або тижнів до зникнення перикардіального випоту. Хворим похилого віку не слід призначати індометацин, оскільки препарат знижує кровоток у коронарних артеріях. Відповідно до Європейських рекомендацій по лікуванню перикардиту (2004) кращим препаратом є ібупрофен, який сприятливо впливає на коронарний кровоток і має широкий діапазон терапевтичних доз. Початкова доза становить 300–800 мг кожні 6–8 год, таке лікування можна призначати протягом кількох тижнів до резорбції перикардіального випоту. При необхідності призначають гастропротекторні засоби для профілактики НПЗП-асоційованої гастропатії.

Для лікування гострого перикардиту та профілактики його ускладнень можна призначати колхіцин по 0,5 мг 2 рази на добу (як монотерапію, так і додатково до лікування НПЗП).

При алергічних і аутоімунних формах перикардиту неспецифічна протизапальна терапія відіграє провідну роль.

Системне застосування ГКС показано лише при захворюваннях сполучної тканини, аутоімунних процесах або уремії. Висока ефективність відзначається при внутрішньоперикардіальному введенні ГКС із метою запобігання розвитку системних побічних ефектів.

Преднізолон у низьких дозах (10–15 мг) застосовують також при перикардиті аутоімунної етіології у хворих з ІМ або після оперативного втручання на серці. Висока ефективність терапії ГКС хоча і дозволяє припустити аутоімунну природу перикардиту, проте не виключає його інфекційного генеза.

Тампонаду серця помірного ступеня тяжкості у деяких випадках можна лікувати консервативно, призначаючи сечогінні засоби з одночасною терапією основного захворювання. Діуретики зменшують вираженість симптомів застою. При фібриляції передсердь призначають антиаритмічні препарати.

При підвищеному ЦВТ у більшості випадків слід проводити видалення рідини з перикарда. Перикардіальний випіт може бути видалений за допомогою пункції (перикардіоцентез) або інших хірургічних методик (підмечовидна перикардіостомія, торакоскопічна перикардіостомія, торакотомія). Найбільш гострі форми тампонади серця типу гемоперикарда, зумовленого розшаруванням аорти, проникаючої травми серця або розриву стінки серця при гострому ІМ потребують проведення негайного хірургічного втручання.

Перикардіоцентез ефективний при більшості підгострих форм тампонади, наприклад зумовлених ідіопатичним або вірусним гострим перикардитом, ревматизмом, діалізом і новоутворенням. Торакоскопію і торакотомію, як правило, застосовують у пацієнтів із рецидивуючою тампонадою серця, яким спочатку було проведено перикардіоцентез або підмечовидну перикардіостомію, зазвичай при пухлинних процесах.

Показанням для перикардіоцентезу є тампонада серця, наявність ексудату об'ємом >20 мм у діастолу за даним ехоКГ, підозра на туберкульозний або гнійний випіт. Клінічне покращання звичайно наступає після видалення 100–200 мл рідини.

Проведення перикардіоцентезу протипоказано при дисекції аорти, а також у ситуаціях, коли діагноз може бути встановлений іншим методом або випіт невеликого об'єму і розсмоктується в результаті протизапального лікування. Відносні протипоказання включають некориговану коагулопатію, одночасне проведення терапії антикоагулянтами, тромбоцитопенію (<50 000/мм^3), наявність невеликого ізольованого ексудату.

При констриктивному перикардиті консервативне лікування неефективно.

Верифікований діагноз є абсолютним показанням до перикардектомії — видалення обох листків спаяного перикарда.

При вираженій кальцинованій адгезії перикарда хірургічне втручання часто призводить лише до покращання стану і може супроводжуватися тяжким ушкодженням перикарда, ризиком крововиливу в результаті перфорації стінки серця. Альтернативним підходом може служити застосування ексимерного лазера. Після проведення перикардектомії повна нормалізація внутрішньосерцевої гемодинаміки досягається лише у 60% хворих. У ранній післяопераційний період ЦВТ може залишитися підвищеним, проте нормалізується протягом 3 міс після операції. Неадекватна тривалість періоду реконвалесценції після хірургічного видалення перикарда може вказувати на наявність супутньої патології міокарда.

Перелік і обсяг медичних послуг додаткового асортименту (наказ МОЗ України № 436) включає наступні підходи до лікування хворих із перикардитом:

1. Симптоматичне лікування СН.

2. Аміодарон призначають хворим з симптоматичними або тяжкими шлуночковими аритміями, а також при тахісистолічній формі фібриляції передсердь у випадку недостатньої ефективності інших препаратів.

3. Антикоагулянти (непрямі) застосовують у пацієнтів з постійною формою фібриляції передсердь, тромбоемболічними ускладненнями в анамнезі, при наявності тромбів у порожнинах серця. Обов'язковий контроль показника МНО. При неможливості його визначення — визначення протромбінового індексу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Оганов Р.Г., Фомина И.Г. (ред.) (2006) Болезни сердца: руководство для врачей. Литтерра, Москва, 1328 с.
2. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г. (2001) Некоронарогенные болезни сердца. Практ. руководство. Морион, Киев, 480 с.
3. Коваленко В.М., Лутай М.І., Сіренко Ю.М. (ред.) (2007) Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування кардіологічних хворих. Київ, 122 с.
4. Коваленко В.Н. (ред.) (2008) Руководство по кардиологии. Морион, Киев, 1424 с.
5. Наказ № 436 Міністерства охорони здоров'я України від 03.07.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія» (2006). Укр. кардіол.журн., 6: 89–115.
6. Шиллер Н., Осипов М.А. (2005) Клиническая эхокардиография. 2-е изд. Практика, Москва, 344 с.
7. Bertog S.C., Thambidorai S.K., Parakh K. et al. (2004) Constrictive pericarditis: etiology and cause-specific survival after pericardiectomy. J. Amer. Coll. Cardiol., 43: 1445–1452.
8. Bonnefoy E., Godon P., Kirkorian G. et al. (2000) Serum cardiac troponin I and ST-segment elevation in patients with acute pericarditis. Eur. Heart J., 21: 832–836.
9. Brucato A., Cimaz R., Balla E. (2000) Prevention of recurrences of corticosteroid-dependent idiopathic pericarditis by colchicine in an adolescent patient. Pediatr. Cardiol., 21: 395–396.
10. Frank H., Globits S. (1999) Magnetic resonance imaging evaluation of myocardial and pericardial disease. J. Magn. Reson. Imaging., 10: 617–626.
11. Glockner J.F. (2003) Imaging of pericardial disease. Magn. Reson. Imaging Clin. North. Amer., 11: 149–162.
12. Haley J.H., Tajik A.J., Danielson G.K. et al. (2004) Transient constrictive pericarditis: causes and natural history. J. Amer. Coll. Cardiol., 43: 271–275.
13. Imazio M., Demichelis B., Cecchi E. et al. (2003) Cardiac troponin I in acute pericarditis. J. Amer. Coll. Cardiol., 42: 2144–2148.
14. Imazio M., Bobbio M., Cecchi E. et al. (2005) Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the COlchicine for acute PEricarditis (COPE) trial. Circulation., 112: 2012–2016.
15. Ling L.H., Oh J.K., Breen J.F. et al. (2000) Calcific constrictive pericarditis: is it still with us? Ann. Intern. Med., 132: 444–450.
16. Maisch B., Seferovic P.M., Ristic A.D. et al. (2004) Guidelines on the diagnosis and management of pericardial disease. Eur. Heart J., 25: 587–610.
17. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G. et al. (2006) Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation., 113: 1807–1816.
18. Myers R.B., Spodick D.H. (1999) Constrictive pericarditis: clinical and pathophysiologic characteristics. Amer. Heart J., 138(1): 219–232.
19. Newby L.K., Ohman E.M. (2000) Troponins in pericarditis: implications for diagnosis and management of chest pains patients. Eur. Heart J., 21: 798–800.
20. Notomi Y., Setser R.M., Shiota T. et al. (2005) Assessment of left ventricular torsional deformation by Doppler tissue imaging: validation study with tagged magnetic resonance imaging. Circulation., 111: 1141–1147.
21. Oh J.K., Hatle L.K., Seward J.B. et al. (1994) Diagnostic role of Doppler echocardiography in constrictive pericarditis. J. Amer. Coll. Cardiol., 23: 154–162.
22. Seferovic M., Spodick D.H., Maisch B. (Eds.) (2000) Pericardiology. Contempopary answers to continuing challenges. SCIENCE, Belgrade, 475 p.
23. Sagrista-Sauleda J. et al. (1999) Long-term follow-up of idiopathic chronic pericardial effusion. N. Engl. J. Med., 341: 2054–2059.
24. Sagrista-Sauleda J., Angel J., Sanchez A. et al. (2004) Effusive-constrictive pericarditis. N. Engl. J. Med., 350: 469–475.
25. Salem K., Mulji A., Lonn E. (1999) Echocardiographically guided pericardiocentesis–the gold standard for the management of pericardial effusion and cardiac tamponade. Can. J. Cardiol., 15: 1251–1255.
26. Seferovic P.M., Ristic A.D., Maksimovic R. et al. (2003) Diagnostic value of pericardial biopsy: improvement with extensive sampling enabled by pericardioscopy. Circulation., 107: 978–983.
27. Tabata T., Kabbani S.S., Murray R.D. et al. (2000) Difference in the respiratory variation between mitral inflow and pulmonary venous flow Doppler velocities in patients with constrictive pericarditis. J. Amer. Soc. Echocardiogr., 13: 435–438.
28. Topol E.J. (Ed.) (2007) Textbook of cardiovascular medicine. 3th ed. Lippincott Williams&Wilkins, 1628 p.
29. Troughton R.W., Asher C.R., Klein A.L. (2004) Pericarditis. Lancet, 363: 717–727.
30. Van der Merwe S., Dens J., Daenen W. et al. (2000) Pericardial disease is often not recognised as a cause of chronic severe ascites. J. Hepatol., 32: 164–169.
31. Von Sohsten R., Kopistansky C., Cohen M. et al. (2000) Cardiac tamponade in the «new device» era: evaluation of 6999 consecutive percutaneous coronary interventions. Amer. Heart J., 140: 279–283.

ГЛАВА 6 ■ МІОКАРДИТ

В.М. Коваленко, О.Г. Несукай

Визначення
Епідеміологія
Класифікація
Етіологія
Патологічна анатомія
Патогенез
Клінічна картина
Діагностика
Лікування
Прогноз
ЛІТЕРАТУРА.....945

Визначення

Міокардит — це запальне захворювання серцевого м'яза, зумовлене безпосереднім або опосередкованим через імунні механізми впливом інфекції, паразитарної або протозойної інвазії, хімічних і фізичних факторів, а також, яке виникає при алергічних, аутоімунних захворюваннях і трансплантації серця.

Епідеміологія

Поширеність міокардиту за даними різних авторів становить від 4 до 11% захворювань серцево-судинної системи взагалі і 20% некоронарогенних захворювань серця. У багатоцентрових дослідженнях встановлено, що поширеність міокардиту широко варіює. У дослідженні Myocarditis Treatment Trial (MTT) ознаки запалення при біопсії міокарду визначили тільки в 10% із 2233 обстежених пацієнтів. В епідеміологічному дослідженні ESETCID (European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases) виявляли позитивні результати біопсії у 17,2% із перших 3055 хворих. Докази міокардиту виявляють за результатами 1–9% рутинних аутопсій і до 20% випадків нез'ясованої раптової смерті в молодому віці. Реальну поширеність легких форм міокардиту складно встановити, оскільки більшість випадків минає без тривалої клінічної картини.

Класифікація

В Україні застосовується класифікація міокардиту, яка прийнята на IX Конгресі кардіологів України (2008), що включає наступні рубрики;

Стадії:
- блискавичний
- гострий (I40)
- підгострий (I40.10)
- хронічний (I51.4)
- міокардіофіброз (I51.4)

Етіологія:
- із встановленою етіологією I40, I41 (інфекційний — I40, бактеріальний — I41.0, вірусний — I41.1, паразитарний — I41.2, при інших захворюваннях — I41.8)
- неуточнений — I40.9

Морфологічні особливості інфільтрату (за даними ендоміокардіальної біопсії — ЕМБ):
- лімфоцитарний
- еозинофільний
- гігантоклітинний
- гранульоматозний

Поширеність:
- вогнищевий — I40.1
- дифузний — I40.8

Характер перебігу:
- легкий
- середньої тяжкості
- тяжкий

Ускладнення: порушення ритму серця та провідності, тромбоемболії та ін.

СН: 0–III стадії, I–IV ФК.

Етіологія

Нині вважається загальновизнаним, що запальне ураження міокарда може виникати при будь-яких інфекційних захворюваннях. Етіологічними факторами можуть бути віруси, бактерії, гриби, найпростіші, гельмінти, рикетсії та спірохети.

Провідна роль у розвитку міокардиту належить вірусам (50%), серед яких найбільш важливе значення мають ентеровіруси, зокрема віруси Коксакі групи В, а також аденовіруси, віруси грипу А та В, гепатиту С, парвовірус В19. Нещодавно в кардіоміоцитах виявлені специфічні так

звані Коксакі аденовірусні рецептори (CAR), які служать мішенню для вірусів Коксакі групи В та 2- і 5-серотипів із сімейства аденовірусів.

Серед збудників невірусних інфекційних захворювань в останні роки важливе значення займає дифтерійна паличка, підвищується частота міокардиту грибкової етіології. Міокардит також може виникати при бруцельозі, лептоспірозі, сальмонельозі, трипаносомозі, скарлатині, висипному тифі.

Із неінфекційних етіологічних факторів міокардиту відомі різні імунопатогенні агенти: деякі лікарські засоби (антибіотики (доксорубіцин), сульфаніламіди, НПЗП (метамізол натрій), трициклічні антидепресанти, добутамін та ін.), лікувальні сироватки і вакцини, токсичні хімічні речовини, а також голодування, інтоксикація при опіковій хворобі, деякі фізичні фактори (перегрівання, вплив високих доз іонізуючого випромінювання).

Міокардит може розвиватися після укусів павуків і змій. Міокардит може супроводжувати системні запальні захворювання: саркоїдоз, хворобу Крона, тиреотоксикоз, системний червоний вовчак, склеродермію, ревматоїдний артрит. Запальні зміни міокарда можуть виникати після трансплантації серця.

Патологічна анатомія

Макроскопічно спостерігається локальна дилатація або гіпертрофія, порожнина ЛШ може бути нормальних розмірів. Відзначається в'ялість міокарда, строкатість малюнка на розрізі внаслідок запального інфільтрату. При хронічному перебігу міокардиту характерні замісний інтерстиційний фіброз, гіпертрофія із ділянками деструкції м'язових волокон, вогнищами інтерстиційної інфільтрації мононуклеарними клітинами, наявність тяжів грануляційної та фіброзної тканини.

Мікроскопічно виявляють порушення структури і взаємного розташування кардіоміоцитів, характерна наявність лімфогістіоцитарних інфільтратів із невеликою кількістю плазматичних клітин в інтерстиціальній тканині, деструкція м'язових волокон різного ступеня та інтерстиціальний набряк, відкладення імуноглобулінів і комплементу в сарколемі та інтерстиції із ушкодженням ендотелію капілярів. Відзначають повнокров'я судин мікроциркуляторного русла, спазм артеріол, парез капілярів і вен, еритроцитарні стази і фібринові мікротромби, порушується судинна проникність і розвивається набряк строми.

Електронно-мікроскопічні та гістохімічні дослідження виявляють порушення ультраструктури міокарда, пошкодження мітохондрій, зменшення кількості гранул глікогену в м'язових клітинах, порушення процесів утилізації глюкози та β-окислення жирних кислот.

Морфологічний варіант міокардиту пов'язаний із етіологічним фактором, що його спричинив. Переважним типом клітин у запальному інфільтраті при вірусному міокардиті є лімфоцити, при бактеріальних інфекціях — нейтрофільні гранулоцити, при алергічному медикаментозному міокардиті, паразитарній інвазії — еозинофільні гранулоцити.

При гігантоклітинному або гранульоматозному міокардиті в серцевому м'язі виявляють багатоядерні гігантські клітини, що локалізуються головним чином по краях великих ділянок некрозу і складаються переважно із макрофагів. У вогнищі некрозу виявляється запальний інфільтрат, що складається з еозинофільних гранулоцитів, гістіоцитів та інших клітин. Фіброз відсутній.

При некротизуючому еозинофільному міокардиті визначається дифузний запальний інфільтрат із превалюванням еозинофільних гранулоцитів, поширений некроз кардіоміоцитів.

Характерні патологічні зміни в міокарді, пов'язані з вірусом гепатиту, — невеликі вогнища некрозу ізольованих м'язових пучків, оточені лімфоцитами та дифузним серозним запаленням. Шлуночки можуть бути дилатовані із петехіальними крововиливами в міжшлуночкову перетинку, включаючи ділянку провідної системи серця.

При дифтерійному міокардиті при патоморфологічному дослідженні виявляють дилатоване серце із значною внутрішньоклітинною жировою інфільтрацією кардіоміоцитів, часто з інтерстиціальним запальним інфільтратом, міоцитолізом та гіаліновим некрозом м'язових волокон, виснаження депо глікогену. З часом розвиваються фіброз і гіпертрофія клітин міокарда, що залишилися. Часто уражується провідна система серця.

При менінгококовому міокардиті патоморфологічні знахідки включають геморагічні ураження міокарда, часто відзначають інтерстиційний міокардит з інфільтрацією, яка складається з лімфоцитів, плазматичних клітин і поліморфноядерних лейкоцитів, зрідка з некрозом міокарда. При менінгококцемії, яка розвивається раптово і швидко, можливий фокальний некроз міокарда, виражене жирове переродження і зерниста дистрофія кардіоміоцитів.

При лептоспірозі відзначають петехіальні або більш великі вогнища геморагій, часто локалізовані в епікарді. Можлива інтерстиціальна міо-

кардиальна інфільтрація в субендокардіальних шарах із залученням сосочкових м'язів.

При грибковому міокардиті при посмертних дослідженнях визначали дифузні міокардіальні абсцеси, а також оклюзію коронарних судин грибковим міцелієм і тромбами.

Патогенез

Ураження міокарда при інфекційному міокардиті може бути наслідком прямої інфільтрації міокарда інфекційним агентом, впливу токсинів, які виділяються збудниками безпосередньо в серці або досягають його гематогенним шляхом, ураження ендотелію дрібних вінцевих артерій із розвитком коронариту, а також результатом розвитку імунопатологічних реакцій.

Специфічність етіологічного фактора має значення лише в гострій стадії захворювання, надалі перебіг міокардиту в значно більшій мірі зумовлений імунними та аутоімуними реакціями і безпосередньо процесами запалення/загоєння міокарда.

Особливості міокардиту вірусної етіології зумовлені можливим прямим проникненням вірусу в кардіоміоцити з наступною його реплікацією і цитотоксичним ефектом аж до лізису клітини або опосередкованою дією через гуморальні та клітинні імунні реакції в міокарді. Досягаючи поверхні міокардіоциту, віруси проникають всередину нього шляхом зв'язування зі специфічними молекулами CAR (Coxackie adenovirus receptor) і DAF (decay accelerating factor) і взаємодіють зі структурними елементами, ушкоджують генетичний апарат клітини, глибоко порушують внутрішньоклітинний метаболізм. Ще одним патогенетичним механізмом є вплив ентеровірусної протеази на деградацію дистрофіна й саркоглікanового комплексу, що призводить до зміни архітектоніки клітин міокарда, порушення координації скорочувальної функції серця, некрозу або індукції апоптозу кардіоміоцитів, розвитку імунних та аутоімунних реакцій. Утворення нових вірусних часток відбувається за рахунок використання білкових молекул клітини, яка при цьому може загинути. При руйнуванні м'язової клітини вірусні частки, що утворилися (віріони) вивільняються та можуть проникати в сусідні кардіоміоцити. У клінічних дослідженнях установлено, що кардіотропний вірус як тригерний фактор індукує активацію клітинного і гуморального імунітету і запальне ушкодження тканини міокарда, опосередковуване реакціями імунітету у вигляді реакції гіперчутливості уповільненого типу.

Більшість вірусів фагоцитується та виводиться з організму протягом 10–14 днів. При цьому в ушкоджених клітинах міокарда зберігаються порушення нуклеїнового обміну, що призводить до утворення антитіл класу IgG, які вступають у реакцію з неушкодженими кардіоміоцитами, запускаючи аутоімунні процеси. Після первинної інфекції міокардит розвивається через кілька тижнів, а ушкодження міокарда носить інфекційно-алергічний характер.

Вважається, що у випадках блискавичного міокардиту прямий вірусопосередкований вплив може бути первинним механізмом ушкодження міокарда. При гострому та хронічному активному міокардиті вірусна фаза може бути під контролем імунних реакцій, при персистувальній реакції внаслідок глибокого порушення вірусами внутрішньоклітинного білкового обміну клони імунних клітин активуються проти власних протеїнів. Швидкому видужанню, ймовірно, сприяє генетично наслідуваний фактор, що забезпечує швидку відповідь у вигляді утворення вірусней-тралізуючих антитіл класів IgM й IgG, які перешкоджають реплікації вірусів та сприяють їх елімінації. Якщо не відбувається елімінації вірусу з організму, ушкодження міокарда переходить у другу (аутоімунну) стадію внаслідок порушення структури знову синтезованих поліпептидів як результат вірусозалежних змін у генетичному апараті клітини.

У патогенезі міокардиту також має значення активація ферментних систем і вивільнення біологічно активних субстанцій (гістаміну, серотоніну, брадикініну, ацетилхоліну та ін.), що викликає ушкодження судин мікроциркуляторного русла серцевого м'яза, розвиток гіпоксії та ушкодження кардіоміоцитів із утворенням мікронекрозів.

При переході захворювання в хронічну стадію ознаки запалення в міокарді можуть не виявлятися, при цьому зберігаються міокардіальна дисфункція та кардіомегалія.

Бактерії можуть безпосередньо викликати розвиток запалення в міокарді, а також бути інфекційно-токсичним і сенсибілізуючим фактором. При виникненні міокардиту на тлі туберкульозу, сифілісу, черевного тифу імунний компонент запалення особливо виражений.

Міокардит на фоні дифтерії, скарлатини відрізняється особливою тяжкістю перебігу, що зумовлено прямим впливом мікробних токсинів, які ушкоджують ферментні системи м'язової клітини, інгібують синтез білка, а також викли-

кають аутоімунне ушкодження різних відділів міокарда.

При дифтерії дисфункція міокарда, ймовірно, зумовлена порушенням метаболізму жирів, оскільки дифтерійний токсин викликає значне виснаження резервів міокардіального карнітину — кофактору, необхідного для їхнього бета-окислення.

Клінічна картина

Кардіальна патологія у більшості випадків проявляється наприкінці 1-го або на 2-й тиждень від початку інфекційного захворювання. Скарги різноманітні і неспецифічні. Класична маніфестація міокардиту — тахікардія, біль у грудях або задишка на фоні гострої фебрильної лихоманки. Біль в ділянці серця є найбільш частим й одним із ранніх симптомів міокардиту, може бути різної інтенсивності і тривалості, не пов'язаний із фізичним навантаженням. Задишка нерідко передує больовому синдрому, характерне відчуття серцебиття і перебоїв у роботі серця.

Перебіг міокардиту з незначною або без дисфункції ЛШ може бути взагалі без кардіальних симптомів. Іноді першими проявами міокардиту бувають швидка втомлюваність, підвищена пітливість, артралгія, астенізація.

При гігантоклітинному міокардиті і некротизуючому еозинофільному міокардиті початок захворювання може бути гострим зі швидким прогресуванням гемодинамічних порушень. При еозинофільному міокардиті захворювання зазвичай починається з бівентрикулярної СН, виникнення аритмій може призводити до раптової смерті. Як правило, гіпереозинофілія передує або збігається з появою симптомів ураження серця, але може з'являтися пізніше.

У пацієнтів з ознаками дисфункції ЛШ найбільш частими симптомами є прояви застійної (частіше лівошлуночкової) СН (задишка, втома, дискомфорт в ділянці серця). Підвищення венозного тиску, периферичні набряки свідчать про ураження ПШ.

Клінічна картина хронічного міокардиту складається з послідовного ряду загострень, які наступають через невизначені проміжки часу.

При фізикальному обстеженні може визначатися приглушеність (глухість) тонів серця, поява III і IV тонів серця, систолічний шум на верхівці, не пов'язаний з I тоном, його інтенсивність не змінюється при зміні положення тіла.

Діагностика

Суттєве значення у встановленні діагнозу має ЕКГ-дослідження. Найчастіше на фоні синусової тахікардії відзначаються неспецифічні зміни зубця *T* і сегмента *ST*, а також зниження амплітуди всіх зубців, зміщення інтервалу *S–T* вниз або вгору від ізолінії в одному або декількох відведеннях, збільшення тривалості інтервалу *P–Q*. Можуть реєструватися різні порушення ритму і провідності серця: передсердні та шлуночкові екстрасистоли, фібриляція та тріпотіння передсердь, AV-блокади різного ступеня, аж до повної, блокади ніжок пучка Гіса. Зміни ЕКГ у гострий період характеризуються швидкою зміною патологічних ознак, часто їхньою сукупністю та повною нормалізацією картини ЕКГ при видужанні. Холтерівське моніторування ЕКГ дозволяє виявити передсердні та шлуночкові аритмії, які не виявляються при звичайній реєстрації ЕКГ.

При ехоКГ-дослідженні можна визначити збільшення розмірів порожнин серця, зниження скорочувальної функції міокарда ЛШ (ПШ), гіпо- або акінез різних ділянок міокарда, що супроводжує ексудативний перикардит, внутрішньошлуночкові тромби (15%).

При катетеризації порожнин серця у хворих міокардитом пік систолічного тиску зміщений у бік фази скороченого вигнання крові з шлуночка, що вказує на зниження швидкості скорочення міофібрил у період вигнання, фаза напруження зменшена в основному за рахунок асинхронного скорочення, у той час як фаза ізометричного скорочення укорочена, різко подовжений час ізометричного розслаблення міокарда, характеризуючи порушення діастолічної піддатливості міокарда.

Рентгенологічне дослідження виявляється інформативним лише у хворих з дифузним міокардитом, коли можна виявити дилатацію серця, зміни амплітуди та форми зубців на рентгенокімограмі. Рентгенографія органів грудної клітки іноді виявляє збільшення розмірів серця від незначних до кардіомегалії та/або ознаки застою в легенях.

Істотну допомогу в діагностиці міокардиту (особливо хронічного) надає радіоізотопна сцинтиграфія з використанням технецію-99, цитрату галію-67 (має афінність до клітин, здатних мігрувати до вогнища запалення — моноцитів, нейтрофільних гранулоцитів, активованих Т-лімфоцитів), індій-111-оксима (використовується для маркування моноклональних антитіл до міозину).

В останні роки використовують КТ і МРТ як чутливі методи виявлення гострого міокардиту. Однак методи недостатньо специфічні, тому що вони виявляють активне запалення незалежно від його етіології, у тому числі після ІМ та при інших патологічних процесах у міокарді. Використання цих методів при проведенні ЕМБ допомагає здійснити прицільне взяття біоптатів та істотно підвищити її діагностичну цінність.

У хворих із симптомами гострої фебрильної лихоманки необхідно проводити дослідження сироватки крові на наявність найбільш частих вірусних збудників: вірусу Коксакі В, грипу А і В, цитомегаловірусу та відповідних аденовірусних форм. Для верифікації діагнозу використовують визначення віруснейтралізуючих антитіл (імуноглобулінів класів G і M (IgG, IgM)) у плазмі крові, а також полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) і гібридизацію *in situ*, які є досить специфічними при вірусному міокардиті та дозволяють швидко підтвердити або виключити наявність вірусної реплікації і диференціювати вірусний та аутоімунний міокардит. На нещодавно перенесену вірусну інфекцію вказує чотириразове підвищення титру противірусного IgG у період видужання порівняно із гострим періодом.

При міокардиті з більшої, ніж при іншій патології серця, частотою виявляють антитіла до міозину, актину, міолеми. Органоспецифічним для міокардиту вважають визначення аутоантитіл до аденіннуклеотидного транслокатора — ферменту внутрішньої мембрани мітохондрій.

Результати лабораторних досліджень виявляють ознаки імунологічної перебудови, у тому числі підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів, титру антитіл до мембран кардіоміоцитів, білків міокарда, зниження абсолютної та відносної кількості Т-лімфоцитів (у тому числі активних) та зміна співвідношення їх субпопуляцій (хелпери, супресори), зміна стану нейтрофільних гранулоцитів і моноцитів, процентного вмісту дегранульованих форм базофільних гранулоцитів у периферичній крові (в нормі 10%), підвищення експресії маркерів ранньої активації запалення (антигенів CD25-рецепторів для інтерлейкіну-2 і CD71-рецепторів трансферину).

Міокардит звичайно діагностується як «підозрюване» запалення міокарда.

Діагностика міокардиту ґрунтується на динаміці патологічних змін ЕКГ, наявності кардіомегалії, застійної СН, що гостро почалася і прогресує. Серологічний аналіз для хворих із підозрюваним міокардитом повинен включати дослідження рівня кардіоспецифічних ферментів — КФК, МВ-фракції КФК, ЛДГ та кардіальних фракцій із співвідношенням ЛДГ1/ЛДГ2 >1, а також тропонінів. Недавні дослідження показали, що визначення тропоніну І і тропоніну Т є більше чутливим методом діагностики міокардіального ушкодження у хворих з міокардитом порівняно з виявленням у крові кардіоспецифічних ферментів. Підвищення рівня цих показників свідчить про ушкодження серця.

Для встановлення діагнозу «міокардит» загальновизнаних критеріїв не існує. Відповідно до рекомендацій NYHA до великих діагностичних критеріїв відносять перенесену інфекцію та появу протягом 10 днів після неї застійної СН/кардіогенного шоку, повної AV-блокади із синдромом Морганьї — Адамса — Стокса, патологічних змін ЕКГ, підвищення активності міокардіальних ферментів у сироватці крові.

До малих критеріїв відносять лабораторні підтвердження перенесеного вірусного захворювання (позитивні реакція нейтралізації, реакція гальмування гемаглютинації та реакція зв'язування комплементу), тахікардія, послаблення І тону, ритм галопу, результати ЕМБ.

Для діагностики легкого перебігу міокардиту досить наявності в анамнезі попередньої інфекції й сполучення двох великих критеріїв або одного з них із двома малими. Наявність же в числі критеріїв одного із трьох перших дозволяє констатувати середньотяжкий або тяжкий перебіг міокардиту.

Дані лабораторних досліджень у діагностиці міокардиту неспецифічні та суперечливі. Виявлення в сироватці крові протикардіальних антитіл служить серйозним аргументом на користь діагнозу «міокардит», однак ці зміни виявляють переважно при тяжких його формах.

Використання ЕМБ при лікуванні хворих після трансплантації підвищило її значення при захворюваннях нативного міокарда, гістологічні докази запалення стали «золотим стандартом» у діагностиці міокардиту. Однак чутливість ЕМБ історично була обмежена помилками аналізу зразків, і посмертні дослідження хворих, у яких був підтверджений міокардит, показали чутливість ЕМБ у межах 60–70%.

У 1984 р. групою провідних американських морфологів були розроблені так звані «даллаські» діагностичні критерії міокардиту, згідно з якими за результатами первинної ЕМБ виділяли певний міокардит, граничний (імовірний) міокардит або відсутність міокардиту.

При повторних біопсіях визначали триваючий (персистувальний) міокардит, міокардит,

що завершується (загоюється), та міокардит, що завершений (що загоївся).

Суворим діагностичним критерієм гострого міокардиту визнається наявність запальної клітинної інфільтрації міокарда з некрозом та/або дегенерацією кардіоміоцитів, нетиповою для ішемічного ураження. Термін «граничний міокардит» використовують у випадках виявлення клітинної інфільтрації і неушкоджених кардіоміоцитів. Дані повторних біопсій дозволяють визначити динаміку або результат процесу і говорити про персистувальний процес, що завершується або завершений.

У 1998 р. Всесвітньою кардіологічною федерацією був прийнятий Консенсус по визначенню запальної кардіоміопатії (міокардиту). Гострий міокардит розглядається як активний міокардит, хронічний — як граничний або міокардит, що загоюється.

При первинній біопсії можна діагностувати:

1. Гострий (активний) міокардит: наявність інфільтрату (дифузного або локального) з визначенням не менше 14 інфільтруючих лімфоцитів на 1 мм^2 (переважно Т-лімфоцитів (CD45ro) або активованих Т-лімфоцитів і до 4 макрофагів). Кількісно інфільтрат повинен бути підрахований імуногістохімічним методом. Визначається некроз або дегенерація, необхідно враховувати також фіброз, наявність якого не обов'язкова.

2. Хронічний міокардит: наявність інфільтрату, що містить не менше 14 інфільтруючих лімфоцитів на 1 мм^2 (переважно Т-лімфоцитів (CD45ro) або активованих Т-лімфоцитів і до 4 макрофагів). Кількісно інфільтрат слід підраховувати імуногістохімічним методом. Некроз і дегенерація, як правило, не виражені, слід враховувати фіброз.

3. Відсутність міокардиту: не виявляються інфільтруючі клітини або їхня кількість <14 на 1 мм^2.

Для оцінки фіброзу розроблені критерії: відсутність фіброзу — 0-й ступінь, початковий фіброз — 1-й ступінь, помірний фіброз — 2-й ступінь, виражений фіброз — 3-й ступінь.

При наступних біопсіях можна діагностувати:

1. Триваючий (персистувальний) міокардит: критерії 1 або 2.

2. Міокардит, що завершується (загоюється): критерії 1 або 2, але імунологічний процес більш млявий, ніж при первинній біопсії.

3. Міокардит завершений (що загоївся), який відповідає «даллаським» критеріям. Усі категорії можуть супроводжуватися або не супроводжуватися фіброзом.

Сьогодні використовують результати гістоморфологічних, імуногістохімічних методів і молекулярно-біологічних технологій (полімеразна ланцюгова реакція, гібридизація *in situ*), за допомогою яких можна верифікувати діагноз міокардиту (схема 6.1). Вірусний міокардит характеризується інтракардіальною наявністю вірусу з ознаками запалення. Хронічний аутоімунний міокардит підтверджується імунологічно активним запаленням, при цьому вірус у молекулярних біологічних середовищах не визначається. Критеріями вилікуваного міокардиту або переходу його в ДКМП є зникнення ознак запалення в міокарді, а також негативні результати полімеразної ланцюгової реакції і гібридизації *in situ*.

При хронічному міокардиті ЕМБ не дозволяє виявити патогномонічні ознаки вже через 1–2 міс від початку захворювання після проведення адекватної терапії.

Відповідно до об'єднаних рекомендацій АНА, Американської колегії кардіологів і Європейського товариства кардіологів (2007) ЕМБ показана при наступних клінічних ситуаціях:

- при непоясненому виникненні симптомів СН протягом <2 тиж при нормальному або дилатованому ЛШ і порушеннях гемодинаміки (може визначатися лімфоцитарний міокардит, гігантоклітинний міокардит і некротизуючий еозинофільний міокардит);
- при непоясненому виникненні симптомів СН протягом від 2 тиж до 3 міс при дилатованому ЛШ та зі шлуночковими аритміями, які виникли знову, блокадою типу Мобітц II 2–3-го ступеня або недостатньою ефективністю звичайної терапії протягом 1–2 тиж (може визначатися гігантоклітинний міокардит);
- при непоясненому виникненні симптомів СН протягом >3 міс при дилатованому ЛШ та із вперше виявленими шлуночковими аритміями, блокадою типу Мобітц II 2–3-го ступеня або недостатньою ефективністю стандартної терапії протягом 1–2 тиж (може визначатися ідіопатичний гранульоматозний міокардит);
- при непоясненому виникненні симптомів СН, які пов'язані із ДКМП будь-якої тривалості, що асоціюється з підозрою на алергічну реакцію з еозинофілією (гіперсенситивний міокардит, некротизуючий еозинофільний міокардит);
- у виняткових випадках при непоясненій шлуночковій аритмії (лімфоцитарний міокардит, гранульоматозний міокардит).

У більшості пацієнтів із доведеним за даними ЕМБ запаленням виявляють лімфоцитарний міокардит з переважанням лімфоцитів в міокарді-

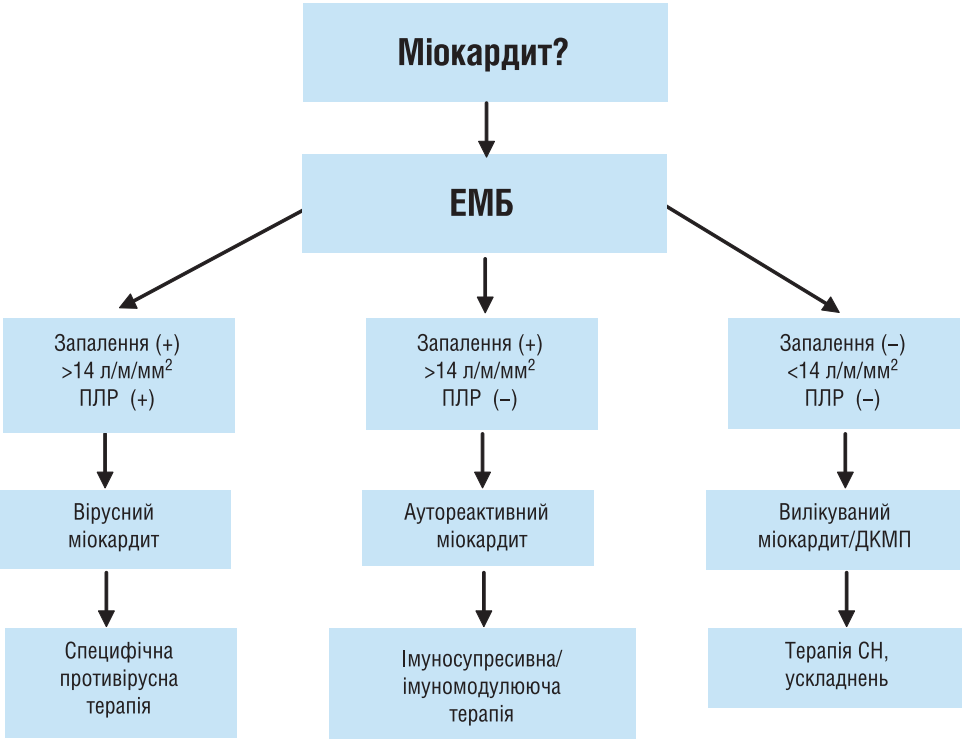


Схема 6.1. *Алгоритм діагностики і лікування міокардиту. ПЛР — полімеразна ланцюгова реакція*

альному клітинному інфільтраті. Превалювання еозинофільних гранулоцитів виявляється при міокардиті, пов'язаному із алергічною реакцією або периферійною еозинофілією. Лімфоцитарний міокардит визначають приблизно в 10% пацієнтів, яким була проведена біопсія, а в 1–2% — гігантоклітинний міокардит, що характеризується наявністю багатоядерних гігантських клітин. Гіперсенситивний міокардит виявляють в основному при аутопсії в 2,4–7% випадків.

ЕМБ у більшості випадків не рекомендована через відсутність специфічних, заснованих на цьому методі рекомендацій із терапії.

Достовірний діагноз «міокардит» встановити дуже тяжко, оскільки захворювання може бути зовсім безсимптомним або проявлятися різними неспецифічними симптомами. Всі інструментальні і лабораторні методи дослідження дозволяють підтвердити наявність міокардиту, однак негативні результати не є критерієм виключення діагнозу, навіть негативні результати ЕМБ. У гостру фазу міокардиту активність серцевих ферментів зазвичай підвищена, що може спричинити помилкову діагностику ІМ. Діагноз «міокардит» майже завжди є певною мірою ймовірним, але стає досить переконливим, якщо до нього приєднуються ознаки супутнього перикардиту.

Лікування

Пацієнти з легким перебігом вогнищевого міокардиту можуть проходити лікування в амбулаторних умовах. Хворі з міокардитом середнього ступеня тяжкості та тяжким перебігом підлягають госпіталізації. Принципи лікування хворих із міокардитом включають застосування немедикаментозних підходів, медикаментозного й хірургічного методів лікування (схема 6.2).

До немедикаментозного лікування можна віднести обмеження фізичної активності, повноцінне раціональне харчування з обмеженням споживання повареної солі, відмова від паління, обмеження вживання алкоголю.

Медикаментозне лікування міокардиту передбачає кілька напрямків:

- вплив на запальні, аутоімунні та алергічні процеси, у тому числі на зменшення ушкоджуючої дії антиміокардіальних антитіл;
- скорочення продукції біологічно активних речовин;
- відновлення і підтримка гемодинаміки;
- вплив на метаболізм міокарда;
- активну санацію вогнищ інфекції.

Специфічного лікування міокардиту на сьогодні не існує, основними напрямками лікувальної тактики можуть бути:

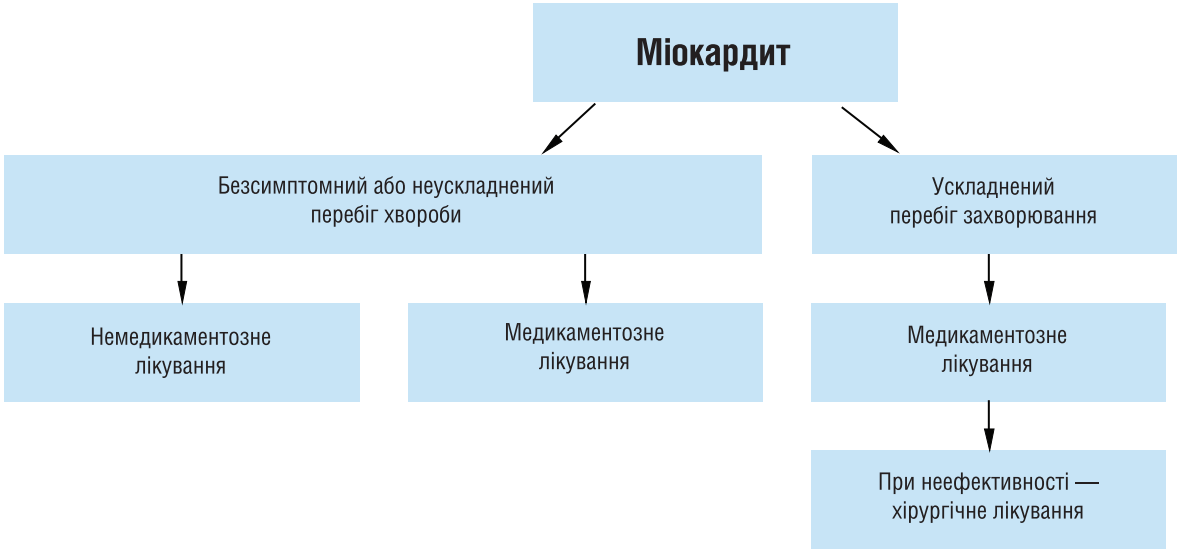


Схема 6.2. *Тактика ведення хворих з міокардитом*

- етіотропна терапія при встановленому збуднику:
  - противірусні засоби,
  - антибактеріальні засоби,
  - протипаразитарні засоби;
- неспецифічна протизапальна терапія:
  - НПЗП,
  - ГКС;
- вплив на аутоімунний процес;
- симптоматична терапія ускладнень.

Значення специфічної антивірусної терапії не встановлено. При виявленні вірусу грипу (А і В) застосовують римантадин протягом 7 діб (лікування починають не пізніше 48 год із моменту появи симптомів). При ідентифікації вірусу Varicella zoster, вірусу простого герпеса, вірусу Епштейна — Барр призначають ацикловір, цитомегаловірусу — ганцикловір або фоскарнет натрій, зидовудин.

У випадках вірусної етіології міокардиту в перші 2–3 тиж протипоказане призначення НПЗП, ГКС, оскільки під їхнім впливом у гострій фазі можливо значне прискорення реплікації вірусів, збільшення ушкодження міокарда, зменшення продукції інтерферону.

При інфікуванні *Mycoplasma pneumoniae* ефективний еритроміцин. При інфікуванні *S. aureus* (до визначення чутливості збудника до антибіотиків) призначають ванкоміцин, при зараженні грибами — амфотерицин В. Якщо збудником є *Cryptococcus neoformans* (найчастіший збудник), застосовують комбінацію амфотерицина В і флуцитозида.

При ідентифікації *Toxoplasma gondii* комбінують піриметамін + сульфадіазин, а також фолієву кислоту для профілактики мієлосупресії.

При дифтерійному міокардиті лікування малоефективне. Для поліпшення ефективності лікування захворювання необхідно негайно ввести протидифтерійний антитоксин, терапія антибіотиками менш невідкладна.

НПЗП виявляють активну протизапальну дію. Найчастіше використовують диклофенак або інгібітори ЦОГ-2 — групу препаратів, що впливають на метаболізм арахідонової кислоти і зменшують синтез ендогенних простагландинів внаслідок блокади ізоформи ферменту ЦОГ (ЦОГ-2), інгібірування якого має велике значення в усуненні запалення. Призначення НПЗП виправдане при наявності ознак супутнього перикардиту.

Немає єдиної думки щодо застосування імуносупресивної терапії в пацієнтів із гострим міокардитом вірусної етіології. У багатоцентровому дослідженні Myocarditis Treatment Trial (MTT) оцінювали застосування преднізолону і циклоспорину в лікуванні доведеного даними біопсії лімфоцитарного міокардиту. Терапевтичний ефект імуносупресії не був досягнутий, оскільки збільшення ФВ ЛШ становило 10% у групі з імуносупресивною терапією і 7% — у контрольній групі. Не отримано різниці в довгостроковому виживанні ($p=0,96$) при загальній смертності 20% за 1 рік і 56% — за 4,3 року. Призначення імуносупресивної терапії на ранніх стадіях захворювання не виправдано, оскільки пригнічення імунної відповіді може призводити до пролонгації персистування вірусу або його фрагмен-

тів в організмі та хронізації запального процесу в міокарді.

Імуносупресивна терапія, що включає ГКС, може бути ефективною в пацієнтів з аутоімунною фазою міокардиту. При тяжкому перебігу міокардиту — вираженій прогресуючій СН або тяжких порушеннях ритму, рефрактерних до антиаритмічної терапії, призначають ГКС у поєднанні з цитостатиками (у випадку тяжкого перебігу дифузного міокардиту, рецидивируючого перебігу, що супроводжується алергозами або вираженими ознаками активності запального процесу, що зберігаються при лікуванні НПЗП). Найчастіше застосовують преднізолон у дозі 70–80 мг/добу та азатіоприн у дозі 150–200 мг/добу. Лікування в більшості випадків продовжують 6 міс і більше (дозу преднізолону поступово знижують).

Призначення імуносупресивної терапії показане у випадку підтвердженого при ЕМБ гігантоклітинного міокардиту.

Сьогодні вивчаються можливості застосування імуномодуляторів, в 2002 р. було розпочате Європейське рандомізоване дослідження BICC (Betaferon in Chronic Viral Cardiomyopathy Trial).

Ефективність імуноглобуліну для внутрішньовенного введення в дорослих з міокардитом була оцінена в багатоцентровому дослідженні Intervention in Myocarditis and Acute Cardiomyopathy (IMAC), в якому було рандомізовано 62 пацієнти для інфузії імуноглобуліну в дозі 2 г/кг маси тіла або плацебо. Не виявлено ніяких переваг внутрішньовенного введення імуноглобуліну, оскільки за 6 міс приріст ФВ склав 14% в обох групах і через 12 міс — 16% у групі лікування порівняно з 15% — у групі плацебо. Загальна виживаність (події визначені як смерть, проведення трансплантації серця або необхідність у використанні допоміжних пристроїв для підтримки функції ЛШ) склала 91% через 1 рік і 88% за 2 роки; ніяких істотних відмінностей між групами не виявлено.

У комплексній терапії міокардиту можливе використання препаратів системної ензимотерапії.

Ефективність лікування і прогноз при міокардиті значно відрізняються в залежності від функції ЛШ.

При легкому перебігу міокардиту (підозрі на міокардит) і відсутності дисфункції ЛШ медикаментозна терапія не потрібна, рекомендовано уникати аеробних фізичних навантажень або підйому надмірної ваги протягом як мінімум 6–8 тиж. Обстеження, що включає проведення ЕКГ та ехоКГ, варто повторити через 6–8 тиж після початку захворювання для оцінки прогресування ураження міокарда.

При дисфункції ЛШ пацієнтам з СН терапія проводиться за загальними правилами. Всім хворим рекомендоване застосування інгібіторів АПФ (при їх непереносимості — антагоністів рецепторів ангіотензину II) і блокаторів β-адренорецепторів. Застій у легенях або симптоми перенавантаження рідиною необхідно усувати застосуванням петльових діуретиків у мінімальній ефективній дозі. Дигоксин додають до схеми лікування у хворих з III-IV ФК NYHA, однак слід враховувати його потенційні проаритмогенні і прозапальні ефекти, призначаючи в мінімальних ефективних підтримуючих дозах або не призначаючи зовсім у хворих з мінімально вираженою симптоматикою (I або II ФК). Навіть на фоні застосування серцевих глікозидів у звичайних дозах існує високий ризик глікозидної інтоксикації. СН при міокардиті відрізняється резистентністю до терапії серцевими глікозидами і діуретиками. Важливо усунути гіпокаліємію та ацидоз. Для лікування рефрактерної СН виправдане застосування периферичних вазодилататорів. Нітрати зменшують венозне повернення крові до серця, тиск у судинах малого кола кровообігу, тобто переднавантаження на ЛШ, що проявляється клінічним поліпшенням. Застосування серцевих глікозидів на фоні периферичних вазодилататорів дозволяє досягти адекватної дигіталізації при відсутності токсичного ефекту.

У пацієнтів із блискавичним перебігом міокардиту можуть використовуватися механічні пристрої для підтримання функції шлуночків, у випадках коли їхній стан не поліпшується, незважаючи на максимальну інотропну терапію.

У хворих, розмір і систолічна функція ЛШ в яких повністю нормалізувалися, терапія інгібіторами АПФ і блокаторами β-адренорецепторів у принципі може бути припинена за умов ретельного контролю функції ЛШ і хронічних захворювань. У багатьох пацієнтів, що одужали, можуть мати місце суб'єктивні обмеження у функціональній здатності і об'єктивні обмеження при навантажувальних пробах, можливо, завдяки більш повільному відновленню діастолічної функції ЛШ.

Непрямі антикоагулянти призначають хворим із тромбоемболічними ускладненнями (у тому числі в анамнезі), наявністю тромбів у порожнинах серця і фібриляцією передсердь на фоні кардіомегалії.

При порушеннях ритму призначають антиаритмічні препарати або вживляють кардіовертер-дефібрилятор, електрокардіостимулятор.

Трансплантацію серця слід планувати тільки на пізніх стадіях захворювання, особливо враховуючи ризик високої ранньої післяопераційної смертності в результаті відторгнення трасплантата в пацієнтів, імунна система яких була з початку активована проти антигенів міоцитів. При відторгненні трансплантата, що частіше розвивається в перші 3 міс після трансплантації серця, призначають ГКС у високих дозах (пульс-терапія).

У термінальній стадії використовують двокамерну стимуляцію, апаратну підтримку скорочення шлуночків.

Прогноз

Прогноз значною мірою залежить від ступеня відновлення функції ЛШ. У більшості випадків (до 90%) перебіг міокардиту безсимптомний і протягом 1–2 міс завершується повним одужанням, зникають усі суб'єктивні симптоми, нормалізується ЕКГ у спокої та при проведенні ВЕМ. У 30–50% пацієнтів з дисфункцією ЛШ відбувається істотне її поліпшення протягом першого року після захворювання. У багатьох хворих зберігаються залишкові зміни ЕКГ, що свідчать про розвиток вогнищевого міокардитичного кардіосклерозу (міокардіофіброзу), що підтверджується при ехоКГ-дослідженні. За наявності клінічних проявів дисфункції ЛШ прогноз гірший: у 10–33% хворих розвивається ДКМП.

Гігантоклітинний міокардит і некротизуючий еозинофільний міокардит можуть мати блискавичний розвиток симптомів з несприятливим прогнозом. При гігантоклітинному міокардиті тривалість життя без трансплантації серця в середньому становить 5,5 міс, через 4 роки залишаються живими тільки 11%, при лімфоцитарному міокардиті — 44% хворих.

Несприятливими чинниками, що обтяжують прогноз міокардиту, вважають підвищення тиску в лівому передсерді, низький серцевий індекс, діастолічну дисфункцію ПШ, розвиток застійної СН, тромбоемболії, порушення провідності та аритмії високих градацій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Амосова Е.Н. (2000) Миокардиты. Междунар. мед. журн., 1: 22–25.
2. Дерюгин М.В., Бойцов С.А. (2005) Хронические миокардиты. ЭЛБИ-СПб, Санкт-Петербург, 288 с.
3. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г. (2001) Некоронарогенные болезни сердца. Практ. руководство. Морион, Киев, 480 с.
4. Коваленко В.Н., Рябенко Д.В. (2005) Современные представления о миокардите. Мистецтво лікування, 9: 12–20.
5. Коваленко В.Н. (ред.) (2008) Руководство по кардиологии. Морион, Киев, 1424 с.
6. Наказ № 436 Міністерства охорони здоров'я України від 03.07.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія» (2006) Укр. кардіол. журн., 6: 89–115.
7. Badorff C., Knowlton K.U. (2004) Dystrophin disruption in enterovirus-induced myocarditis and dilated cardiomyopathy: from bench to bedside. Med. Microbiol. Immunol, 193: 121–126.
8. Bowles N.E., Ni J., Kearney D.L. et al. (2003) Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction: evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. J. Amer. Coll. Cardiol., 42: 466–472.
9. Chimenti C., Russo A., Pieroni M. et al. (2004) Intramyocyte detection of Epstein-Barr virus genome by laser capture microdissection in patients with inflammatory cardiomyopathy. Circulation, 110: 3534–3539.
10. Cooper L.T., Baughman K.L., Feldman A.M. et al. (2007) The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease. Eur. Heart J., 28: 3076–3093.
11. Daliento L., Calabrese F., Tona F. et al. (2003) Successful treatment of enterovirus-induced myocarditis with interferon-α. J. Heart Lung Transplant., 22: 214–217.
12. D'Ambrosio A., Patti G., Manzoli A. et al. (2001) The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. Heart, 85: 499–504.
13. Deonarain R., Cerullo D., Fuse K. et al. (2004) Protective role for Interferon-β in coxsackievirus B3 infection. Circulation, 110: 3540–3543.
14. Dill T., Ekinci O., Hansel J. et al. (2005) Delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the detection of autoimmune myocarditis and long-term follow-up. J. Cardiovasc. Magn. Reson., 7: 521–523.
15. Elliott P., Andersson B., Arbustini E. et al. (2008) Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. Eur. Heart J., 29: 270–276.
16. Eckart R.E., Scoville S.L., Campbell C.L. et al. (2004) Sudden death in young adults: a 25-year review of autopsies in military recruits. Ann. Intern. Med., 141: 829–834.
17. Galderisi M., Mondillo S. (2007) Echocardiography in clinical practice. One Way S.r.l., 120 p.
18. Huber S.A., Sartini D. (2005) Roles of tumor necrosis factor alpha and the p55 receptor in CD1d induction and Coxsackievirus B3-induced myocarditis. J. Virol., 79: 2659–2665.
19. Hufnagal G., Pankuweit S., Schonian U. et al. (2000) The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). First epidemiology results. Herz, 25: 279–285.
20. Kittleson M.M., Minhas K.M., Irizarry R.A. et al.(2005) Gene expression in giant cell myocarditis: altered expression of immune response genes. Intl. J. Cardiol., 102: 333–340.
21. Kühl U., Pauschinger M., Schwimmbeck P.L. et al. (2003) Interferon-β treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. Circulation, 107: 2793–2798.
22. Liu P.P., Mason J.W. (2001) Advances in understanding of myocarditis. Circulation, 104: 1076.
23. Liu P.P., Yan A.T. (2005) Cardiovascular magnetic resonance for the diagnosis of acute myocarditis. J. Amer. Coll. Cardiol., 45: 1823–1825.
24. Maisch B., Portig I., Ristic A. et al. (2000) Definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): on the way to Consensus. A status report. Herz, 25(issue 3): 200–209.
25. Mason J.W., O'Connell J.B., Herskowitz A. et al. (1995) A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. N. Engl. J. Med., 333: 269–313.
26. McCarthy R.E., Bochmer J.P., Hruban R.H. et al. (2000) Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. New Engl. J. Med., 342: 690–694.
27. McNamara D.M., Rosenblum W.D., Janosko K.M. et al. (1997) Intravenous immune globulin in the therapy of myocarditis and acute cardiomyopathy. Circulation, 95: 2476–2478.
28. Pauschinger M., Chandrasekharan K., Noutsias M. et al. (2004) Viral heart disease: molecular diagnosis, clinical prognosis, and treatment strategies. Med. Microbiol. Immunol., 193: 65–69.
29. Smith S.C., Ladenson J.H., Mason J.W. et al. (1997) Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Circulation, 95: 163–168.
30. Topol E.J. (Ed.) (2007) Textbook of cardiovascular medicine. 3th ed. Lippincott Williams&Wilkins, 1628 p.
31. Wojnicz R., Nowalany-Kozielska E., Wojciechowska C. et al. (2001) Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results. Circulation, 104: 39–45.

ГЛАВА 7 ■ ЕНДОКАРДИТ

В.М. Коваленко, О.Г. Несукай

Визначення
Епідеміологія
Етіологія
Патогенез
Патологічна анатомія
Класифікація
Клінічна картина
Діагностика
Лікування
Прогноз
Профілактика
ЛІТЕРАТУРА.....956

Визначення

Інфекційний ендокардит — запальне захворювання ендокарда інфекційної етіології, зумовлене інвазією збудника з його локалізацією на клапанних структурах, ендокарді, ендотелію в зоні магістральних судин, що прилягають до серця, яке супроводжується, як правило, бактеріємією і ураженням різних органів і систем організму.

Епідеміологія

Протягом останніх 10–15 років відзначають підвищення захворюваності інфекційним ендокардитом, що може бути зумовлено кількома чинниками:

- поширенням операцій, що виконуються на серці, — появою інфекційного ендокардиту протезованого клапана;
- підвищеною схильністю до захворювання при наявності:
  - вроджених вад серця (10–20%), у тому числі двостулкового аортального клапана (12–30%);
  - пролапса мітрального клапана (22–29%);
  - набутих вад серця (37–76%);
  - обструктивної ГКМП;
  - операції на серці без заміни клапанів;
- постін'єкційними абсцесами після введення різних лікарських засобів;
- появою нової форми — нозокоміального інфекційного ендокардиту, пов'язаного з широким використанням інвазивної інструментальної техніки (катетерів, штучних водіїв ритму серця, шунтів), які вводять у серце і судини;
- появою інфекційного ендокардиту наркоманів.

Інфекційний ендокардит може виникати в будь-якому віці. До епохи антибіотиків найчастіше захворювання визначалось у осіб середнього віку, в останні десятиріччя пік захворюваності змістився до 50-річного віку, в 5 разів збільшилася кількість тих, які захворіли у віці старше 60 років. Чоловіки хворіють в 2 рази частіше, ніж жінки. У більшості пацієнтів інфекція уражає аортальний (28–45%), мітральний (5–36%) або обидва клапани (до 35%). Ендокардит правих відділів серця виявляють рідше (ураження тристулкового клапана <6%, клапана ЛА <1%). У чоловіків переважає ураження аортального клапана, у жінок — мітрального.

Етіологія

Інфекційний ендокардит — поліетіологічне захворювання, потенційними збудниками якого можуть бути до 128 різновидів мікроорганізмів. Основними серед них є стафілококи (30–50%) і стрептококи (20–30%).

Підвищення етіологічної ролі стафілокока (частіше золотавого) за останні 10–15 років пояснюється широким впровадженням у клінічну практику антибіотиків, а також поширенням оперативних втручань на серці, імплантації ендокардіального електрода штучного водія ритму серця, інвазивних інструментальних досліджень.

Із усіх штамів стрептокока найчастіше висівають зеленкуватий стрептокок, вдається виділити й інші штами стрептокока, насамперед ентерокок, що викликає інфекційний ендокардит у 10–15% випадків.

Пневмококовий ендокардит особливо часто діагностують у хворих після кардіохірургічного втручання з імплантацією штучних матеріалів, а також у пацієнтів, що перенесли в післяопераційний період пневмонію.

Спостереження останніх років свідчать про збільшення в етіології інфекційного ендокардиту питомої ваги грамнегативної мікрофлори: еше-

рихії, протея, сальмонел, синьогнійної палички, клебсієл, які є причиною захворювання у 3–8% випадків. У ін'єкційних наркоманів грамнегативні бактерії викликають захворювання у 5–64% випадків.

Зросла частота ендокардиту, викликаного грибами (1,5–6%); серед збудників цієї групи переважають дріжджеподібні гриби. Ендокардит грибкової етіології в 5–14% випадків виникає в ін'єкційних наркоманів.

Останнім часом у появі інфекційного ендокардиту також підвищилася етіологічна роль анаеробної флори. Існує припущення, що анаеробні бактерії реалізують свою ушкоджуючу роль тільки в асоціації з аеробними мікроорганізмами.

У хворих зі штучним клапаном серця в 50% випадків раннього ендокардиту висівається золотавий і епідермальний стафілокок, у 21% — грамнегативна мікрофлора, в 10% — гриби. Збудниками пізнього ендокардиту протезованого клапана є епідермальний стафілокок і стрептокок (50%), золотавий стафілокок (16%), ентерокок (11%), грамнегативна мікрофлора (12%).

Нині співвідношення між первинним і вторинним ендокардитом, пов'язаним із вадою клапана ревматичної або іншої етіології, істотно змінилося на користь першого, частота якого становить >30%.

Патогенез

Питання патогенезу інфекційного ендокардиту складне і остаточно не з'ясоване. Інфекційний ендокардит виникає в результаті взаємодії трьох складових: стану організму (сприятливих факторів), бактеріємії з урахуванням тропності та ступеня вірулентності бактерій. У більшості випадків в анамнезі є вказівки на ваду серця, атеросклероз, операції на серці, які сприяють вибірній адгезії мікроорганізмів на ендокарді. Виникнення ендокардиту, вірогідно, слід розглядати як результат мікроструктурних змін в ендокарді під впливом функціональних гемодинамічних перевантажень. Ці причини в тій чи іншій мірі пояснюють появу найбільш вразливого місця в ендокарді як місцевого фактора, що зумовлює цю локалізацію інвазії збудника.

Можливість розвитку інфекційного ендокардиту залежить від вираженості, частоти та видової специфічності бактеріємії. Під впливом етіологічних факторів на фоні зміненої реактивності всього організму і клапанного апарата серця виникає інтерстиціальний вальвуліт, небактеріальний ендокардит, у подальшому приєднується інфекція, розвивається інфекційне ураження клапанів з бактеріємією і тромбоемболічними ускладненнями.

Чинники, що полегшують адгезію мікроорганізмів на ендотеліальній поверхні та сприяють розвитку інфекційного ендокардиту, розподіляються на місцеві й загальні. До загальних відносяться виражені зміни імунного статусу організму, які часто відзначаються у наркоманів, хворих на алкоголізм, осіб похилого віку, пацієнтів із певними порушеннями в HLA-системі гістосумісності, а також у пацієнтів, що отримують імуносупресивну терапію.

У патогенезі інфекційного ендокардиту виділяють три фази: інфекційно-токсичну, імунозапальну (імунної генералізації процесу) і дистрофічну (з дистрофічними змінами внутрішніх органів). Від співвідношення інфекційно-токсичних та імунозапальних проявів частково залежить різноманіття клінічної картини хвороби.

Патологічна анатомія

При ендокардиті серце збільшене, звичайно переважає гіпертрофія лівих відділів у зв'язку з недостатністю клапана аорти. У міокарді, крім ознак запалення, виявляють такі виражені дистрофічні і некробіотичні ураження, як базофільна і паренхіматозна дистрофія, а також мікромаляції і мікроділянки фрагментів розпаду м'язових волокон.

Для всіх варіантів інфекційного ендокардиту характерна наявність вегетацій, які переважно розташовуються на стулках клапанів, рідше — на ендокарді шлуночків або лівого передсердя, а також на легеневій або іншій артеріях. Вегетації звичайно виявляються через 2 тиж від початку інфекційного ендокардиту при гострій (стафілококовій) формі і через 6–8 тиж при підгострому його перебігу. Свіжі вегетації складаються із тонких ниток фібрину, серед яких виявляють еритроцити і у меншій кількості — змішано-клітинні лейкоцити, тромбоцити та майже завжди колонії бактерій. Свіжі вегетації мають рожевий, червоний, жовтий або зелений кольори, але поступово набувають сірого забарвлення. При підгострому процесі поряд зі свіжими є вегетації, покриті фіброзною капсулою, частково або повністю кальциновані, часто на ніжці; відзначаються організовані вегетації, що повністю кальциновані. У неактивній стадії інфекційного ендокардиту вегетації являють собою фіброзні або повністю кальциновані горбики.

При первинному ендокардиті стулки клапанів тонкі, вільний край клапана часто потовщений, що викликано гемодинамічними пору-

шеннями або запальною інфільтрацією, вегетації розташовуються по вільному краю клапанів, внутрішній оболонці висхідної частини аорти. При вторинному ендокардиті, коли інфекційний процес вражає вже змінений клапан, свіжі вегетації розташовуються на фіброзно-змінених або кальцинованих стулках, можливий відрив хорд.

Класифікація

В Україні користуються класифікацією інфекційного ендокардиту, прийнятою на VI Конгресі кардіологів України (Київ, 2000):

I. *Активність процесу: активний, неактивний*

II. *Ендокардит нативних клапанів:*

1) первинний

2) вторинний (набута вада серця, вроджена вада серця, травма, сторонні предмети)

III. *Ендокардит протезованого клапана*

Локалізація:

- аортальний клапан
- мітральний клапан
- тристулковий клапан
- клапан ЛА
- ендокард передсердь або шлуночків

IV. *Збудник (грампозитивні, грамнегативні мікроорганізми, L-форми бактерій, рікетсії, гриби)*

V. *Ускладнення*

VI. *СН (0–III стадія, I–IV ФК)*

За перебігом захворювання розрізняють гострий, підгострий або затяжний, хронічний рецидивуючий і латентний інфекційний ендокардит. До гострого відносять випадки захворювання тривалістю до 2 міс, >2 міс — до підгострого.

Клінічна картина

При інфекційному ендокардиті вона відрізняється значним різноманіттям симптомів, що зумовлює труднощі діагностики. Хвороба може маніфестувати раптово або тривати латентно, мати швидкий або затяжний перебіг. Клінічна картина захворювання, його перебіг і результат у кожному конкретному випадку залежать як від стану захисних сил організму, його неспецифічної резистентності і реактивності, так і від виду інфекційного збудника. Важливе значення має постійна бактеріємія, місцева реакція навколо клапана, емболізація судин різних органів, циркуляція імунних комплексів із накопиченням їх у тканинах.

Клінічні прояви звичайно розвиваються протягом 2 тиж з моменту інфікування. Одним із основних симптомів є лихоманка, що може супроводжуватися ознобом, пітливістю. Температурна реакція варіює від високої стійкої лихоманки протягом декількох місяців до незначного підвищення температури тіла протягом декількох днів з наступною стійкою її нормалізацією.

Спостереження за станом хворих дозволили виявити основні типи температурних кривих: а) транзиторний тип характеризується нетривалим субфебрилітетом, відзначається у 40% хворих у початковій стадії ендокардиту; б) інтермітуюча 1–2-тижнева або 1–2-денна висока лихоманка чергується з 1–2-тижневими періодами нормальної або субфебрильної температури тіла; в) стійке помірне підвищення температури тіла зберігається тривалий час на фоні лікування і після ліквідації вогнищ хронічної інфекції; г) при гектичній температурі добовий градієнт досягає 2–3 °С, відзначають озноб і підвищену пітливість; д) при гіпотермічному типі температура тіла нижче норми, що характерно для хворих, які різко ослаблені з клінічно вираженою недостатністю кровообігу. Потовиділення не полегшує стану пацієнта, буває профузним, іноді потом вкриваються тільки окремі ділянки тіла (голова, чоло, верхня половина тулуба).

Клінічні симптоми зумовлені появою вегетацій, частини яких можуть відриватися та емболізувати судини серця, мозку, нирок, селезінки, печінки, кінцівок і легень (при правосторонньому ендокардиті).

При розгорнутій клінічній картині відзначають наступні симптоми:

- виражена інтоксикація: слабкість, анорексія, головний біль, міалгія, артралгія, схуднення;
- зміни шкірних покривів: блідо-жовтуватий колір шкіри, петехії (дрібнокрапчасті геморагії) на шкірі та слизових оболонках, кон'юнктиві нижньої повіки (симптом Лукіна — Лібмана), плями Джейнуея — плями червоно-фіолетового кольору до 5 мм у діаметрі на долонях, ступнях, тулубі; вузлики Ослера — болючі, завбільшки з горошину, вузлики червонуватого кольору на долонних поверхнях пальців рук і підошовних поверхнях пальців ніг;
- зміни кінцевих фаланг («барабанні палички») і нігтів («годинникове скло»);
- моно- або олігоартрит великих суглобів верхніх і нижніх кінцівок;
- ураження аортального/мітрального клапана, ураження міокарда;
- тромбоемболії селезінкової, ниркових, легеневої, коронарних, мозкових артерій із розвитком інфарктів відповідних органів, судин сітківки ока;

• ознаки сухого або ексудативного перикардиту;

• ураження судин: мікотичні аневризми артерій, генералізований васкуліт;

• гепатомегалія, спленомегалія, збільшення лімфатичних вузлів;

• ураження нирок (дифузний гломерулонефрит, вогнищевий нефрит, інфаркт нирки);

• ураження ЦНС: менінгоенцефаліт, субарахноїдальний крововилив, тромбоемболія судин мозку, психоз;

• прогресуюча СН.

Зміни показників лабораторних досліджень при інфекційному ендокардиті неспецифічні, у периферичній крові часто виявляють ознаки гіпо- або нормохромної анемії. У більшості випадків визначається лейкопенія, але при ускладненнях можливий лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули вліво, моноцитоз, тромбоцитопенія. Типовим є підвищення ШОЕ, проте слід враховувати, що внаслідок диспротеїнемії цей симптом не може вчасно відобразити позитивну динаміку при лікуванні захворювання.

Для оцінки тяжкості інфекційного ендокардиту запропоновано виділяти три ступені активності процесу. Основні критерії активності процесу, доповнені даними дослідження гуморального імунітету, наведені в табл. 7.1 (Дьомін А.А., 2006).

Таблиця 7.1

Клінічні і лабораторні критерії активності інфекційного ендокардиту

Критерій	Ступінь активності		
	I (мінімальний)	II (помірний)	III (високий)
Лихоманка, °С	Субфебрильна або відсутня	37–38	39–40
Озноб	—	±	+
Пітливість	—	±	+
Загальний стан	Відносно задовільний	Середньої тяжкості	Тяжкий
Збільшення селезінки	±	+	+
Гломерулонефрит	Вогнищевий	Вогнищевий	Дифузний
Формування вади серця	Повільне	Повільне	Швидке
Динаміка шумів серця	Повільна	Повільна	Швидка
Динаміка тонів серця	Повільна	Повільна	Швидка
Міокардит	Вогнищевий	Вогнищевий	Дифузний
СН	±	±	±
Геморагія	—	±	+
Тромбоемболія	—	±	+
Артралгія, артрит	—	±	±
Гемокультура	±	+	+
ШОЕ, мм/ч	20	20–40	>40
Анемія	±	+	+
Лейкопенія	±	+	Іноді лейкоцитоз
Тромбоцитопенія	±	+	+
Формолова проба	—	±	+
СРБ	—	±	+
Фібриноген, г/л	4–5	5–6	6–10
Гемоглобін, г/л	120–150	120–110	110–90
γ-глобулінемія, %	10–15	20–25	25–45

Примітка. «–» — відсутність симптому; «±» — необов'язкова наявність або менша вираженість симптому; «+» — часта наявність або значна вираженість симптому.

Діагностика

У типових випадках діагностика інфекційного ендокардиту нескладна і ґрунтується на наступних ознаках: лихоманка з ознобом, наявність клапанних дефектів із появою шумів серця при первинному ендокардиті або вираженій зміні їх характеру при вторинному, тромбоемболічні ускладнення та позитивні результати бактеріологічного дослідження. Значні труднощі представляє діагностика захворювання при стертій формі або атиповому перебігу.

На ЕКГ визначають ознаки гіпертрофії ЛШ (при ураженні аортального або мітрального клапана) або ПШ (при ураженні тристулкового клапана або клапана ЛА), можливі порушення AV-провідності, передсердна і шлуночкова екстрасистолія. У 25% випадків виявляють фібриляцію або тріпотіння передсердь.

ЕхоКГ дозволяє верифікувати діагноз, її рекомендується проводити всім хворим з підозрою на інфекційний ендокардит. ЕхоКГ дозволяє у значній мірі об'єктивно оцінити стан клапанного апарату серця, вчасно виявити вегетації клапанів, кальциноз, розрив хорд або стулки клапана, абсцес клапанного кільця та міокардіальний абсцес, уточнити характер вади серця, а також визначити необхідність термінового оперативного лікування хворих із недостатністю аортального/мітрального клапана, що гостро розвинулась і вираженим перевантаженням об'ємом ЛШ.

При одновимірному дослідженні ознаками вегетацій є нерівномірне потовщення однієї зі стулок клапана, густо розташовані «кошлаті» мілкохвильові її осциляції, рухливість стулки при цьому не обмежується. Метод дозволяє візуалізувати вегетації розміром 2–3 мм.

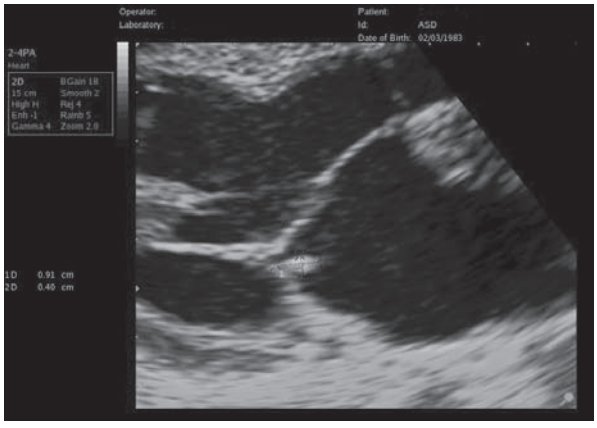


Рис. 7.1. *Інфекційний ендокардит, вегетація на задній стулці мітрального клапана. В-режим, парастернальна позиція, довга вісь, ZOOM*

При двовимірній ехоКГ вегетації визначаються у вигляді додаткових ехотіней, тісно зв'язаних зі стулками, які виходять поза звичайні межі їх локації (рис. 7.1). Частота виявлення вегетацій при ехоКГ-дослідженні залежить від їх величини, структури, локалізації, клапанної вади, що передує, тривалості захворювання. Виділяють три типи вегетацій: «сидячі», «на ніжці», «нитчасті» (рис. 7.2).

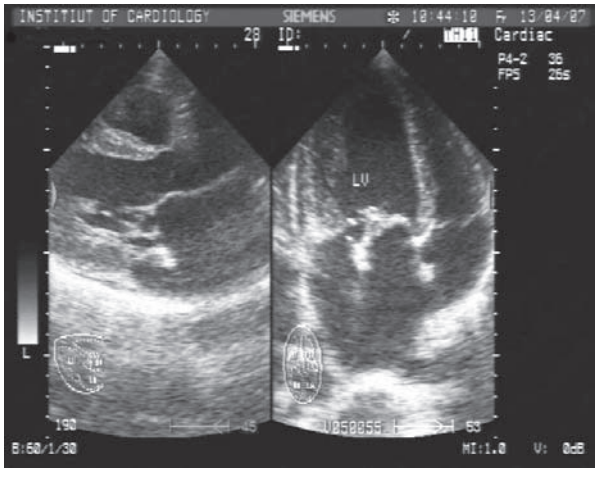


Рис. 7.2. *Інфекційний ендокардит, вегетації на стулках мітрального клапана. В-режим, апікальна чотирикамерна позиція*

За допомогою допплерівської ехоКГ визначають регургітацію на аортальному та мітральному клапанах у відповідну фазу серцевого циклу.

Тяжкість перебігу інфекційного ендокардиту на підставі даних ехоКГ-дослідження оцінюється за ступенем руйнування стулок, їх деформацією, утворенням абсцесів стулок, основи аорти, розривом хорд мітрального клапана, відривом стулки аортального клапана, результатом чого є зростання недостатності клапанів з переважженням відповідних камер серця. Збереження або зникнення вегетацій на фоні лікування (за даними ехоКГ) є ненадійним критерієм ефективності або неефективності антибіотикотерапії.

Черезстравохідна ехоКГ має значно більш високу чутливість відносно виявлення внутрішньосерцевих вегетацій (95–100% порівняно з 60–65% при проведенні трансторакальної ехоКГ).

Розроблені критерії, що дозволяють більш впевнено запідозрити діагноз інфекційного ендокардиту і які є показанням для проведення невідкладного ехоКГ-скринінгу і можливої госпіталізації (Horskotte D. et al., 2004):

- нове ушкодження клапана (шум регургітації);
- емболія неясної етіології (інсульт, інфаркт нирки);
- сепсис неясної етіології;
- гематурія, гломерулонефрит і підозра на інфаркт нирки;
- лихоманка у поєднанні з іншими факторами ризику інфекційного ендокардиту.

Катетеризація серця дозволяє виявити вади клапанів, вроджені дефекти, ураження коронарних артерій, оцінити ступінь вираженості гемодинамічних порушень у хворих з інфекційним ендокардитом. У ряді випадків проводити це дослідження небезпечно з огляду на ризик відриву вегетацій від клапана з наступною емболією судин великого кола кровообігу.

Посіви крові на стерильність — один із основних методів верифікації діагнозу інфекційного ендокардиту. Успішне виділення мікроорганізмів із крові залежить від дотримання ряду умов. У 50–55% випадків у гострий період та в 80–85% випадків у підгострий період посів крові виявляється стерильним. Причинами, що ускладнюють ідентифікацію збудника захворювання, є антибактеріальна терапія, що передує забору крові, недосконале бактеріологічне устаткування для проведення посіву, наявність у крові бактерій, що потребують застосування спеціальних середовищ (анаероби, сателіти і штами стрептокока зі зміненими властивостями (тіол- або вітамін B_6-залежні), L-форми бактерій, бруцели). Для виділення вірусів, рикетсій, хламідій, грибів потрібні спеціальні методи. Якщо посіви крові взяті у пацієнта, який не отримував лікування в попередні 2 тиж, то вид збудника вдається ідентифікувати у 96% випадків. Кращі перспективи по ідентифікації збудника інфекційного ендокардиту відкриває бактеріологічне дослідження артеріальної крові, частота виявлення позитивної гемокультури при цьому зростає.

Відповідно до модифікованих діагностичних критеріїв інфекційного ендокардиту діагноз може бути достовірним, імовірним та таким, що виключається, при наявності альтернативного (Bayer A.S., 1996).

Діагноз достовірного інфекційного ендокардиту встановлюють за наявності 2 основних критеріїв або 1 основного і 3 або 5 допоміжних критеріїв.

Діагноз можливого інфекційного ендокардиту встановлюють за наявності 1 основного та 1 або 3 допоміжних критеріїв.

Діагноз інфекційного ендокардиту виключається:

- при наявності альтернативного діагнозу, що пояснює наявні ознаки захворювання;
- при зникненні проявів, що нагадують ендокардит, після 4 днів антибактеріальної терапії;
- при відсутності морфологічних ознак інфекційного ендокардиту під час операції або при аутопсії.

Основні діагностичні критерії інфекційного ендокардиту

1. Позитивна гемокультура, характерна для інфекційного ендокардиту:

– типовий мікроорганізм, виділений із двох флаконів: *Streptococcus viridans, Streptococcus bovis*, бактерії групи HACEK; позагоспітальний штам *Staphylococcus aureus* або ентерококи при відсутності первинного вогнища; одноразова позитивна культура крові *Coxiella burneti* або IgG >1:800;

– повторні позитивні гемокультури, що характерні для інфекційного ендокардиту:

- у зразках крові, взятих з інтервалом >12 год;
- у всіх 3, в 3 з 4 або в більшості іншої кількості зразків крові, взятих на посів з інтервалом між першим і останнім забором крові >1 год.

2. ЕхоКГ-ознаки інфекційного ендокардиту:

– наявність характерних ехоКГ-ознак:

- вегетації на клапанах серця або інших структурах;
- внутрішньокардіальні абсцеси;
- дисфункція протезованих клапанів;

– поява нових ознак регургітації крові через клапани.

Допоміжні діагностичні критерії інфекційного ендокардиту

1. Попередні захворювання серця або внутрішньовенне вживання наркотиків.

2. Лихоманка >38 °С.

3. Судинні ускладнення: артеріальна емболія, інфаркт легені, мікотичні аневризми, внутрішньочерепний крововилив, симптом Лукіна, плями Жанев'є.

4. Імунні порушення: гломерулонефрит, вузлики Ослера, плями Рота, ревматоїдний фактор.

5. Позитивна гемокультура, що не відповідає основним критеріям, або серологічні ознаки активної інфекції, викликаної потенційним збудником інфекційного ендокардиту.

Діагностичні критерії інфекційного ендокардиту у пацієнтів літнього і похилого віку включають:

- лихоманку з ознаками СН неясного генезу;
- лихоманку з цереброваскулярними порушеннями;
- лихоманку з нирковою недостатністю неясного генезу;
- лихоманку і біль в ділянці спини;
- анемію неясного походження та зменшення маси тіла;
- шум, що знову з'явився над ділянкою серця;
- внутрішньолікарняну інфекцію з лихоманкою у хворих із встановленим внутрішньовенним катетером.

На жаль, середній термін встановлення діагнозу «інфекційний ендокардит» від перших скарг до звернення до лікаря становить не менше 2–3 міс, а при ураженні правих відділів серця і більше; до 87% хворих госпіталізують з неправильним діагнозом. Діагностика інфекційного ендокардиту у хворих літнього віку особливо складна, кількість діагностичних помилок досягає 50%.

Для встановлення правильного діагнозу необхідно враховувати весь комплекс проявів патологічного процесу.

Можливі «маски» інфекційного ендокардиту

1. Загальні: нездужання, анорексія, зниження маси тіла, блідість шкірних покривів, нічна пітливість.

2. Із боку серця: міокардит, перикардит, ураження клапанів, ІМ (шуми, аритмія, СН).

3. Із боку легень: частіше визначаються при поразці клапанів правих відділів серця і зумовлені розвитком повторних інфаркт-пневмоній, інфаркту легені (плеврит, кровохаркання, набряк легень).

4. Із боку органа зору: раптова сліпота, петехії на повіках, на очному дні — петехіальні крововиливи і плями Рота (білі округлі плями діаметром 1–2 мм, розташовані поверхнево, які іноді закривають судини сітківки, і складаються зі скупчень клітин, що утворилися внаслідок інфарктів сітківки), набряк і неврит зорового нерва.

5. Церебральні: ті, що мають перебіг під виглядом гострого порушення мозкового кровообігу, рідше — менінгіту або менінгоенцефаліту (ге-

міплегія, афазія, атаксія, головний біль, психічні порушення).

6. Ниркові: проявляються симптомами дифузного гломерулонефриту або інфаркту нирки (протеінурія, гематурія, гіпертензивний криз).

7. Гематологічні: проявляються анемією.

8. Із боку опорно-рухового апарата: артрит, остеомієліт.

9. Судинні: які відтворюють клініку системного васкуліту, тромбангіїту (геморагічний синдром, тромбоемболічні ускладнення).

Лікування

Терапія інфекційного ендокардиту базується на декількох принципах:

1. Терапія повинна бути по можливості етіотропною, тобто спрямована на ерадикацію конкретного збудника.

2. Необхідно застосовувати комбінацію декількох антибактеріальних препаратів для досягнення високих бактерицидних концентрацій і попередження розвитку резистентності.

3. Терапія повинна бути тривалою: при захворюванні стрептококової етіології — не менше 4 тиж, стафілококової — 6 тиж, при захворюванні, викликаному грамнегативними збудниками — не менше 8 тиж.

4. При наростанні ознак імунного конфлікту у формі гломерулонефриту, васкуліту, міокардиту та ін., а також прояві інфекційно-токсичного шоку розглядають питання про призначення ГКС.

5. При гострих формах інфекційного ендокардиту, викликаного переважно стафілококами і грамнегативними мікроорганізмами, доцільно проведення імунотерапії (антистафілококова плазма, антистафілококовий γ-глобулін) і дезінтоксикації.

6. При відсутності ефекту протягом 2 тиж після застосування адекватної антибіотикотерапії необхідна консультація кардіохірурга. Хірургічне лікування слід проводити за суворими показаннями і своєчасно.

Відповідно до наказу МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. «Стандарти надання допомоги кардіологічним хворим» програма лікування інфекційного ендокардиту передбачає наступний перелік медичних послуг:

Обов'язковий асортимент

- оперативне лікування;
- етіотропна терапія: антибіотикотерапія під контролем чутливості збудника, застосування ГКС та ін.
- симптоматичне лікування СН та ускладнень.

Додатковий асортимент

- застосування аміодарону у хворих із симптомними або тяжкими шлуночковими аритміями;
- внутрішньовенне введення симпатоміметичних засобів (допаміну і/або добутаміну);
- непрямі антикоагулянти у хворих із постійною формою фібриляції передсердь, наявністю тромбів у порожнинах серця, тромбоемболій в анамнезі.

При виборі антибіотика слід враховувати результати мікробіологічного дослідження, чутливість виділеного збудника.

Труднощі лікування насамперед зумовлені значним поширенням нетипових збудників захворювання з високою резистентністю багатьох мікроорганізмів до існуючих антибіотиків. Велике значення має і той факт, що антибіотики погано проникають у клапани серця та міокард і у багатьох випадках (наприклад при наявності штучних клапанів серця, шунтів, кардіостимуляторів) перебіг ендокардиту не завжди прогнозований. При виявленні інфекційного ендокардиту антибактеріальне лікування необхідно починати якомога раніше, не чекаючи ідентифікації збудника, оскільки процес швидко дисемінує. У випадках із невстановленим збудником інфекційного ендокардиту рекомендують починати терапію беталактамними антибіотиками та аміноглікозидами (схема 7.1). Відсутність ефекту через 3–5 днів і негативні результати бактеріологічного дослідження дозволяють припустити наявність стафілококового ендокардиту, що найімовірніше зумовлений пеніциліно- і метицилінорезистентними стафілококами, що потребує заміни антибіотика.

Найефективнішими вважаються бензил-пеніцилін, цефалоспорини і аміноглікозиди. Антибіотиком вибору для початкової терапії, як правило, є бензилпеніцилін у добовій дозі 12–24 млн ОД. Вибір цього антибіотика (при дотриманні дози, що рекомендується) пояснюється його доступністю, вираженою бактерицидною дією на широкий спектр мікроорганізмів і широким терапевтичним діапазоном.

Сучасна етіотропна хіміотерапія інфекційного ендокардиту у хворих з нормальною функцією нирок наведена в табл. 7.2.

Для лікування інфекційного ендокардиту, викликаного стрептококом, призначають бензилпеніцилін протягом 4 тиж або бензилпеніцилін у комбінації з аміноглікозидом (гентаміцин, тобраміцин протягом 2 тиж). Ці режими вимагають тривалої госпіталізації пацієнтів і використання

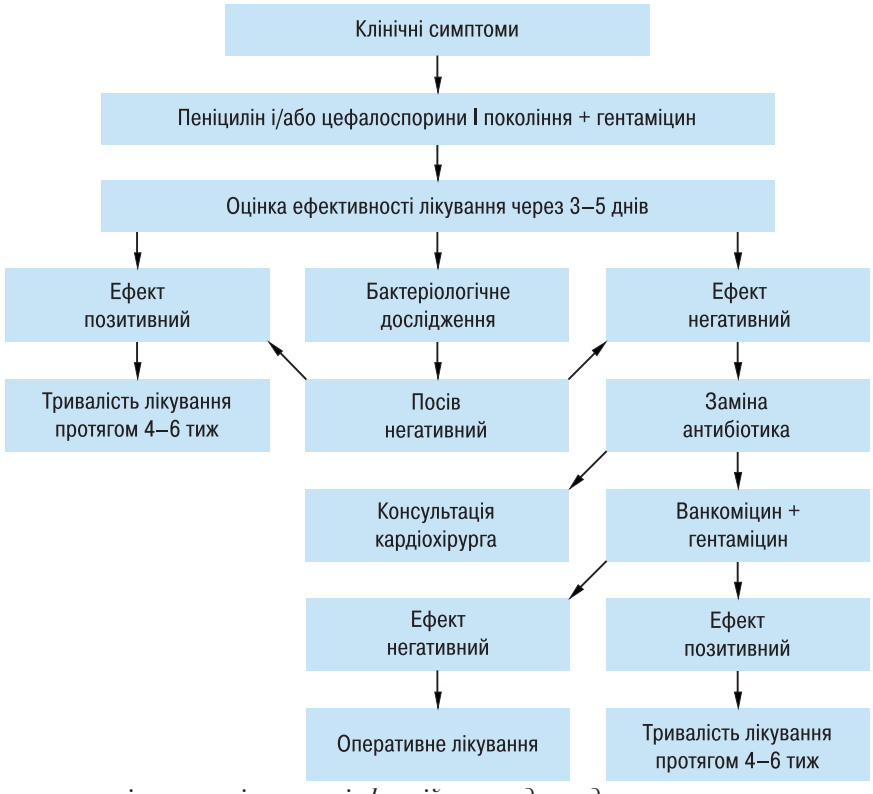


Схема 7.1. *Алгоритм емпіричного лікування інфекційного ендокардиту*

внутрішньовенних катетерів, що часто призводить до розвитку флебіту. AHA опублікувала результати двох досліджень по лікуванню цефтриаксоном пацієнтів зі стрептококовим ендокардитом. Висока ступінь вилікування (98%) після 4-тижневої терапії препаратом виправдовує застосування цефтриаксону з урахуванням спектру його активності та фармакокінетичних особливостей, що дозволяє призначати його 1 раз на добу і використовувати для амбулаторного лікування неускладненого інфекційного ендокардиту. При алергічних реакціях на пеніциліни і цефалоспорини рекомендовані глікопептидні антибіотики.

Сучасна антибіотикотерапія ентерококового ендокардиту з урахуванням того, що ентерококи значно менш чутливі до бензилпеніциліну і гентаміцину, включає комбінацію антибіотиків, що мають синергічну дію: амінопеніцилін (ампіцилін) або глікопептидний антибіотик (ванкоміцин, тейкопланін) з аміноглікозидами (гентаміцин, стрептоміцин). Серйозною проблемою є інфекційний ендокардит, викликаний ентерококами з високим рівнем резистентності до аміноглікозидів. У цих випадках призначають тривалу (8–12 тиж) терапію бензилпеніциліном або ампіциліном у високих дозах. При алергії до бета-лактамних антибіотиків слід призначати ванкоміцин у комбінації з аміноглікозидами внутрішньовенно, тейкопланін. Частота рецидивів при цьому становить 50%. При рецидиві показано кардіохірургічне лікування з імплантацією клапана. Якщо ентерококи резистентні до пеніцилінів, аміноглікозидів і ванкоміцину, ефективної антибактеріальної терапії немає. Можливе застосування лінезоліду в дозі 600 мг кожні 12 год.

Цефалоспорини не слід застосовувати для лікування ентерококового ендокардиту в зв'язку з первинною резистентністю до них цих мікроорганізмів.

При стафілококовому ендокардиті доведено, що бактерицидний ефект, стерилізація клапанів і профілактика їх тяжких ушкоджень забезпечуються вірогідніше при використанні комбінації пеніцилінів або цефалоспоринів, стійких до дії бета-лактамаз, і аміногликозидів. При неефективності терапії, виділенні пеніцилін- і метицилінорезистентних штамів золотавого або епідермального стафілокока або при алергії до бета-лактамних антибіотиків застосовують глікопептиди (ванкоміцин, тейкопланін) у поєднанні з аміноглікозидами. У випадку алергії до бета-лактамних антибіотиків при стафілококовому ендокардиті застосовують також лінкозаміди (лінкоміцин, кліндаміцин). Високу протистафілококову активність має цефепім.

Таблиця 7.2

Етіотропна хіміотерапія інфекційного ендокардиту

Антибіотик	Добова доза препарату (краще вводити внутрішньовенно)	Тривалість терапії, тиж
Стрептококи *(S. bovis, S. pneumonie, S. pyogenes* та ін.*)*		
1. Бензилпеніцилін або цефтриаксон + гентаміцин після цефтриаксону	12–24 млн ОД/добу в 4–6 введень 2 г/добу одноразово внутрішньовенно 3 мг/кг/добу в 2–3 введення внутрішньовенно 2 г/сут одноразово внутрішньовенно	4 4 2 2
2. Ванкоміцин	30 мг/кг/добу в 2 введення внутрішньовенно	4
3. Тейкопланин	У початковій дозі 6 мг/кг 2 раза на добу, потім 6 мг/кг/добу	1–4 дні 3–4
Ентерококи *(E. faecalis, E. faecium)*		
1. Бензилпеніцилін або ампіцилін + гентаміцин	12–24 млн ОД/добу внутрішньовенно кожні 4 год 175 мг/кг внутрішньовенно кожні 4 год 3 мг/кг/сут в 2–3 введення внутрішньовенно або внутрішньом'язово	4–6 4–6 4–6
2. Ванкоміцин + гентаміцин	30 мг/кг/добу в 2 введення внутрішньовенно 3 мг/кг/добу в 2–3 введення внутрішньовенно або внутрішньом'язово	4–6 4–6
3. Тейкопланін	У початковій дозі 6 мг/кг 2 раза на добу, потім 6 мг/кг/добу	1–4 дні 3–4
Стафілококи *(S. aureus, S. epidermidis)*		
Оксацилін + гентаміцин	8–12 г/добу у 3–4 введення 3 мг/кг/добу у 2–3 введення внутрішньовенно	4 Перші 3–5 днів
При алергії до пеніцилінів		
Ванкоміцин + гентаміцин	30 мг/кг/добу в 2 введення внутрішньовенно 3 мг/кг/добу в 2–3 введення внутрішньовенно	4–6 Перші 3–5 днів
Грамнегативні бактерії *(E. coli, Proteus spp., Pseudomonas spp., Klebsiella spp., Enterobacter spp., Serratia spp.)*		
1. Цефепім або цефтазидим + гентаміцин або тобраміцин	4 г у 2 введення 5 мг/кг у 3 введення 5–8 мг/кг у 3 введення	4 2 2
2. Іміпенем	2 г в 4 введення	4
Гриби *Candida spp., Aspergillus spp.*		
Амфотерицин В + флуконазол	1 мг/кг одноразово 400 мг одноразово	4–6 4–6

Ендокардити, викликані грамнегативними мікроорганізмами, майже завжди розвиваються в результаті внутрішньогоспітального інфікування і лікувати їх складно через наявність у збудників різних механізмів резистентності. Сучасна антибіотикотерапія припускає застосування аміноглікозидів (тобраміцин, нетилміцин, амікацин) одночасно з цефалоспоринами III–IV покоління (цефтриаксон, цефепім) або карбапенемів (іміпенем, меропенем) протягом 4–6 тиж.

При грибкових ендокардитах проводять комбіновану хіміотерапію амфотерицином В і флуконазолом у поєднанні з хірургічним лікуванням. Навіть при оптимальному лікуванні відзначають високу смертність і пізні рецидиви захворювання (через 2 роки і більше).

Для лікування пацієнтів із ендокардитом протезованих клапанів можна використати комбінацію цефалоспоринів з гентаміцином або тобраміцином, ефективне також застосування ванкоміцину. При захворюванні, викликаному епідермальним стафілококом, найчастіше застосовують ванкоміцин/тейкопланін із рифампіцином і гентаміцин. Недоцільно проводити монотерапію рифампіцином.

При тривалому проведенні антибактеріальної терапії внутрішньовенно рекомендують додавати гепарин із розрахунку 1 ОД/мл розчину антибіотика для запобігання утворення тромбів і 1 раз на тиждень вводити амфотерицин В (50 000 ОД внутрішньовенно крапельно) для попередження грибкової інфекції. Протигрибкові препарати доцільно застосовувати приблизно із середини курсу антибіотикотерапії, коли можна чекати розвитку грибкової інфекції. Для діагностики останньої і оцінки ефективності терапії необхідно періодично проводити посів із кореня язика та посів сечі для виявлення грибкової флори.

Дискусійним залишається питання про застосування ГКС, багато дослідників зверталися до цієї проблеми, але вона дотепер не вирішена. Нині можна стверджувати, що застосуван-

ня ГКС не запобігає руйнуванню клапанного апарата: пригнічуючи запальну реакцію навколо вогнища інфекції, вони, навпаки, зумовлюють більш швидке руйнування клапана. Гормональна терапія веде до пригнічення клітинного і гуморального імунітету, необхідного для боротьби з інфекцією, призводить до зниження фагоцитарної активності лейкоцитів і рівня утворення антитіл, що може сприяти генералізації септичного процесу. Призначати ГКС небажано до досягнення належного ефекту від застосування антибіотикотерапії (нормалізація температури тіла, тенденція до зниження ШОЕ). ГКС небезпечно застосовувати у випадках захворювання з негативними результатами гемокультури, коли лікарі змушені проводити емпіричну антибактеріальну терапію, а гормони, усуваючи лихоманку, анемію і нормалізуючи ШОЕ, позбавляють критеріїв оцінки ефективності цієї терапії. Неприпустиме застосування ГКС при рецидивах захворювання, особливо ранніх (протягом перших 2–3 міс), якщо немає можливості провести повну ерадикацію збудника. У випадках захворювання зі встановленим збудником і відомою його чутливістю до антибіотиків у застосуванні гормонів, як правило, немає необхідності.

Таким чином, ГКС не є препаратами першого ряду, їх застосування протипоказано при гострому септичному ендокардиті, наявності септичного синдрому при підгострому септичному ендокардиті, невизначеному виді збудника, відсутності ерадикації збудника, при інфекційному ендокардиті, що рецидивує. Несприятливий вплив ГСК на перебіг інфекційного ендокардиту, особливо в дозі 30 мг/добу, роблять їх застосування небажаним.

Показанням до призначення ГКС є інфекційно-токсичний шок, при якому короткочасне застосування ГКС у високих дозах (⩾100–200 мг у перерахуванні на преднізолон) життєво необхідно. Безсумнівним показанням до їх призначення є медикаментозна алергія. Відносним показанням до їх застосування є тяжке ураження нирок імунозапального характеру (протеїнурія >1 г/л) або міокарда.

При інфекційному ендокардиті, особливо гострому, проводять пасивну імунізацію готовими антитоксичними сироватками з метою нейтралізації циркулюючих у крові мікробних токсинів. Найбільш ефективним є застосування гіперімунної плазми (залежно від виду збудника — антистафілококова, антисиньогнійна та ін.). Антистафілококову плазму вводять внутрішньовенно крапельно по 125–250 мл щодня або через день (4–6 вливань на курс). Антисиньогнійну плазму вводять внутрішньовенно із розрахунку 4–6 мл/кг маси (в середньому 250 мл) з інтервалами між введенням 1–3 дні (4–6 вливань на курс). Антистафілококовий гаммаглобулін не тільки є джерелом антитіл, але також стимулює фактори неспецифічного імунітету, застосовується у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій по 5–10 мл щодня протягом 10 днів. Імуноглобулін людини вводять внутрішньовенно по 50 мл зі швидкістю 20–40 крапель/хв щодня протягом 3–5 днів.

Оперативне лікування проводиться як у ранній термін захворювання при лихоманці, що утримується, і бактеріємії, так і по закінченні як мінімум 4–6-тижневого курсу антибактеріальної терапії. Проведення хірургічного лікування необхідне приблизно у 20% хворих інфекційним ендокардитом.

Показаннями до оперативного втручання на нативних клапанах є:

- СН внаслідок недостатності аортального або мітрального клапана, що гостро виникла;
- персистуюча лихоманка і бактеріємія >8 днів, незважаючи на антибактеріальну терапію;
- абсцеси, псевдоаневризми, порушення провідності, міокардит;
- виявлення збудників, які часто не піддаються антибактеріальній терапії (гриби, *Brucella*, *Coxiella*);
- виявлення мікроорганізмів з високим потенціалом до швидкої деструкції структур серця (*S. Iugdunensis*);
- ураження міокарда і фіброзного кільця.

До відносних показань до хірургічного лікування інфекційного ендокардиту нативних клапанів відносять наявність масивних вегетацій на внутрішньосерцевих структурах (за даними ехоКГ), емболії периферичних судин, виділення в гемокультурі грамнегативної палички або стафілокока.

Хірургічний метод полягає у видаленні уражених клапанних структур з вегетаціями та імплантації штучного механічного або біологічного протеза. Останнім часом повідомляється про нові підходи до хірургічної тактики: висічення вегетацій, ушивання перфорації стулки клапана, ізольоване протезування однієї зі стулок мітрального або аортального клапана ксеноперикардом і санація камер серця, закриття порожнини абсцесу. Загальна 5-річна виживаність з урахуванням госпітальної летальності становить 70–75%.

Показаннями для проведення невідкладного хірургічного втручання при інфекційному ендокардиті протезованих клапанів серця є встановлена грибкова етіологія інфекційного ендокардиту, поява симптомів СН, ознак порушення функції протеза, внутрішньосерцевих абсцесів, прогресування порушень провідності серця, рецидивуючі емболічні ускладнення. Хірургічне лікування інфекційного ендокардиту протезованих клапанів супроводжується високим операційним ризиком. Операція може бути необхідною також для лікування пацієнтів з тяжкими системними емболічними ускладненнями, для видалення абсцесу селезінки або лікування мікотичних аневризм.

Прогноз

Без лікування інфекційний ендокардит практично завжди призводить до летального кінця, при медикаментозному лікуванні смертність досягає 80%, при хірургічному — 30%, що пояснюється перш за все несвоєчасністю встановлення діагнозу.

Для прогнозування результату захворювання важливе значення мають збудник, його вірулентність і стійкість до антибактеріальних засобів, а також локалізація клапанного ураження.

Пацієнт вважається вилікуваним, якщо протягом 2 міс після закінчення адекватної антимікробної терапії не виявляються симптоми інфекційного ендокардиту, немає підвищення температури тіла, ШОЕ, результати посівів крові негативні. Поновлення хвороби протягом перших 12 міс після виписки зі стаціонару розцінюється як рецидив, поновлення хвороби пізніше ніж через 1 рік — як повторне виникнення інфекційного ендокардиту. Раннім рецидивом вважається поява симптомів інфекційного ендокардиту протягом перших 3 міс.

Факторами, що погіршують прогноз хвороби, є наявність застійної СН, похилий вік, залучення в процес клапана аорти або декількох клапанів серця, полімікробна бактеріємія, неможливість ідентифікації етіологічного агента внаслідок негативних результатів посівів крові, резистентність збудника до бактерицидних препаратів першого ряду, пізній початок терапії. Особливо несприятливий прогноз — при наявності протезованих клапанів, розвитку абсцесів клапанного кільця або міокарда, виявленні грамнегативних збудників. При наявності грибкового ендокардиту внаслідок складності виділення збудника з гемокультури, низької ефективності лікування, генералізації процесу по судинній системі за рахунок частих емболій помирає 80–90% хворих.

Найбільш частою причиною смерті навіть у випадках адекватного лікування є СН, що розвивається внаслідок деструкції клапана або ушкодження міокарда. Крім того, до летального кінця можуть призвести емболія судин життєво важливих органів, розвиток ниркової недостатності або мікотичної аневризми, ускладнень після хірургічного втручання.

Профілактика

Профілактика розвитку інфекційного ендокардиту в хворих із підвищеним ризиком зводиться до попередження бактеріємії, що виникає після різних втручань і маніпуляцій. Антибіотикопрофілактику необхідно проводити пацієнтам із патологією серця при ризику розвитку інфекційного ендокардиту перед проведенням інвазивних процедур.

Показання до антимікробної профілактики у хворих високого ризику:

- наявність штучних клапанів серця або протезних матеріалів, що використані для пластики клапана (як біо-, так і механічних ендопротезів);
- перенесений раніше інфекційний ендокардит;
- вроджені вади серця:

  - некоригована синя вада, включаючи паліативні шунти та анастомози;

  - повністю скоригований вроджений дефект за допомогою протезного матеріалу або пристрою, що введений хірургічним або катетерним методом протягом перших 6 міс після процедури;

  - коригована вада з резидуальним дефектом у місці протезованого фрагменту або протезний пристрій;

- реципієнт серцевого трансплантата з клапанною регургітацією внаслідок структурно аномального клапана.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бешляга В.М., Кнышов Г.В., Руденко А.В. и др. (2003) Роль эхокардиографии в диагностике инфекционного эндокардита. Серце і судини, 4: 58–64.
2. Буткевич О.М., Виноградова Т.Л. (2000) Некоторые вопросы современной терапии инфекционного эндокардита. Терапевт. арх., 9: 54–57.
3. Демин А.А., Дробышева В.П. (2000) Антибактериальная химиотерапия инфекционного эндокардита. Клин. антимикробная химиотерапия, 1: 25–27.
4. Кнышов Г.В., Коваленко В.Н. (ред.) (2004) Инфекционный эндокардит. Морион, Киев, 256 с.
5. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г. (2001) Некоронарогенные болезни сердца. Практ. руководство. Морион, Киев, 480 с.
6. Коваленко В.М., Лутай М.І., Сіренко Ю.М. (ред.) (2007) Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування кардіологічних хворих. Київ, 122 с.
7. Коваленко В.Н. (ред.) (2008) Руководство по кардиологии. Морион, Киев, 1424 с.
8. Наказ № 436 Міністерства охорони здоров'я України від 03.07. 2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія» (2006). Укр. кардіол. журн., 6: 89–115.
9. Никонов В.В. (2007) Инфекционный эндокардит. Медиц. неотлож. сост., 5: 44–47.
10. Оганов Р.Г., Фомина И.Г. (ред.) (2006) Болезни сердца: руководство для врачей. Литтерра, Москва, 1328 с.

11. Ребров А.П., Пономарева Е.Ю., Белова А.А. и др. (2000) Инфекционный эндокардит: качество диагностики и клинические особенности. Терапевт. арх., 9: 50–53.
12. Руденко А.В., Крикунов А.А. (2004) Клинические проявления и диагностика инфекционного эндокардита. Серце і судини, 1: 96–104.
13. Шиллер Н., Осипов М.А.(2005) Клиническая эхокардиография. 2-е изд. Практика, Москва, 344 с.
14. Anderson D.J., Goldstein L.B., Wilkinson W.E. et al. (2003) Stroke location, characterization, severity, and outcome in mitral vs aortic valve endocarditis. Neurology, 61: 1341–1346.
15. Bayer A.S. (1996) Revised diagnostic criteria for infective endocarditis. Cardiol. Clin., 14: 345–350.
16. Baddour L.M., Wilson W.R., Bayer A.R. et al. (2005) Infective endocarditis, diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. A statement for healthcare professionals from the Committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease, Council on cardiovascular disease in the young, and the Councils on clinical cardiology, stroke, and cardiovascular surgery and anesthesia, American Heart Association – executive summary. Circulation, 111: 3167–3184.
17. Cabell C.H., Jollis J.G., Peterson G.E. et al.(2002) Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. Arch. Intern. Med.,162: 90–94.
18. Durack D.T., Bright D.K., Lukes A.S.(1994) Duke Endocarditis Service. New criteria for diagnosis of infective endocarditis. Amer. J. Med., 96: 200–209.
19. Evangelista A., Gonzalez-Alujas M.T. (2004) Echocardiography in infective endocarditis. Heart, 90: 614–617.
20. Galderisi M., Mondillo S. (2007) Echocardiography in clinical practice. One Way S.r.l., 120 p.
21. Greub G., Lepidi H., Rovery C. et al. (2005) Diagnosis of infectious endocarditis in patients undergoing valve surgery. Amer. J. Med., 118: 230–238.
22. Horskotte D., Follath F., Gutchik E. et al. (2004) Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. Executive summary. The task force on infective endocarditis of the European society of cardiology. Eur. Heart J., 25: 267–276.
23. Kuruppu J.C., Corretti M., Mackowiak P. et al. (2002) Overuse of transthoracic echocardiography in the diagnosis of native valve endocarditis. Arch. Intern. Med., 162: 1715–1720.
24. Le T., Bayer A.S. (2003) Combination antibiotic therapy for infective endocarditis. Clin. Infect. Dis., 36: 615–621.
25. Li J.S., Sexton D.J., Mick N. et al. (2000) Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin. Infect. Dis., 30: 633–638.
26. Nishimura R.A., Carabello B.A., Faxon D.P et al. (2008) ACC/AHA 2008 guideline update on valvular heart disease: focused update on infective endocarditis. Circulation, 118: 887–896.
27. Petti C.A., Fowler V.G. Jr (2003) Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis. Cardiol. Clin., 21: 219–233.
28. Prendergast B.D. (2004) Diagnostic criteria and problems in infective endocarditis. Heart, 90: 611–613.
29. Sachdev M., Peterson G.E., Jollis J.G. (2002) Imaging techniques for diagnosis of infective endocarditis. Infect. Dis. Clin. North. Amer., 16: 319–337.
30. Sekido M., Takano T., Takayama M. et al. (1999) Survey of infective endocarditis in the last 10 years: analysis of clinical, microbiological and therapeutic features. J. Cardiol., 33: 209–215.
31. Stryjewski M.E., Corey G.E. (2005) Treatment protocols for bacterial endocarditis and infection of electrophysiologic cardiac devices Biofilms, Infection, and antimicrobial therapy, eds. Pace, Rupp, and Finch. Boca Raton: CRC Press, P. 428–449.
32. Topol E.J. (Ed.) (2007) Textbook of cardiovascular medicine. 3th ed. Lippincott Williams&Wilkins, 1628 p.
33. Thuny F., Disalvo G., Belliard O. et al. (2005) Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. Circulation., 112: 69–75.
34. Valente A.M., Jain R., Scheurer M. et al. (2005) Staphylococcus aureus bacteremia in childhood: who is at risk for endocarditis? Pediatrics.,115: 15–19.
35. Wilson W., Taubert K.A., Gewitz M. et al. (2007) Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association. Circulation, 116: 1736–1754.

ГЛАВА 8 ■ МЕТАБОЛІЧНА КАРДІОМІОПАТІЯ

О.І. Несукай

Визначення
Етіологія
Патогенез
Патологічна анатомія
Клінічна картина
Діагностика
Лікування
УРАЖЕННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ПРИ ЕНДОКРИННИХ ПОРУШЕННЯХ 961
Ураження серця при цукровому діабеті
Патогенез
Патологічна анатомія
Клінічна картина і діагностика
Лікування
Тиреотоксична хвороба серця
Патогенез
Гемодинаміка
Патологічна анатомія
Клінічна картина і діагностика
Лікування
КЛІМАКТЕРИЧНА (ДИСГОРМОНАЛЬНА) КАРДІОМІОПАТІЯ ... 964
Епідеміологія
Патогенез
Клінічна картина
Діагностика
Лікування
Прогноз
УРАЖЕННЯ СЕРЦЯ ПРИ ПОРУШЕННІ ОБМІНУ РЕЧОВИН 966
Порушення білкового обміну. Амілоїдоз
Визначення
Етіологія і патогенез
Патологічна анатомія
Клінічна картина
Діагностика
Лікування
Прогноз
Порушення переважно ліпідного обміну
Голодування і кахексія
Патогенез
Патологічна анатомія
Клінічна картина і діагностика
Ожиріння
Епідеміологія
Етіологія
Патогенез
Гемодинаміка
Патологічна анатомія
Клінічна картина
Діагностика
Лікування
АЛКОГОЛЬНА КАРДІОМІОПАТІЯ 972
Епідеміологія
Етіологія
Патогенез
Патологічна анатомія
Клінічна картина
Діагностика
Лікування
Прогноз
ЛІТЕРАТУРА 974

Визначення

Метаболічна кардіоміопатія (раніше її визначали як дистрофію міокарда, міокардіодистрофію) — ураження міокарда без ознак запалення різної етіології, в основі якого лежить порушення обміну речовин, процесу утворення енергії і/або порушення її перетворення в механічну роботу, що призводить до дистрофії міокарда і недостатності скорочувальної та інших функцій серця.

Етіологія

Метаболічна кардіоміопатія розвивається в результаті впливу патогенних чинників при різних захворюваннях і станах (схема 8.1).

Серед фізичних чинників можуть розглядатися радіація, вібрація, перегрівання, переохолодження, гіперінсоляція.

До хімічних чинників відносяться лікарські засоби, токсичний вплив побутових і промислових отрут.

Схема 8.1. *Захворювання і стани, які призводять до розвитку метаболічної кардіоміопатії*

Патогенез

У виникненні і розвитку метаболічного ураження міокарда при різних захворюваннях суттєве значення має порушення іннервації, транспорту та утилізації енергії в кардіоміоцитах, тобто їх енергозабезпечення.

Напруженість регулюючих систем, функцій міокарда та метаболічних процесів у кардіоміоцитах обмежує резервні можливості серця. Тривала гіперфункція сама по собі, а особливо у несприятливих умовах на фоні основного захворювання, може призвести до виникнення енергетичного дефіциту і порушення пристосувальних змін у міокарді.

Механізми зниження продукції енергії в ураженому серці включають зниження щільності капілярів, збільшення міжкапілярної відстані, а також збільшений діаметр гіпертрофованих кардіоміоцитів, що погіршує дифузію кисню і зумовлює виникнення гіпоксії міокарда. Один із механізмів пов'язаний також з порушенням функції мітохондрій, яке зумовлене редукованим синтезом окисних ензимів. Зниження синтезу окисних ензимів відбувається внаслідок порушення проліферативної реакції, що частково опосередкована експресією рецепторів PPARα, які відіграють ключову роль у біогенезі мітохондрій. Ці рецептори регулюють транскрипцію багатьох ензимів і переносників (транспортерів), які беруть участь у транспорті і окисненні жирних кислот. Знижується також здатність серця відновлювати запаси макроергічних фосфатів. Зменшення окиснення жирних кислот викликає накопичення ліпідів, що сприяє некрозу ушкоджених мембран, при цьому вивільнення реактивних молекул (цитохромів, радикалів кисню) призводить до апоптозу. Прискорений гліколіз, викликаний порушенням процесів окисного фосфорилування, призводить до ацидозу, що в свою чергу інгібує багато реакцій, які включені в процес скорочення — розслаблення. Одним із таких процесів найбільш важливим є підвищення концентрації кальцію в цитозолі, що ініціює безліч реакцій, які призводять до некрозу міоцитів.

У прогресуванні метаболічної кардіоміопатії провідну роль відіграє посилення реакцій вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів клітинних мембран. Пошкоджуючи мембрани, гідроперекиси і вільні радикали знижують активність ліпідозалежних ферментативних реакцій (до яких відносяться основні життєвоважливі ферменти іонного транспорту і дихального ланцюга мітохондрій), змінюють мембранорецепторні системи клітини, зумовлюючи розвиток медіаторного дисбалансу, активують протеолітичні та лізосомальні ферменти.

Патологічна анатомія

Метаболічні ураження міокарда охоплюють всі стадії порушення обміну серцевого м'яза — від функціональних розладів до грубих структурних змін. Морфологічні зміни відбуваються всередині клітин міокарда і не супроводжуються збільшенням їх кількості. Найбільш чутливі до патогенних впливів мітохондрії та ендоплазма-

тична мережа. Для дегенеративних змін міокарда характерне мозаїчне порушення структури кардіоміоцитів: у тій самій клітині серед набряклих мітохондрій із частково або повністю зруйнованими внутрішніми перегородками можуть бути мітохондрії з нормальною структурою.

Як правило, усунення патогенної причини призводить до поступової нормалізації ультраструктур кардіоміоцита, яка зумовлена внутрішньоклітинними регенераторними процесами. Ушкоджені міофібрили відновлюються у результаті активної діяльності рибосом: поступово зменшується внутрішньоклітинний набряк, з'являються зерна глікогену, зменшується кількість жирових включень. При тривалому та інтенсивному впливі ушкоджуючих факторів на міокард дистрофічні зміни можуть призводити до глибоких морфологічних змін, що закінчуються розвитком міокардіофіброзу.

Втрата частини міокарда відновлюється шляхом збільшення маси специфічних структур у неушкоджених клітинах, відбувається гіперплазія мітохондрій, саркоплазматичного ретикулума, рибосом. У результаті розвивається гіпертрофія міокарда, що являє собою компенсаторну регенераторно-гіперпластичну реакцію, характерну для міокарда. Біохімічні процеси частіше порушуються у ЛШ.

Клінічна картина

Клінічні прояви різноманітні і не є специфічними. Початкові стадії можуть мати безсимптомний перебіг, згодом зниження скоротної функції міокарда може призвести до тяжкої СН.

Часто на фоні проявів основного захворювання визначають кардіалгію (частіше в області верхівки серця (92%), рідше — за грудиною (15%)), розширення границь серця, приглушеність тонів, невеликий систолічний шум на верхівці серця, порушення ритму (в основному екстрасистолічну аритмію).

Діагностика

ЕКГ є основним методом розпізнавання дистрофічних змін міокарда, які стосуються в основному процесу реполяризації і проявляються найчастіше змінами кінцевої частини шлуночкового комплексу: визначається депресія сегмента *ST*, що має висхідний характер до позитивного зубця *T*. Зубець *T* також може бути деформованим, низькоамплітудним, згладженим або негативним.

Також визначається зниження вольтажу комплексу *QRS*, особливо виражене при ожирінні і мікседемі, при тиреотоксикозі амплітуда зубців, як правило, збільшена. У деяких випадках можуть виникати уповільнення внутрішньопередсердної провідності, збільшення інтервалу *Q–T*, порушення внутрішньошлуночкової провідності. Серед порушень ритму найчастіше відзначають синусову тахікардію і екстрасистолічну аритмію.

При формулюванні діагнозу слід насамперед вказати основне захворювання або етіологічний чинник, характер перебігу кардіоміопатії та основні клінічні прояви (наявність порушень ритму і провідності, стадію СН).

У диференціальній діагностиці метаболічної кардіоміопатії мають значення навантажувальні та медикаментозні проби, при потребі проводиться коронарографія.

Лікування

Незалежно від пошкоджувального чинника, принциповими для метаболічної кардіоміопатії можуть бути наступні положення:

- порушення метаболізму міокарда при своєчасному лікуванні оборотні;
- виражена СН розвивається порівняно рідко, в основному в кінцевій стадії захворювання, але СН, що виникла, резистентна до серцевих глікозидів і успіх терапії цілком залежить від ступеня відновлення порушеного обміну речовин у міокарді.

Допомогу хворим слід починати з виявлення і усунення причини розвитку дистрофії міокарда. Велике значення має відмова від паління і зловживання алкоголем, виключення фізичного та психоемоційного перенапруження.

Поряд з лікуванням основного захворювання необхідне відновлення адекватного енергетичного обміну. На перший план виступає застосування комплексу лікарських засобів, спрямованих на поліпшення транспорту кисню в тканини та його утилізації.

На обмін речовин у клітині впливають дві групи лікарських засобів: регулятори екстрацелюлярної природи (гормональні препарати, блокатори і стимулятори центральної і периферичної нервової системи) і регулятори метаболізму інтрацелюлярної природи (ферменти і антиферменти, вітаміни, кофактори, різноманітні метаболіти), які впливають на різні шляхи обміну речовин.

При порушенні процесів окисного фосфорилювання застосовують комплекс вітамінів, що включає вітаміни B_1, B_2, пантотенову і ліпоєву кислоти. Вітаміни групи В впливають на білковий, ліпідний, вуглеводно-енергетичний обмін, синтез амінокислот, нуклеотидів.

Серед препаратів з антиоксидантними властивостями широко застосовують токоферолу

ацетат, його одночасне застосування з вітаміном РР (нікотиновою кислотою) сприяє покращанню енергетичного забезпечення скоротної функції міокарда. Активним антиоксидантом, що бере участь у окислювально-відновних процесах, є вітамін С.

Велике значення для нормалізації метаболізму міокарда має достатнє надходження в організм незамінних амінокислот; у тому числі метіоніну, лейцину, аланіну, валіну, лізину, трионіну, триптофану, що є пластичним матеріалом для синтезу білка, ферментів, коферментів. З метою покращання їх засвоєння рекомендується призначати ці засоби у комплексі з анаболічними стероїдами (метандієнон, нандролон).

При прогресуванні дистрофічного процесу показане застосування внутрішньо калію хлориду, калію і магнію аспарагинату з метою усунення закономірного дефіциту внутрішньоклітинного калію і порушення балансу кальцію та магнію, що призводить до відновлення регуляції всіх функцій міокарда (збудливості, провідності, автоматизму та скоротливості).

Для активації синтезу білків та нуклеїнових кислот застосовують солі оротової кислоти (оротат калію/магнію).

Проведена терапія повинна бути спрямована на підвищення генерації енергії та стійкості міокарда до гіпоксії. Останнім часом велику увагу приділяють ролі серотонінергічної системи в регуляції стресорної реакції. Специфічною особливістю нікотинаміду є його здатність стимулювати процеси аеробного окиснення і обмін глікогену, тим самим підвищуючи стійкість кардіоміоцитів до гіпоксії.

Тривалість інтенсивної метаболічної терапії на ранніх стадіях у хворих з переважно функціональними порушеннями становить 3 тиж. При прогресуванні дистрофії міокарда і виявленні органічного ураження серця курс терапії слід повторювати кілька разів на рік.

УРАЖЕННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ПРИ ЕНДОКРИННИХ ПОРУШЕННЯХ

Серцево-судинна система часто залучається до патологічного процесу при захворюваннях залоз внутрішньої секреції. У клінічній картині можуть переважати функціональні зміни з боку серцево-судинної системи, і пацієнт з ендокринним захворюванням стає фактично «кардіальним» хворим. Ураження серця при ендокринних захворюваннях в основному зумовлено порушеннями обміну, викликаними нестачею або надлишком того або іншого гормону в організмі.

УРАЖЕННЯ СЕРЦЯ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

Термін «діабетична кардіоміопатія» вперше запропонований в 1954 р. для позначення кардіальних змін, що передують ІХС.

Патогенез

Патогенез метаболічної кардіоміопатії при цукровому діабеті багатофакторний, ураження серцево-судинної системи зумовлене складними порушеннями процесів обміну, що виникають у зв'язку з абсолютною або відносною недостатністю інсуліну та порушенням толерантності до глюкози.

Патогенез міокардіальних порушень включає кілька основних механізмів: пошкодження кардіоміоцитів, мікроциркуляторні та нейровегетативні порушення. Перший механізм пов'язаний з порушенням метаболізму кардіоміоцитів, зниженням ефективності енергетичних, пластичних процесів і зміною іонного метаболізму, в результаті чого знижуються компенсаторні можливості серцево-судинної системи, порушується скоротна функція міокарда, зменшується толерантність до фізичних навантажень. Другий механізм ґрунтується на мікроциркуляторних порушеннях у дрібних артеріях міокарда як локальний прояв генералізованої мікроангіопатії. Третій механізм включає ураження вегетативної нервової системи в результаті формування нейровегетодистонії.

Кардіоміопатія, що не зумовлена порушенням коронарного кровообігу, виникає у хворих молодого віку з ювенільним цукровим діабетом, для яких не характерний розвиток вираженого атеросклерозу, або у пацієнтів старшого віку без супутньої ІХС.

Інсулін чинить на серце пряму дію, що полягає у збільшенні надходження і стимуляції окиснення глюкози і лактату, підвищенні утворення глікогену в клітинах міокарда. Непрямий ефект інсуліну проявляється у зниженні вмісту вільних жирних кислот у плазмі крові, зменшенні їх надходження в серцевий м'яз.

Дефіцит інсуліну викликає порушення утилізації тканинами глюкози і підсилює розщеплення ліпідів і білків, а також призводить до виражених змін складу внутрішнього середовища організму — гіперглікемії, гіперкетонемії, гіперліпідемії з накопиченням у крові вільних жирних кислот, диспротеїнемії, метаболічного ацидозу, оксидантного стресу, що викликає апоптоз міоцитів.

Ці порушення є визначальними факторами зміни структури і функції міокарда.

Патогенез і морфогенез діабетичного ураження серця зумовлені не тільки впливом гіперінсулінемії на ендотелій судин, енергетичні та метаболічні процеси в міокарді, але й безпосередньо пов'язані з токсико-метаболічним ушкодженням кардіоміоцитів.

Існує думка, що причиною руйнування структур кардіоміоцитів, порушення структури саркомеліі і її дериватів, порушення іонної рівноваги та зниження активності актоміозинового комплексу кардіоміоцитів є пряма глюкозотоксичність.

У патогенезі кардіоміопатії важливу роль відіграє тканинна гіпоксія. Велике значення у розвитку гіпоксії має порушення транспорту кисню кров'ю, функції дихальних ферментів під впливом вираженого ацидозу. При цукровому діабеті потреба тканин, у тому числі міокарда, у кисні підвищена.

Важливим чинником розвитку міокардіодистрофії є порушення нейроендокринної регуляції функції серця, яке пов'язане з переважанням ефектів контрінсулярних гормонів. Доведено, що у пацієнтів підвищується продукція адренокортикотропного і соматотропного гормонів, а також глюкокортикоїдів, катехоламінів і глюкагону, що призводить до ініціації цілої групи метаболічних та ультраструктурних процесів, які викликають розвиток метаболічної кардіоміопатії.

Патогенез збільшення жорсткості міокарда пов'язаний з порушенням транспорту кальцію, електромеханічним дисбалансом, що супроводжується асинхронністю розслаблення та механічних факторів.

Патологічна анатомія

Фіброз міокарда, що відзначається при метаболічних порушеннях, пов'язаний з порушенням внутрішньоклітинного метаболізму оксиду азоту і кальцію, а також з проліферативними процесами, зумовленими дією інсуліну та ІФР. Морфологічною основою дистрофії міокарда при цукровому діабеті є мікроангіопатія, що характеризується інфільтрацією тучними клітинами і фібриноїдним набряком стінок дрібних судин. При морфологічному дослідженні виявляють розвиток апоптозної дегенерації, втрату синаптичних пухирців, появу великих вакуолей у цитоплазмі клітин симпатичних гангліїв. При гістохімічному дослідженні в стінках судин визначається відкладення глікопротеїнів, а на ультраструктурному рівні — потовщення базальної мембрани судинної стінки. Важливе значення надають дезорганізації м'язових волокон гіпертрофованого міокарда.

Клінічна картина і діагностика

Хворі з ювенільним цукровим діабетом іноді відзначають біль колючого характеру в ділянці серця. Виникнення тахікардії у стані спокою пов'язане з ураженням блукаючого нерва і відносним переважанням тонусу симпатичного відділу вегетативної нервової системи. Тахікардія супроводжується неефективними скороченнями міокарда, що призводить до виснаження енергоресурсів і, як наслідок, до зниження скоротної функції міокарда і розвитку СН.

Розміри серця в межах норми. Деяке приглушення тонів серця і систолічний шум на верхівці частіше відзначають у осіб, які хворіють цукровим діабетом >5 років. У подальшому гіперглікемія та інсулінорезистентність асоціюються із збільшенням маси ЛШ і появою симптомів СН.

На ЕКГ визначається синусова тахікардія або брадикардія, шлуночкова екстрасистолічна аритмія, порушення процесів реполяризації: зсув сегмента *ST*, зміна амплітуди, інверсія, сплощення, згладженість або двофазність зубця *T*, порушення внутрішньошлуночкової провідності.

При ехоКГ-обстеженні найбільш ранньою ознакою ураження міокарда при цукровому діабеті є порушення діастолічної функції, що відзначають у 27–69% безсимптомних хворих.

Рівень глікемії у плазмі крові натще >7,0 ммоль/л.

Лікування

Одним із основних завдань лікування хворих з діабетичною кардіоміопатією є профілактика подальшого прогресування ураження міокарда і розвитку СН. Важливою є боротьба з факторами ризику: палінням, ожирінням, малорухомим способом життя, незбалансованим харчуванням. Рекомендації з оптимізації способу життя повинні бути обґрунтованими щодо необхідності дотримування відповідної низькокалорійної дієти для зменшення маси тіла, відмови від паління, регулярних фізичних навантажень.

Важливим завданням є нормалізація обміну речовин, що включає досягнення цільових рівнів глюкози, аглюкозурії, нормалізації рівня глікозильованого гемоглобіну. Регулярні фізичні навантаження дозволяють знизити резистентність до інсуліну, підвищити толерантність до глюкози, сприяють утилізації глюкози крові і вільних жирних кислот у м'язовій тканині, позитивно

впливають на функціонування серцево-судинної системи.

Фармакотерапія цукрового діабету II типу спрямована на посилення секреції інсуліну, зниження інсулінорезистентності. До складу терапії включені препарати з різними механізмами дії: бігуаніди, похідні сульфонілсечовини, глітазони, глініди, інгібітори α-глюкозидази, інсулін. Застосування метформіну дозволяє покращити контроль глюкози крові у хворих на цукровий діабет і сприяє зниженню загальної смертності на 36%.

Для відновлення метаболічних порушень у міокарді призначають препарати α-ліпоєвої кислоти, що активує ферменти мітохондрій, збільшує окиснення глюкози, сповільнює глюконеогенез і кетогенез, як антиоксидант захищає клітини від ушкоджувальної дії вільних радикалів. Застосовують також препарати, що сприяють корекції порушень обміну речовин в міокарді: триметазидин, триметилгідразинію пропіонат.

ТИРЕОТОКСИЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ

Патогенез

Порушення функції серцево-судинної системи є частим ускладненням тиреотоксикозу. Зміни серцево-судинної системи при тиреотоксикозі («тиреотоксичне серце») зумовлені впливом надлишкової кількості тиреоїдних гормонів (L-тироксину і 3,5,3-трийод-L-тироніну) на процеси обміну в міокарді, гемодинаміку і симпатичну нервову систему. Одним із важливих ефектів тиреоїдних гормонів є роз'єднання окисного фосфорилування, що призводить до зниження в серцевому м'язі вмісту АТФ і креатинфосфату. У результаті відбувається пригнічення анаболічних процесів: знижується синтез і посилюється розпад глікогену і білка, знижується вміст калію в еритроцитах та інших клітинах. Споживання кисню міокардом збільшується, але ефективність його утилізації в процесі біологічного окиснення знижується. При надмірній кількості тироксину порушується проникність мітохондріальних мембран.

Під впливом тиреоїдних гормонів відбувається посилення скоротної функції міокарда, вірогідно, внаслідок активізації стимулювального впливу на серце і прямої дії тироксину на серцевий м'яз. Унаслідок порушень енергетичних процесів і роботи калій-натрієвого насоса відбувається прискорення спонтанної деполяризації в клітинах синусного вузла, що призводить до утворення в ньому імпульсів з вищою частотою. Надлишок тиреоїдних гормонів змінює симпатичний і парасимпатичний вплив на міокард. При вираженому тиреотоксикозі в результаті різкого зниження ефективності біологічного окиснення, переважання розпаду білка над його синтезом знижується рівень енергетичних ресурсів і пластичних процесів, що в результаті призводить до пригнічення скоротної функції міокарда.

Гемодинаміка

В основі гіперфункції серця при тиреотоксикозі лежить підвищення скоротної здатності міокарда, яке зумовлене як підвищенням активності симпатичної нервової системи, так і безпосередньою дією тиреоїдних гормонів на міокард. При тиреотоксикозі відбуваються різкі зміни гемодинаміки: збільшується ХОК (в основному за рахунок підвищення ЧСС), швидкість кровотоку і ОЦК. Периферичний судинний опір у великому колі кровообігу знижується, а в малому підвищується. У результаті підвищується пульсовий тиск. Серцевий м'яз відчуває діастолічне перевантаження, а праві відділи серця ще і систолічне перевантаження, збільшена робота серця відбувається у вкрай несприятливому для нього режимі: внаслідок змін гемодинаміки ЛШ працює в умовах постійної ізотонічної гіперфункції, а правий — в умовах змішаного типу гіперфункції (навантаження об'ємом і опором), проте при цьому відсутні умови для розвитку компенсаторної гіпертрофії міокарда (посилений розпад і знижений синтез білка, зменшена кількість АТФ і креатинфосфата). Все це досить швидко призводить до розвитку СН.

Патологічна анатомія

Гістологічні зміни міокарда при тиреотоксикозі характеризуються запаленням і дегенерацією аж до розвитку вогнищ некрозу і фіброзу. Гістологічні зміни в міокарді непостійні і неспецифічні. Чинники, що зумовлюють ураження серцево-судинної системи у хворих з дифузним токсичним зобом, спочатку викликають дистрофічні зміни, а надалі дегенеративно-склеротичні. При тяжкому перебігу захворювання виникають дегенеративні зміни в мітохондріях і їх розпад.

Клінічна картина і діагностика

Хворі часто скаржаться на біль у ділянці серця ниючого, колючого, нерідко стенокардитичного характеру, а також серцебиття, що виникає в стані спокою, а при фізичному навантаженні неадекватно посилюється. Хворі відзначають підви-

щену збудливість, пітливість, м'язову слабкість, тремор рук, зменшення маси тіла. Істотним симптомом є постійна синусова тахікардія, вираженість якої зростає відповідно до ступеня тяжкості токсичного зоба. У 10–20% хворих діагностується тахісистолічна форма фібриляції передсердь. Характерне підвищення САТ, яке зумовлене збільшенням серцевого викиду. Задишка має місце як при навантаженні, так і у стані спокою. СН, в основному правошлуночкова, відзначається в 15–25% випадків. Ознаки лівошлуночкової недостатності звичайно виражені менше, оскільки дуже швидко виникає слабкість ПШ.

При огляді відзначається прекардіальна пульсація і пульсація артерій. Аускультативно — підвищення звучності тонів серця, особливо першого, майже завжди вислуховується систолічний шум на верхівці серця і ЛА.

На ЕКГ, крім синусової тахікардії або фібриляції передсердь, відзначається підвищення амплітуди зубця *P*, іноді зміни комплексу *QRS*, зниження сегмента *ST* і вольтажу зубця *T*.

При ехоКГ-дослідженні на ранній стадії захворювання виявляють помірну гіпертрофію — потовщення задньої стінки, міжшлуночкової перегородки і збільшення скорочувальної функції ЛШ. У подальшому розвивається дилатація порожнин серця, збільшується маса міокарда, зменшується систолічний об'єм крові і ХОК, знижується скоротна функція міокарда.

У сироватці крові визначається підвищення рівнів загального і вільного тироксину, трийодтироніну, зниження рівня тиреотропного гормону.

Лікування

Проводиться у трьох напрямках: нормалізація функції щитовидної залози (досягнення еутиреоїдного стану), усунення симптомів недостатності кровообігу і відновлення синусового ритму (при фібриляції передсердь).

З метою компенсації тиреотоксикозу застосовують антитиреоїдні препарати або проводиться оперативне лікування або радіойодотерапія.

Для зменшення синусової тахікардії застосування серцевих глікозидів недоцільне; широко призначають блокатори β-адренорецепторів. При тахісистолічній формі фібриляції передсердь проводять комбіновану терапію антиаритмічними засобами (пропафенон) і блокаторами β-адренорецепторів, досягаючи відновлення синусового ритму або переведення фібриляції передсердь у нормосистолічну форму.

Лікування СН не має специфічних особливостей і обов'язково повинно проводитися на фоні антитиреоїдної терапії. Необхідно враховувати, що чутливість міокарда до глікозидів наперстянки може бути підвищена.

КЛІМАКТЕРИЧНА (ДИСГОРМОНАЛЬНА) КАРДІОМІОПАТІЯ

Епідеміологія

Зміна демографічної структури суспільства призвело до збільшення в популяції частки жінок старшої вікової групи (на сьогодні у світі близько 500 млн жінок віком старше 50 років, тобто в період менопаузи).

Про існування зв'язку між розладом діяльності серця і зміною функції жіночих полових органів відомо давно. Захворювання може розвиватися внаслідок дефіциту естрогенів не тільки в клімактеричний період, але й у жінок молодого віку з різними гінекологічними захворюваннями (міома матки, ендометріоз та ін.), при постстраційному і передменструальному синдромах. Клімактеричну кардіоміопатію діагностують іноді і у чоловіків (клімакс визначають у 10–20% осіб чоловічої статі).

Патогенез

Менопауза, яка не є власне захворюванням, призводить до порушення ендокринної рівноваги в організмі та сприяє розвитку серцево-судинних захворювань.

Порушення активності естрогенів має основне значення у патогенезі обмінних порушень. Естрогени в нормі позитивно впливають на білковий і електролітний обмін у міокарді і регулюють симпатичний вплив на серце. При патологічному клімаксі в міокарді відбуваються метаболічні порушення, що призводять до дистрофічних змін, які у більшості випадків носять оборотний характер і лише іноді закінчуються розвитком міокардіофіброзу (кардіосклерозу) (схема 8.2).

Збільшення кількості абдомінального жиру і розвиток абдомінального ожиріння пов'язані як з фізіологічними змінами, так і зі змінами способу життя. Серед причин абдомінального ожиріння в період менопаузи можна виділити зміну балансу енергії — зниження швидкості обмінних процесів наряду з підвищенням апетиту та збільшенням надходження енергії з їжею на фоні підвищення тонусу симпатичної нервової системи, посилення глюкокортикоїдної стимуляції і зниження рівня гормону росту.

В основі патогенезу клімактеричної АГ лежить гіпоестрогенія, що супроводжується підвищенням збудливості гіпоталамо-гіпофізарних структур, порушенням центральної та периферичної регуляції судинного тонусу. Одним із механізмів є відсутність в період менопаузи депрессорного ефекту фолікулярного гормону.

Клінічна картина

Найпоширенішими є скарги на тривалий, майже постійний біль у ділянці серця різноманітного характеру, що локалізується зліва від грудини, в області верхівки серця. Біль не провокується фізичним напруженням. Кардіалгія не припиняється після прийому нітрогліцерину. Характерне відчуття серцебиття при нормальному пульсі, не пов'язане з фізичним навантаженням, нерідко з'являється в стані спокою.

Хворі часто скаржаться на відчуття незадоволеності вдихом, неможливість вдихнути повними грудьми, що не пов'язане з фізичним навантаженням і часто виникає у стані спокою.

Типові порушення функції вегетативної нервової системи: гіперемія або блідість шкіри, пітливість, припливи крові, серцебиття, оніміння кінцівок, озноб, порушення ритму дихання, поліурія, запаморочення, порушення терморегуляції.

Велика кількість скарг зумовлена змінами психічного стану: емоційна лабільність, дратівливість, плаксивість, підвищена збудливість, нерідко пригнічений настрій, страхи, погіршення пам'яті. Посилення симптомів пов'язане з навантаженнями, особливо емоційними.

При патологічному клімаксі часто виникає симптоматична АГ. Надалі, після зникнення припливів крові та інших проявів клімактеричного синдрому, невротичний стан може стати причиною розвитку гіпертонічної хвороби.

У більшості чоловіків з клімактеричною кардіоміопатією визначають ті або інші симптоми патологічного клімаксу з боку сечостатевої системи: відсутність або зниження (зрідка підвищення) лібідо, зниження потенції. Хворі часто скаржаться на розлади сечовипускання, що звичайно пов'язане з доброякісною гіперплазією передміхурової залози.

Вазомоторний синдром проявляється у вигляді припливів крові, тобто відчуття жару, що виникає раптово, у верхній половині тулуба, шкірі обличчя, шиї, що послідовно змінюється гіперемією та потовиділенням. Поряд з припливами крові в окремих областях тіла періодично з'являються парестезії: відчуття оніміння, поколювання, повзання мурашок.

Клімактерична кардіоміопатія може виникнути гостро або розвиватися поступово. Характерна невідповідність між інтенсивністю і тривалістю синдрому серцевого болю та задовільним станом кровообігу.

При об'єктивному обстеженні характерна невідповідність між великою кількістю скарг і відсутністю клінічних ознак коронарної або СН.

Діагностика

На ЕКГ найбільш частими змінами є зниження сегмента *ST* і/або інверсія зубця *T*, які в основному реєструють у правих і середніх грудних відведеннях (V_{1-4}). Зубець *T* може тривалий час бути негативним, потім позитивним, а через кілька днів знову негативним без будь-якого зв'язку з клінічною картиною хвороби на фоні задовільного стану хворого. Зміни на ЕКГ не відповідають клінічним проявам, фізичні навантаження практично не впливають на конфігурацію зубців. Часто виникають синусова аритмія, передсердна і шлуночковая екстрасистолія, пароксизмальна суправентрикулярна тахікардія. Іноді реєструють порушення передсердно-шлуночкової і внутрішньошлуночкової провідності.

На ранніх стадіях клімактерична кардіоміопатія, як правило, має ізольований перебіг і характеризується типовою клінічною картиною захворювання. У більш пізній період клінічна картина залежить від приєднання ІХС, наявності запального процесу в міокарді та супутніх захворювань, що безсумнівно обтяжує перебіг кардіоміопатії і погіршує прогноз.

Лікування

Повинне бути спрямоване на усунення всіх симптомів захворювання. Важливе значення має модифікація способу життя, що включає підвищення фізичної активності та дотримання дієти з обмеженням споживання насичених жирів і збільшенням у раціоні частки моно- і поліненасичених жирів і грубої клітковини. Для нормалізації діяльності нервової системи звичайно призначають седативні препарати, транквілізатори, іноді антидепресанти.

Для лікування АГ у період постменопаузи найбільш доцільне призначення інгібіторів АПФ і діуретиків, які не повинні суттєво впливати на показники вуглеводного та ліпідного обміну. Жінкам у постменопаузальний період повинні призначатися тільки високоселективні блокатори β-адренорецепторів нової генерації, що не

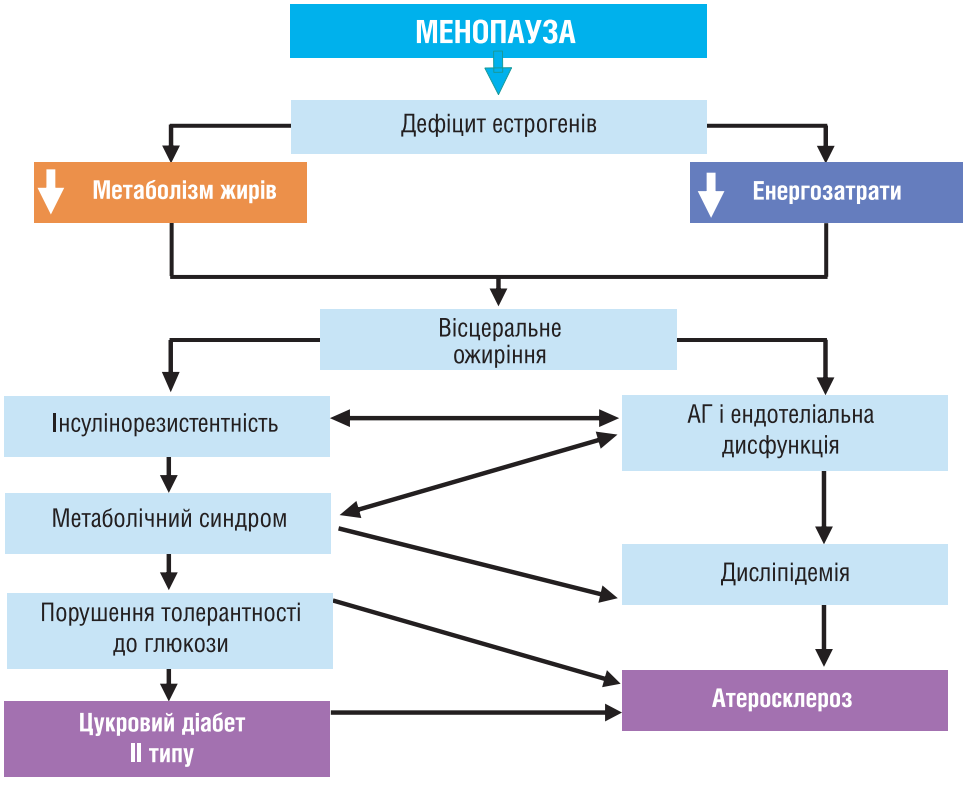


Схема 8.2. *Метаболічні зміни в менопаузі*

впливають негативно на ліпідний та вуглеводний обмін (карведилол, небіволол).

Призначення замісної гормонотерапії є патогенетично обґрунтованим у лікуванні хворих з клімактеричною кардіоміопатією. Застосовують препарати, що містять естрогени та гестагени. Статеві гормони пригнічують підвищену активність гіпоталамо-гіпофізарних структур мозку і опосередковано впливають на серце, нормалізуючи вплив вегетативної нервової системи. Не виключено, що статеві гормони послаблюють підвищену активність САС і тим самим нормалізують метаболічні процеси в міокарді. Естрогени мають безпосередню вазоконстрикторну дію на коронарні судини, а також нормалізують електролітний і білковий обмін в міокарді. Дози і загальна тривалість лікування залежать від вихідного гормонального фону і рівня естрогенів, лікування слід проводити під наглядом ендокринолога. Необхідно відзначити, що клімактерична кардіоміопатія є захворюванням, що самовиліковується, при якому гормони мають лише допоміжну замісну дію, тому гормональну терапію слід призначати на тривалий період. Лікування гормонами усуває тяжкі прояви клімактеричного синдрому і після закінчення вікової перебудови ендокринної системи захворювання зникає.

Прогноз

Як правило, сприятливий. Зниження працездатності в більшості випадків носить тимчасовий характер. Повне виключення хворих зі звичного трудового середовища, як правило, відіграє негативну роль, призводить до зайвої концентрації уваги на тяжких відчуттях з боку серця.

УРАЖЕННЯ СЕРЦЯ ПРИ ПОРУШЕННІ ОБМІНУ РЕЧОВИН

Порушення обміну речовин в організмі завжди впливають на перебіг метаболічних процесів в міокарді, часто викликаючи порушення його функції і структури. При різних захворюваннях спочатку може порушуватись один або кілька шляхів метаболізму, що надалі обов'язково буде мати вплив на енергозабезпечення серцевого м'яза. При деяких порушеннях обміну у проміжній тканини міокарда та в коронарних судинах відкладаються патологічні про-

дукти порушеного метаболізму білків, вуглеводів, мінералів або накопичуються надлишкові компоненти нормального обміну. До таких захворювань відносять амілоїдоз, глікогеноз, гемохроматоз та ін.

ПОРУШЕННЯ БІЛКОВОГО ОБМІНУ. АМІЛОЇДОЗ

Визначення

Амілоїдоз — системне захворювання невизначеної етіології, що характеризується позаклітинним відкладенням в органах і тканинах (головним чином у медії артерій, периваскулярній сполучній і нервовій тканині, у ретикулоендотеліальній системі, а також міокарді, нирках, печінці, шкірі) особливого білка β-фібрилярної структури — амілоїда.

Етіологія і патогенез

Амілоїдоз є наслідком порушення білкового обміну і може бути набутим або успадкованим. Ряд авторів пов'язують розвиток захворювання зі зміною властивостей білків тканин внаслідок аутоімунних процесів під впливом комплексу антиген — антитіло. Диспротеїнемія з нагромадженням у плазмі крові грубодисперсних фракцій білка і аномальних білків (парапротеїнів) призводить до виходу останніх із судин у тканини з утворенням амілоїдних субстанцій.

В останні роки стала можливою більш точна біохімічна ідентифікація білків, що входять до складу амілоїдних фібрил, на підставі чого виділені типи амілоїду, визначений зв'язок окремих їх типів з клінічними формами амілоїдозу, вивчені білки-попередники, що вірогідно беруть участь у синтезі білків.

Виділяють чотири типи амілоїдозу: первинний (системний), вторинний, сімейний (спадковий) і сенільний (старечий).

Найбільш поширений первинний тип (85%) з переважним ураженням серця, при якому амілоїд утворений легкими ланцюгами молекул k і λ імуноглобуліну (AL-тип), часто асоційований з мієломною хворобою, який частіше відзначають у чоловіків, рідко віком молодше 30 років.

Вторинний амілоїдоз виникає в результаті утворення неімуноглобулінових білків, міофібрили містять амілоїдний протеїн А, що не належить до імуноглобулінів (АА-тип); це часто відбувається при хронічних запальних захворюваннях — ревматоїдному артриті, туберкульозі, хворобі Крона і сімейній середземноморській лихоманці.

Сімейний, або спадковий, амілоїдоз найчастіше є наслідком утворення мутантного білка преальбуміну (транстиретину). Встановлено аутосомно-домінантний тип успадкування. Виявлено гени, відповідальні за синтез цих білків й ідентифікований характер генних мутацій.

Сенільний кардіальний амілоїдоз, також відомий як амілоїд SSA, виникає внаслідок утворення патологічного транстиретину у осіб старшого віку. Виділяють дві форми пов'язаного з віком амілоїдозу — амілоїдоз передсердь, що охоплює тільки передсердя, і старечий аортальний амілоїдоз, обмежений аортою.

Патологічна анатомія

Міокард при амілоїдозі серця дуже щільний на дотик, потовщений, мало піддається розтягненню. Об'єм порожнин серця істотно не змінений або незначно збільшений. Амілоїд відкладається у різних відділах серця, переважно в міокарді передсердь і шлуночків, ендокарді, клапанах, перикарді, нерідко в синусному і AV-вузлах, а також у дрібних артеріальних і венозних судинах, включаючи vasa vasorum коронарних артерій, звужуючи їх просвіт аж до повної обтурації. У результаті м'язові волокна серця виявляються «замурованими» в масах амілоїду, що призводить до атрофії скоротного міокарда.

Клінічна картина

Амілоїдне ураження серця не має специфічних симптомів, розвивається поступово і може тривалий час мати безсимптомний перебіг, навіть при виявленні відкладень амілоїду в міокарді при біопсії. Варто звернути увагу, що під час появи симптомів уже існує досить значна інфільтрація серця амілоїдом. У деяких пацієнтів виникає біль у ділянці серця, іноді стенокардичного характеру як наслідок нагромадження маси амілоїду в коронарних артеріях.

У 10–15% випадків визначається ортостатична гіпотензія, іноді з симптомами синкопального стану.

При аускультації на фоні глухих тонів серця можна вислухати систолічний шум мітральної регургітації, при розвитку СН — протодіастолічний ритм галопу.

Часто визначають різні порушення ритму, які можуть бути причиною раптової смерті. У деяких хворих відзначається виражена брадикардія.

СН виявляють у 45–56% хворих. Спочатку домінує правошлуночкова СН з підвищеним тиском у яремних венах, гепатомегалією, пери-

феричними набряками, асцитом. У подальшому виникає систолічна дисфункція і застійна СН.

Діагностика

Зміни на ЕКГ неспецифічні, найбільш типова наявність брадикардії, зниження амплітуди зубців. Іноді наявність патологічного зубця *Q* і відсутність зубця *R* у відведеннях V_{1-3} симулюють картину ІМ. Накопичення відкладень амілоїду у провідній системі можуть зумовлювати різноманітні порушення утворення і проведення імпульсу; можливі різні порушення провідності, включаючи повну AV-блокаду серця, часто виявляються передсердні і шлуночкові порушення ритму (синдром слабкості синусного вузла, фібриляція передсердь (у 30% хворих), шлуночкова екстрасистолічна аритмія).

Двомірна ехоКГ і допплєрографія є основними методами неінвазивної діагностики. При обстеженні виявляють нормальні або зменшені розміри порожнини ЛШ зі значним потовщенням міокарда та характерним порушенням його структури з дифузним гранулярним блиском (рис. 8.1*а, б)*. Відзначається також потовщення міжпередсердної перегородки і стулок клапанів, збільшення розмірів передсердь, наявність невеликого або помірного перикардіального випоту. Порушення діастолічної функції ЛШ і ПШ відбувається за рестриктивним типом порушення їх наповнення. У тяжких випадках виявляються ознаки різного ступеня порушення систолічної функції обох шлуночків.

При рентгеноскопії визначають зменшення пульсації контуру серця, розміри серця збільшені (кардіомегалія) і, як правило, не відповідають ступеню тяжкості застійної СН.

Досягненням останніх років є застосування в клінічній практиці методу сцинтиграфії з міченим ^{123}I сироватковим Р-компонентом (SAP) для оцінки розподілу амілоїду в організмі. Р-компонент міститься у невеликій кількості (5–10%) в амілоїді всіх типів; радіоактивний SAP, введений пацієнту з амілоїдозом, специфічно зв'язується з амілоїдними відкладеннями і може бути візуалізований і кількісно оцінений за серією сцинтиграм. Метод особливо корисний для контролю за динамікою тканинних відкладень амілоїду в процесі лікування.

Для діагностики також використовують сцинтиграфію з ізотопом технецію ^{99m}Tc-пірофосфатом, здатним зв'язуватися з амілоїдом багатьох типів, проте ця проба виявляється позитивною тільки при значних нашаруваннях амілоїду в серці, які можна виявити і методом ехоКГ.

МРТ використовується для ідентифікації потовщення міокарда і невеликого розміру порожнини ЛШ при амілоїдозі, що дозволяє проводити порівняння з даними ехоКГ.

Діагноз «амілоїдоз» повинен бути підтверджений ендоміокардіальною біопсією. При вивченні біоптатів тканин важливо не тільки виявити амілоїд, але і провести імуногістохімічне дослідження для ідентифікації його типу.

Діагноз «амілоїдоз серця» частіше встановлюється при аутопсії, оскільки прижиттєво у ряді випадків не виявляють об'єктивних причин, які б пояснювали виникнення патологічних ознак.

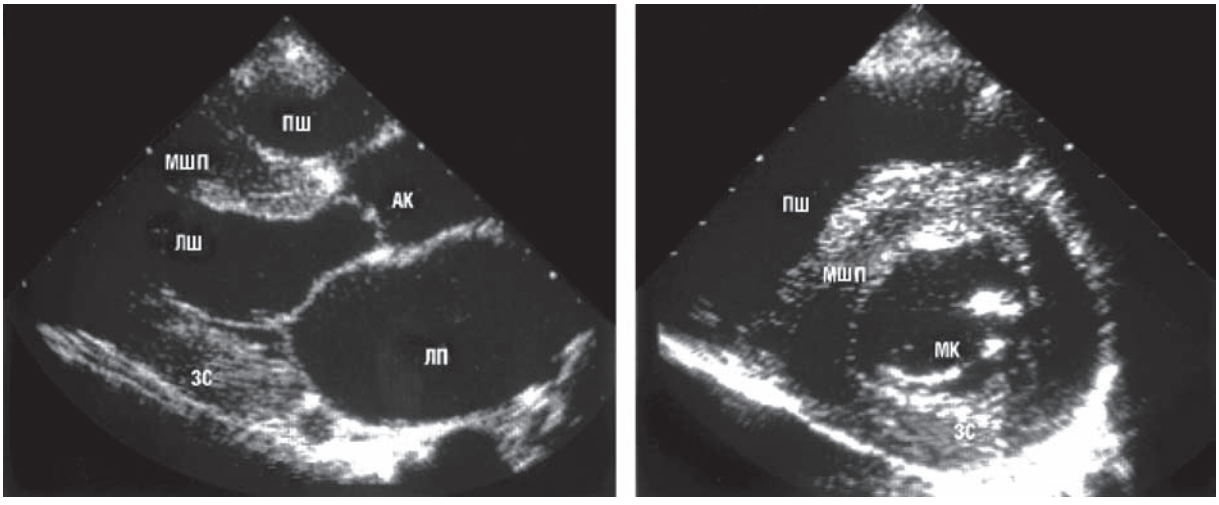
Лікування

Терапія при первинному амілоїдозі включає клітинну антиплазмову терапію, що зупиняє продукцію легких ланцюгів, а також застосування алкілуючих засобів (мелфалан) і преднізолону. Сприятливий ефект хіміотерапії доведений у двох рандомізованих випробуваннях. Перспективна трансплантація стовбурових клітин з органною ремісією у 50% випадків. Іншим підходом до лікування амілоїдозу серця може бути застосування талідоміду з дексаметазоном. Нещодавно показана ефективність застосування леналідоміду.

Для лікування пацієнтів з порушенням ритму серця призначають антиаритмічні препарати. При явищах повної поперечної блокади і слабкості синусного вузла ефективна імплантація штучного водія ритму. Кардіостимулятори застосовують для лікування пацієнтів з тяжкими клінічно вираженими порушеннями провідності.

СН часто рефрактерна до медикаментозної терапії. Для зменшення симптомів недостатності кровообігу основними препаратами є діуретики, які застосовують з обережністю і в низьких дозах, а також вазодилататори — інгібітори АПФ або блокатори рецепторів ангіотензину II, хоча вони погано переносяться і можуть викликати значну артеріальну гіпотензію або ортостатичні симптоми, особливо у пацієнтів з амілоїдіндукованою дисфункцією автономної нервової системи. Не рекомендується застосовувати дігоксин у зв'язку з його токсичністю і небезпекою розвитку аритмій, проте при ретельному ЕКГ-моніторуванні його можна застосовувати для контролю ритму у пацієнтів з фібриляцією передсердь.

Блокатори кальцієвих каналів неефективні при лікуванні амілоїдозу серця. Хворі можуть мати гіперчутливість до негативних інотропних ефектів блокаторів кальцієвих каналів, їх засто-



а *б*

Рис. 8.1. *Амілоїдоз серця. В-режим: а) парастернальна позиція, довга вісь; б) парастернальна позиція, коротка вісь. Тут і надалі на рисунках: МШП — міжшлуночкова перегородка; ЛП — ліве передсердя; АК — аортальний клапан; МК — мітральний клапан; ЗС — задня стінка*

сування може призвести до наростання симптомів декомпенсації.

Блокатори β-адренорецепторів іноді провокують порушення провідності, що може становити загрозу для життя.

При різкому зниженні скорочувальної здатності передсердь, що свідчить про масивність інфільтрації, навіть при синусовому ритмі показано застосування антиагрегантів або антикоагулянтів, що зумовлено підвищеним ризиком тромбоутворення.

Трансплантацію серця зазвичай не проводять, оскільки виникають рецидиви амілоїдозу в алотрансплантаті, а також неухильне прогресування його в інших органах, що скорочує тривалість життя хворих.

Прогноз

Перебіг амілоїдозу прогресуючий, прогноз несприятливий, хоча залежить від форми, часу встановлення діагнозу і ступеня залучення життєво важливих органів. Кожний із чотирьох основних типів амілоїдної хвороби має різні ступені ураження серця, клінічні симптоми і прогноз. Виживаність хворих зі старечим амілоїдозом набагато вища, ніж з первинним амілоїдозом, — у середньому відповідно 60,0 і 5,5 міс з часу встановлення діагнозу. Летальний кінець (приблизно через 1,5–2,5 року після появи перших ознак ураження серця) зазвичай настає внаслідок порушень ритму і провідності, а також позасерцевих ускладнень (легеневої або системної емболії). У хворих із залученням провідної системи нерідко виникає раптова смерть. Найнижча виживаність відзначена у хворих з рефрактерною до терапії застійною СН (у середньому 6 міс), особливістю якої є переважно правосерцевий або тотальний її тип з різким набряканням шийних вен і значним підвищенням венозного тиску, застійним збільшенням печінки і порожнинних набряків (гідроторакс, гідроперикард, асцит).

ПОРУШЕННЯ ПЕРЕВАЖНО ЛІПІДНОГО ОБМІНУ

ГОЛОДУВАННЯ І КАХЕКСІЯ

Патогенез

Голодування, тривале неповноцінне харчування, кахексія призводять до порушень діяльності серця, які супроводжуються зменшенням маси міокарда, зазвичай пропорційно менше, ніж зменшення маси тіла внаслідок атрофії м'язових волокон, дегенеративних змін у міокарді і розвитку СН.

Патологічна анатомія

При голодуванні мікроскопічно відзначається вакуолізація міофібрил, особливо навколо ядер, зміни хроматину ядер і мітохондрій. У випадках, що зайшли далеко, виявляють буру атрофію і дистрофічні зміни міокарда.

Клінічна картина і діагностика

Основними проявами порушення функції серцево-судинної системи при голодуванні є синусова брадикардія, зменшення ХОК, зниження венозного тиску і АТ (переважно систолічного),

що часто супроводжується запамороченням, а при швидкій зміні положення з горизонтального у вертикальне — непритомністю. Часто виникають набряки, зумовлені гіпопротеїнемією і збільшенням ОЦК (але не СН).

На ЕКГ відзначаються відхилення осі серця вправо, синусова брадикардія, низький вольтаж зубців, іноді зміни зубця *T* і комплексу *QRS*, які, очевидно, зумовлені порушенням обміну енергії і електролітів у міокарді.

Лікування полягає у відновленні повноцінного харчування.

ОЖИРІННЯ

Епідеміологія

Епідеміологічні дослідження свідчать, що ожиріння пов'язане із серцево-судинними захворюваннями і передчасною смертністю. Ожиріння саме по собі призводить до комплексного і прогностично несприятливого ураження серця. Ймовірність розвитку ГЛШ у осіб з нормальною масою тіла становить 5,5%, а у осіб з ожирінням — 30%. За даними Фремінгемського дослідження встановлена наявність високого вірогідного зв'язку між ІМТ, розмірами порожнин серця і товщиною стінок ЛШ.

Базуючись на сучасних даних, ожиріння являє собою незалежний фактор ризику розвитку СН, що є причиною її розвитку у 11% чоловіків і 14% жінок у США. За даними Фремінгемського дослідження збільшення ІМТ на кожен 1 кг/м^2 підвищує ризик розвитку СН на 5% у чоловіків і на 7% у жінок незалежно від інших факторів ризику.

Етіологія

Ожиріння може бути самостійним захворюванням, що виникає внаслідок надлишкового споживання їжі з високою калорійністю, або синдромом, що супроводжує різні захворювання і розвивається внаслідок ряду нейроендокринних, соціальних, поведінкових і генетичних факторів. Генетичні чинники відіграють важливу роль у розвитку ожиріння. Результати досліджень свідчать, що існує група генів, яка рідко ідентифікується, що викликають значне ожиріння, проте більш часто виявляються гени «сприйнятливості», які детермінують схильність до ожиріння і регулюють розподіл жирової маси в організмі, швидкість обмінних процесів і їх реакцію на фізичну активність і дієту, контролюють харчові звички. Ідентифіковано >41 сайта в геномі, які, можливо, пов'язані з розвитком ожиріння в популяції.

Патогенез

При ожирінні відбувається поступове збільшення розмірів клітин жирової тканини, що веде до зміни їх властивостей. Гормонально-метаболічні порушення, характерні для ожиріння, можуть прямо впливати на структуру і масу міокарда. У пацієнтів з ожирінням адипоцити жирової тканини вивільняють велику кількість біологічно активних субстанцій, що беруть участь у регуляції судинного тонусу: ангіотензин II, інтерлейкіни, простагландини, естрогени, ІФР, ФНП-α, інгібітор активатора плазміногена-1, лептин та інші, що підвищує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, при цьому знижується рівень адипонектину, специфічного циркулюючого білка жирової тканини, що бере участь у регулюванні метаболізму ліпідів і глюкози (схема 8.3). Синтезований у жировій тканині лептин, важливий маркер енергетичного балансу, стимулює гіперсимпатикотонію, сприяє підвищенню рівня АКТГ, кортизолу і альдостерону.

Провідне значення в розвитку різних форм ожиріння мають зміни функціонування гіпоталамо-гіпофізарної системи. Ендоканабіноїдна система, що розташована в мозку (гіпоталамусі) і периферично в жировій тканині (адипоцитах), печінці, скелетних м'язах і травному тракті, за допомогою канабіноїдних рецепторів 1-го типу (CB1) бере участь у центральній та периферичній регуляції енергетичного балансу, а також у метаболізмі глюкози і ліпідів, відіграє роль у контролі споживання їжі і маси тіла. Гіперактивація цієї системи асоційована з мотивацією до збільшення споживання їжі та ожиріння і призводить до порушення механізмів зворотного зв'язку, які підтримують стійкий гомеостаз.

Приєднання АГ при ожирінні відбувається приблизно у 60% хворих, механізми її формування пов'язують з розвитком гормонально-метаболічних відхилень, викликаних накопиченням жирової тканини. Ключову роль серед них відіграє розвиток інсулінорезистентності і компенсаторної гіперінсулінемії, що посилює затримку натрію нирками і в свою чергу сприяє подальшому росту ОЦК. Гіпертензивну дію може чинити і лептин, що стимулює симпатичну нервову систему. Ожиріння, АГ, дисліпідемію і гіперглікемію, в основі яких лежить інсулінорезистентність, об'єднують у поняття «метаболічний синдром».

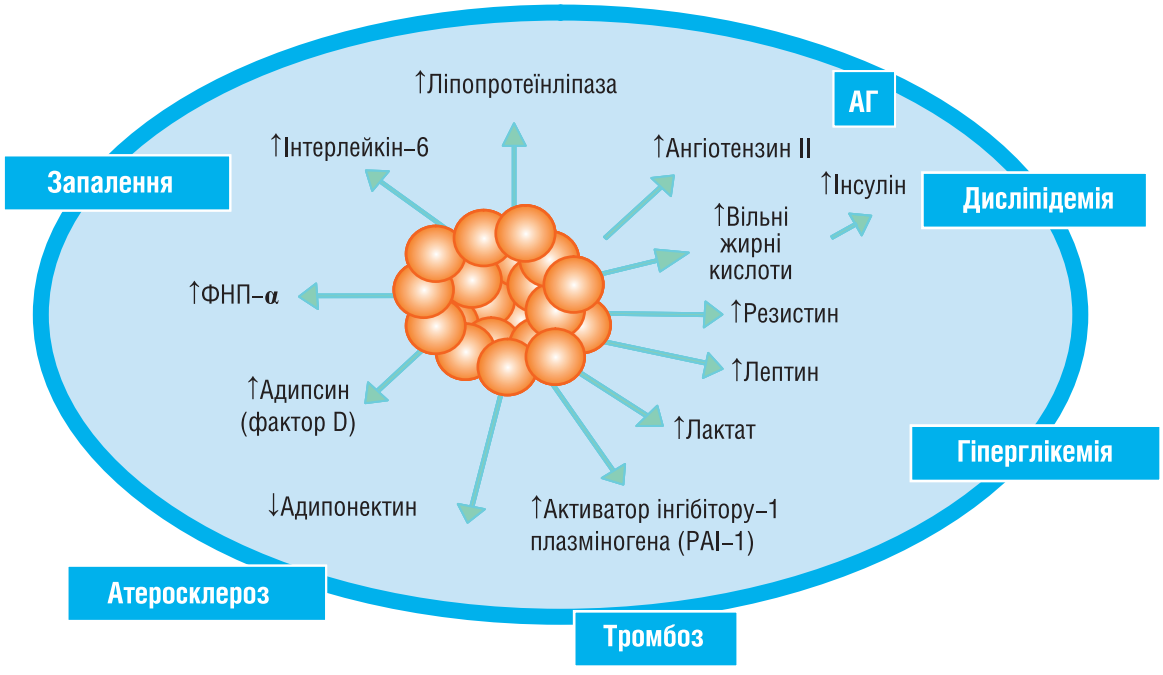


Схема 8.3. *Нейрогуморальні ефекти адипоцитів*

При високому ступені ожиріння не можна виключити певну роль гіпоксії в зміні нейроендокринної регуляції кровообігу і розвитку дистрофії міокарда. Включення гіпоксичного фактора в патогенез дистрофічної ураження серця може стати істотним механізмом не тільки її виникнення, але й розвитку СН.

Гемодинаміка

Серце у хворих на ожиріння перевантажене об'ємом. ОЦК і об'єм плазми крові збільшуються пропорційно ступеню збільшення маси тіла, що призводить до збільшення наповнення ЛШ і ударного об'єму, дилатації і росту маси ЛШ. Вважається, що зростання серцевого викиду при ожирінні фізіологічно пов'язане із задоволенням метаболічних потреб збільшеної тканинної маси тіла. Розвиток серцево-судинних ускладнень при ожирінні зумовлений виснаженням компенсаторних механізмів міокарда, збільшенням величини ОЦК, що формується пропорційно об'єму судинної мережі периферичних тканин. Вміст жирової тканини в організмі, що наростає, призводить до десинхронізації фізіологічних взаємозв'язків між серцем і кровообігом периферичних метаболічно активних тканин.

Серцевий викид у стані спокою у хворих з тяжким ступенем ожиріння досягає 10 л/хв, причому на забезпечення кровотоку в жировій тканині використовується від ⅓ до ½ цього об'єму. Збільшений об'єм крові у свою чергу збільшує венозне повернення в ПШ і ЛШ, викликаючи їх дилатацію, збільшуючи напруження стінки. Це призводить до ГЛШ, що супроводжується зниженням діастолічної піддатливості камери, призводячи до підвищення тиску наповнення ЛШ і його розширення.

Збільшення товщини міокарда знижує надмірне напруження його волокон, що дозволяє зберегти нормальну скорочувальну здатність ЛШ, одночасно створює передумови для діастолічної дисфункції, в основі якої лежить відносне зменшення кількості капілярів на одиницю об'єму м'язової тканини та погіршення умов дифузії кисню в гіпертрофованих м'язових волокнах. При подальшому прогресуванні дилатації ЛШ збільшення напруження стінки призводить до систолічної дисфункції.

Патологічна анатомія

При ожирінні відзначають збільшене відкладення жиру під епікардом обох шлуночків та у поверхневих шарах міокарда, що згодом призводить до атрофії м'язових волокон, заміщення їх жировою тканиною (cor adiposum). Міокард на розрізі має жовтуватий відтінок. Виявляють наявність дифузної м'язової гіпертрофії, що є найбільш характерним проявом ожиріння з боку серцево-судинної системи.

Клінічна картина

Ожиріння у дорослої людини встановлюють при ІМТ ⩾30,0 кг/м². Клінічно виражені розлади кровообігу розвиваються у хворих з ІМТ ⩾40,0 кг/м².

Скарги на біль у серці ниючого, колючого характеру, серцебиття і перебої в роботі серця при фізичних навантаженнях. При накопиченні надлишкової маси тіла поступово розвивається прогресуюча задишка при навантаженні, виникає ортопное і пароксизмальна нічна задишка, з'являються набряки нижніх кінцівок, можливе збільшення об'єму живота.

У багатьох проспективних дослідженнях встановлено, що збільшення маси тіла призводить до підвищення АТ. У хворих з ожирінням високий ризик приєднання ІХС, перебіг якої особливо агресивний і тяжкий.

Серце починає займати «поперечне» положення у зв'язку з високим стоянням діафрагми, зміщуючись вліво і дещо назад. Аускультативно визначається виражена глухість тонів, є схильність до збільшення частоти пульсу.

При крайньому ступені ожиріння іноді відзначають клінічний синдром, що проявляється поєднанням сонливості, альвеолярної гіповентиляції і легеневої гіпертензії з гіпертрофією ПШ — синдром Піквіка.

Діагностика

На ЕКГ звичайно синусова тахікардія, відхилення електричної осі серця вліво, зниження сегмента *ST* у I–II і $V_{5–6}$ відведеннях, сплощений і негативний зубець *T*. У деяких хворих реєструється низькоамплітудний зубець P_{III} і глибокий Q_{III}. Відзначаються ознаки ГЛШ.

При ехоКГ-дослідженні виявляють гіпертрофію і дилатацію ЛШ, збільшення лівого передсердя, діаметра висхідної аорти. За допомогою допплєрівської ехоКГ виявляють ознаки діастолічної дисфункції, може визначатися аортальна регургітація. Надалі відбувається порушення і систолічної функції. Можливе розшарування листків перикарда за рахунок відкладення жиру. Проведення ехоКГ-дослідження часто утруднене в зв'язку з великою товщиною грудної клітки, звуженням міжреберних проміжків, зміщенням серця в задньому напрямку.

При вивченні гемодинамічних показників у всіх пацієнтів виявлене збільшення ОЦК, що супроводжується наростанням ригідності міокарда ЛШ, зростанням тиску його наповнення і ХОК. Із збільшенням ступеня ожиріння підвищується кінцевий діастолічний тиск у ПШ, середній тиск у ЛА, тиск заклинювання в легеневих капілярах і кінцевий діастолічний тиск у ЛШ. Ці зміни викликають розширення порожнин лівого передсердя, ПШ і правого передсердя. Тиск крові в ПШ, як правило, також підвищений.

Рентгенологічна картина завжди змінена внаслідок високого стояння діафрагми і скупчення жиру в області верхівки серця, що створює картину його уявного збільшення. Пульсація млява, тонус серця знижений.

Лікування

Початкові дистрофічні зміни міокарда при ожирінні є значною мірою оборотними при нормалізації маси тіла. Першочерговим етапом лікування є корекція харчових звичок і підвищення фізичної активності. Специфічні рекомендації включають 30 хв фізичної активності принаймні 5 разів на тиждень, зменшення калорійності їжі в середньому до 1500 ккал/добу, зниження споживання жирів до 30–35% денної енергетичної цінності (з включенням у раціон до 10% мононенасичених жирних кислот, наприклад маслинової олії), відмова від трансгенних жирів, збільшення споживання продуктів, що містять волокна, до 30 г/добу і відмова від рідких моно- і дисахаридів.

Для зменшення маси тіла застосовують медикаментозні та хірургічні методи лікування ожиріння. Призначають інгібітори ліпаз (засоби периферичної дії) і анорексигенні засоби (центральної дії).

Лікування серцево-судинних розладів у хворих з ожирінням залежить від характеру ураження серця. Для лікування АГ найбільш доцільне призначення інгібіторів АПФ і діуретиків, які повинні бути нейтральними відносно показників вуглеводного та ліпідного обміну. Слід призначати тільки високоселективні блокатори β-адренорецепторів нової генерації, що не мають негативного впливу на ліпідний та вуглеводний обмін (карведилол, небіволол).

При наявності ознак СН лікування проводять відповідно до сучасних рекомендацій.

АЛКОГОЛЬНА КАРДІОМІОПАТІЯ

Епідеміологія

Одна з форм алкогольного ураження серця, відзначається у 50% осіб, які протягом тривалого часу зловживають алкоголем.

Алкогольну кардіоміопатію виявляють приблизно у ⅓ всіх хворих з неішемічною кардіоміопатією, 40–50% хворих помирають протягом 3–6 років.

Етіологія

Етіологічним фактором є етанол і/або його метаболіти. Розвиток алкогольної кардіоміопатії можуть зумовити стресові стани, недостатність харчування (дефіцит білків, вітамінів), спадкова схильність, вірусна інфекція на фоні зниження імунітету, зміни, що передують стану міокарда. Не завжди відзначається виразний паралелізм між кількістю етанолу, що вживається, тривалістю інтоксикації та ступенем ураження серця.

Патогенез

Основний метаболіт етанолу, ацетальдегід, чинить прямий ушкоджуючий вплив на клітинні та субклітинні мембрани кардіоміоцитів, що пов'язаний з його здатністю розчиняти ліпіди і збільшувати плинність біологічних мембран. На певному етапі інтоксикації це може викликати порушення обміну речовин у міокарді та інгібування основних шляхів утилізації енергії в клітинах серця; у результаті пригнічення функції дихального ланцюга мітохондрій виникає гіпоксія міокарда. Опосередкований вплив на міокард проявляється в результаті впливу алкоголю на різні відділи нервової системи і функцію надниркових залоз.

Патологічна анатомія

Тривале вживання алкоголю викликає жирову інфільтрацію міокарда, дегенеративні зміни в стінках коронарних артерій і нейронах, що розташовані в серці. При мікроскопічному дослідженні відзначають зникнення поперечної смугастості міофібрил, пікноз ядер, інтерстиціальний набряк, вакуольну і жирову дистрофію, іноді поодинокі або множинні вогнища некрозу, дрібні ділянки фіброзу.

Клінічна картина

Як правило, хворі впевнено заперечують зловживання алкоголем.

Розгорнуту клінічну картину з явищами СН, стійкими порушеннями ритму і провідності, тромбоемболічними ускладненнями, кардіомегалію виявляють рідко.

Першими клінічними проявами найчастіше бувають порушення ритму без ознак застійної СН. Розвиток захворювання має кілька стадій — від функціональних розладів, порушень ритму серця минущого характеру до стійкої гіпертрофії міокарда з наступним розвитком СН.

До найбільш частих і типових клінічних симптомів відносять:

- збудження, тремор рук, метушливість, балакучість;
- відчуття нестачі повітря, кардіалгію, тахікардію;
- похолодіння кінцівок;
- відчуття жару у всьому тілі, гіперемію шкіри обличчя, ін'єкцію судин склер;
- пітливість;
- підвищення АТ.

Початковими ознаками захворювання прийнято вважати серцебиття і задишку при фізичному навантаженні. На більш пізніх стадіях захворювання стан пацієнтів поступово погіршується.

Діагностика

На ЕКГ характерними змінами є укорочення інтервалу *P–Q*, подовження інтервалу *Q–T* у поєднанні з невеликою елевацією сегмента *ST* і загостреним високим з широкою основою зубцем *T*, синусова аритмія, браді- або тахікардія. Часто порушення ритму (передсердна і шлуночкова екстрасистолічна аритмія, фібриляція передсердь) і провідності (AV- і внутрішньошлуночкова блокади) виникають після тривалого і/або одноразового вживання великої кількості алкоголю (синдром «святкового» серця).

Про наявність алкогольної кардіоміопатії може свідчити відсутність певної причини фібриляції передсердь (тиреотоксикоз, ревматична вада серця) у чоловіків молодого віку.

Діагностику утруднює і відсутність маркерів алкогольного ураження серця.

Діагностувати алкогольну кардіоміопатію легше у тому випадку, якщо в анамнезі є вказівки на тривале вживання алкоголю і визначаються клінічні ознаки кардіомегалії, аритмії або застійної СН при відсутності інших причин, здатних призвести до аналогічних порушень серцевої діяльності.

При ехоКГ-дослідженні відзначається дилатація порожнини ЛШ, зниження його скорочувальної здатності, можлива дифузна гіпокінезія. При допплєрівському дослідженні можуть виявлятися ознаки мітральної регургітації.

Лікування

При лікуванні обов'язково виключають вживання алкоголю. Повна абстиненція може зупинити прогресування ураження серця на ранніх етапах (звичайно в перші 2–6 міс).

На ранніх стадіях без проявів СН і при наявності кардіалгії, тахікардії, АГ і аритмії рекомендовано блокатори β-адренорецепторів. При вираженій кардіомегалії слід призначати серцеві глікозиди і відповідно контролювати їх прийом

з метою попередження кардіотоксичного ефекту. У комплексне лікування включають сечогінні засоби, вітаміни, анаболічні гормони, солі калію і магнію.

Прогноз

При повній відмові від вживання спиртних напоїв і під впливом лікування розміри серця у хворих з алкогольною кардіоміопатією нерідко зменшуються. Відновлення основних функцій міокарда та покращання загального стану настають дуже повільно, терміни відносного видужання становлять місяці й роки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Александров А.А., Кухаренко С.С. (2006) Миокардиальные проблемы ожирения. Рос. кардиол. журн., 2: 11–17.
2. Артемчук А.Ф. (2000) Клинические особенности и терапия сердечно-сосудистых нарушений при алкоголизме. Укр. кардіол. журн., 4: 68–71.
3. Волков В.И., Исаева А.С. (2008) Эндокринное старение женщины и проблема сердечно-сосудистой патологии. Укр. кардіол. журн., 6: 85–93.
4. Ефимов А.С., Соколова Л.К., Рыбченко Ю.Б. (2005) Сахарный диабет и сердце. Мистецтво лікування, 34: 44–49.
5. Зубкова С.Т., Тронько Н.Д. (2006) Сердце при эндокринных заболеваниях. Библиотечка практикующего врача, Киев, 200 с.
6. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г. (2001) Некоронарогенные болезни сердца. Практ. руководство. Морион, Киев, 480 с.
7. Коваленко В.Н. (ред.) (2008) Руководство по кардиологии. Морион, Киев, 1424 с.
8. Моисеев В.С., Сумароков А.В. (2001) Болезни сердца. Универсум паблишинг, Москва, с. 369–378.
9. Alpert M.A. (2001) Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. Amer. J. Med. Sci., 321: 225–236.
10. Bartnik M., Van der Berghe G., Betteridge J. et al. (2007) Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases. Eur. Heart J., 28: 88–136.
11. Cooper L.T., Baughman K.L., Feldman A.M. (2007) The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease. Eur. Heart J., 28: 3077–3093.
12. Côté M., Matias I., Lemieux I. et al. (2007) Circulating endocannabinoid levels, abdominal adiposity and related cardiometabolic risk factors in obese men. Int. J. Obes. (Lond), 31: 692–699.
13. Di Marzo V., Matias I. (2005) Endocannabinoid control of food intake and energy balance. Nature Neuroscience, 8: 585–589.
14. Falk R.H. (2005) Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. Circulation, 112: 2047–2060.
15. Fauchier L. (2003) Alcoholic cardiomyopathy and ventricular arrhythmias. Chest., 123: 1320–1325.
16. Galinier M., Pathak K., Roncalli J. et al. (2005) Obesity and cardiac failure. Arch. Mal. Coeur. Vaiss., 98: 39–45.
17. Gertz M.A., Blood E., Vesole D.H. et al. (2004) A multicenter phase 2 trial of stem cell transplantation for immunoglobulin light-chain amyloidosis (E4A97): An Eastern Cooperative Oncology Group Study. Bone Marrow Transplant., 34: 149–154.
18. Hemery Y., Broustet H., Guiraude O. et al. (2000) Alcohol and rhythm disorders. Ann. Cardiol. Angeiol., 49: 473–479.
19. Huss J.M., Kelly D.P. (2005) Mitochondrial energy metabolism in heart failure: a question of balance. J. Clin. Invest., 115: 547–555.
20. Ingwall J.S., Weiss R.G. (2004) Is the failing heart energy starved? On using chemical energy to support cardiac function. Circ. Res., 95: 135–145.
21. Katz A.M. (2006) Physiology of the heart. 4th ed. Williams&Wilkins, Lippincot, 644 p.
22. Kholova I., Niessen H.W. (2005) Amyloid in the cardiovascular system: a review. J. Clin. Pathol., 58: 125–133.
23. Maceira A.M., Joshi J., Prasad S.K. et al. (2005) Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. Circulation, 111: 186–193.
24. Matias I., Gonthier M.P., Orlando P. et al. (2006) Regulation, function, and dysregulation of endocannabinoids in models of adipose and beta-pancreatic cells and in obesity and hyperglycemia. J. Clin. Endocrinol. Metab., 91: 3171–3180.
25. Miller S.R., Sekijima Y., Kelly J.W. (2004) Native state stabilization by NSAIDs inhibits transthyretin amyloidogenesis from the most common familial disease variants. Lab. Invest., 84: 545–552.
26. Murtagh B., Hammill S.C., Gertz M.A. et al. (2005) Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. Amer. J. Cardiol., 95: 535–537.
27. Poirier P., Giles T.D., Bray G.A. et al. (2006) Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation and effect of weight loss. Circulation, 113: 898–918.
28. Rajkumar S.V., Dispenzieri A., Kyle R.A. (2006) Monoclonal gammopathy of undetermined significance, Waldenstrom macroglobulinemia, AL amyloidosis, and related plasma cell disorders: Diagnosis and treatment. Mayo Clin. Proc., 81: 693–703.
29. Rutter M.K., Parise H., Benjamin E.J. et al. (2003) Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study. Circulation, 107: 448–454.
30. Topol E.J. (Ed.) (2007) Textbook of cardiovascular medicine. 3th ed. Williams& Wilkins, Lippincott, 1628 p.
31. Torp-Pedersen C., Caterson I., Coutinho W. et al. (2007) Cardiovascular responses to weight management and sibutramine in high-risk subjects: an analysis from the SCOUT trial. Eur. Heart J., 28: 2915–2923.
32. Trayhurn P., Wood I.S. (2004) Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. Br. J. Nutr., 92: 347–355.

ГЛАВА 9 ■ ДИЛАТАЦІЙНА КАРДІОМІОПАТІЯ

В.М. Коваленко, О.Г. Несукай

Визначення
Епідеміологія
Етіологія
Патогенез
Патологічна анатомія
Клінічна картина
Діагностика
Лікування
ЛІТЕРАТУРА.....981

Визначення

ДКМП — захворювання серцевого м'яза, що характеризується дилатацією і систолічною дисфункцією ЛШ при відсутності порушень наповнення (гіпертензія, клапанні вади) або ІХС, здатних викликати глобальне погіршення систолічної функції. Може також відзначатися дилатація і дисфункція ПШ, проте це не є обов'язковим для встановлення діагнозу.

Епідеміологія

Частота виявлення ДКМП у різних регіонах неоднакова, тому визначити її справжню поширеність важко. Ідіопатичну ДКМП відзначають у 0,4 випадку на 1 тис. населення, щорічно виявляють 0,08 нового випадку на 1 тис. населення, що становить приблизно 25% всіх випадків кардіоміопатії і є причиною щорічної смерті 10 тис. хворих. Чоловіки хворіють у середньому в 3 рази частіше, ніж жінки.

Етіологія

Етіологія ДКМП остаточно не встановлена. Багато дослідників дотримуються поліетіологічної гіпотези походження захворювання — достатньо описано випадків розвитку ДКМП, яка є кінцевим результатом різних патологічних процесів. Виділяють ідіопатичну, сімейну (або генетичну), вірусну (і/або імунну) і асоційовану з відомими серцево-судинними захворюваннями ДКМП.

Ідіопатична ДКМП, що є первинним захворюванням міокарда невідомої етіології, розвивається у 40% хворих. Сімейна ДКМП головним чином асоціюється з мутаціями в генах цитоскелета і екстрацелюлярного матриксу.

Останнім часом досягнутий значний прогрес в області молекулярної генетики ДКМП. У 20% хворих захворювання успадковується або виявляється в сімейному анамнезі. При спадкових формах виявлено аутосомно-домінантний, аутосомно-рецесивний, а також пов'язаний з Х-хромосомою гена або мітохондріальною трансмісією тип успадкування. Мутації виявлені в генах кардіоміоцитів, які кодують контрактильні білки або їх регулюючі елементи, включаючи компоненти саркомера, цитоскелета, а також різні механізми, що забезпечують узгодження процесів збудження — скорочення, бета-адренергічні шляхи проведення і процеси, що призводять до дефіциту енергетичних механізмів, у тому числі мутації мітохондрій, метаболізм глікогену, обміну кальцію, а також транскрипторну регуляцію.

Виникнення ДКМП пов'язують з варіантами мутацій гена актину, важливе значення також приділяється патології гена білка дистрофіна, що входить до складу комплексу, який зв'язує м'язовий цитоскелет кардіоміоцита з екстрацелюлярним матриксом.

Результати дослідження CARDIGENE (1999) свідчать, що при ДКМП мають значення генетичні порушення шляхів ендотеліна і поліморфізм гена ендотелінових рецепторів типу А — перший ідентифікований генетичний чинник ризику розвитку захворювання.

Існує вірусно-імунологічна теорія виникнення ДКМП. При ДКМП виявлений ряд порушень імунної регуляції, включаючи гуморальну і клітинну аутоімунну реактивність по відношенню до міоцитів, зниження вмісту і клітинної активності природних кілерів і відхилення у діяльності супресорних клітин. Наявність порушень імунної регуляції і великої кількості антиміокардіальних антитіл при ДКМП узгоджується з цією гіпотезою: при імунологічному дослідженні підвищення титрів антитіл до вірусу Коксакі В3 виявляли у 40% хворих з ДКМП і тільки у 2% — в групі

здорових осіб, при цьому в ендоміокардіальних біоптатах не визначали ознак міокардиту. У 50% хворих ДКМП виявляють антитіла до міокарда, у 49% — антиінтерфібрилярні антитіла, у 30% — сенсибілізацію до серцевого антигену. Активація аутоімунних процесів призводить до утворення антитіл до міозину і β_1-адренорецепторів.

Причиною пригнічення активності природних кілерів може бути первинне порушення їх дозрівання, детерміноване антигенами системи HLA, у хворих з ДКМП найчастіше виявляють гаплотипи HLA B27, HLA A2, HLA DQ4 і HLA DR4, що вказує на спадкову схильність до захворювання та свідчить про можливу його імунну основу. Незважаючи на виявлення порушень гуморального імунітету, в цілому вірусно-інфекційно-аутоімунна гіпотеза на сьогодні залишається не доведеною.

Патогенез

Патогенез ДКМП треба насамперед розглядати на молекулярному рівні, оскільки порушується експресія генів, що призводить до зміни фенотипу. Виділяють кілька механізмів, які лежать в основі розвитку захворювання: одиничний генний дефект; поліморфні зміни генів-модифікаторів (у гені АПФ та інших компонентах РААС і β_2-адренергічних рецепторах); порушення експресії нормальних генів, що кодують білки, які регулюють скорочувальну функцію серця або формують структуру його порожнин.

Мутації генів, що кодують білки позаклітинного матриксу, можуть бути причиною послаблення механічного взаємозв'язку між матриксом і кардіоміоцитами, можливим наслідком чого є прогресуюча дилатація серця. В кардіоміоцитах, що залишилися, відбувається ушкодження внутрішньоклітинних органел, у тому числі і відповідальних за енергетику клітини. Внаслідок цього відбувається швидке розщеплення АТФ, що веде не тільки до порушення процесу скорочення, але й до контрактури міокарда в результаті нестачі енергії і кальцієвого перевантаження.

Певна роль у розвитку фіброзу приділяється деградації нормального колагенового матриксу металопротеїназами, активація яких відбувається внаслідок активації прозапальних цитокінів і експозиції вільних кисневих радикалів (оксидантного стресу).

При ушкодженні міокарда і дилатації серця відбувається активація різних компенсаторних механізмів, спрямованих на нормалізацію серцевої діяльності (схема 9.1).

Довгострокові компенсаторні механізми включають розвиток гіпертрофії життєздатних кардіоміоцитів, що залишились, і зміну геометрії камер серця, що становить суть ремоделювання ЛШ.

Гіпертрофія міокарда не досягає адекватного ступеня і не відповідає потребам дилатованого серця, оскільки скорочувальна активність гіпертрофованого міокарда на одиницю маси нижче, ніж у здоровому серці. Поступово відбувається зміна геометрії шлуночка від нормальної еліпсоїдної до сферичної форми (ремоделювання) і поступове переважання дилатації над гіпертрофією його стінки. Серцевий викид підтримується тахікардією і більшим об'ємом діастолічного наповнення, що в свою чергу підвищує внутрішньоміокардіальне напруження як у систолу, так і в діастолу та збільшує потребу міокарда в кисні. Ці процеси є пусковим механізмом активації РААС, стимулюють виділення норадреналіну симпатичними терміналями, а також секрецію НУП.

Тривала надмірна активація РААС спричиняє ушкоджуючу дію, наслідком якої є потенціювання активності інших нейрогормональних систем, коронарна та системна вазоконстрикція, безпосередня токсична, ушкоджуюча дія ангіотензину II на кардіоміоцити, що призводить до їх дисфункції та загибелі.

Тривала активація САС чинить ряд негативних ефектів на серцево-судинну систему, включаючи підвищення потреби в кисні, зменшення сили скорочення (внаслідок підвищення ЧСС), підвищення концентрації катехоламінів у плазмі крові, зниження чутливості β-адренорецепторів до катехоламінів, пригнічення функції мітохондрій, порушення окислювально-відновної рівноваги, що реалізується шляхом дії через β-рецептори серця і цАМФ.

У результаті порушень з боку β-адренергічних шляхів проведення, значною мірою модулюючих функцію серця на рецепторному та клітинному рівнях, відбувається значне зменшення кількості та щільності β_1-рецепторів в ураженому серці, тоді як щільність β_2-рецепторів залишається практично без змін. У сукупності з підвищенням концентрації блокуючих G-протеїнів і посиленням процесів β-рецепторного фосфорилування ці зміни посилюють порушення скорочувальної функції ураженого міокарда.

Активація нейрогормонів, цитокінів, перебудова біомеханіки міокарда зумовлюють

Схема 9.1. *Компенсаторні механізми при розвитку СН при ДКМП*

зміну генної експресії, загибель кардіоміоцитів, клітинне ремоделювання, що в свою чергу є причиною дисфункції міокарда та його ремоделювання. Можливо, певний генотип первинно призводить до активації нейрогормонів і цитокінів. Велику роль відіграють ендотелін-1 і ФНП-α.

Порушення насосної функції серця при ДКМП може бути зумовлено зменшенням кількості самих кардіоміоцитів. Активація процесів, пов'язаних з механічним перерозтягненням стінок ураженого серця, з ефектами системи нейрогуморальної регуляції і цитокінами відображається у прогресуючій втраті контрактильних елементів шляхом апоптозу та некрозу.

Патологічна анатомія

Захворювання характеризується різкою дилатацією всіх порожнин серця, маса серця може досягати 1000 г і більше.

У порожнинах передсердь і шлуночків часто (за даними розтину >50%) виявляють пристінкові тромби. AV-отвір значно розтягнутий, стулки клапана злегка білуваті, подовжені, як і сухожильні нитки. Сосочкові м'язи гіпертрофовані, часто різко склерозовані.

Специфічних змін, що виявляються мікроскопічно, немає, визначають нерівномірну гіпертрофію кардіоміоцитів з великими неправильної форми ядрами, також помітна вогнищева жирова дистрофія м'язових волокон, дезорганізація міофібрил, втрата міофіламентів, мікроцитоліз, колапс строми, інтерстиціальний фіброз. Новоутворені колагенові структури характеризуються спотвореним співвідношенням між типами колагену і порушенням архітектоніки взаємного розташування волокон. При ДКМП переважає колаген I+III типу, помірний вміст колагену VI типу та знижений вміст колагену IV типу.

Відзначають виражені дегенеративні і некробіотичні зміни кардіоміоцитів (зникнення поперечної смугастості, вакуолізація ядер, некроз, помірний вміст глікогену). Нерідко визначають запальні інфільтрати, при гістологічному дослідженні біоптатів міокарда в інтерстиціальній тканині міокарда нараховують від 5 до 10 лімфоцитів при збільшенні в 400 або 200 разів відповідно.

Клінічна картина

Домінуючим клінічним симптомом є наростаюча СН. Як правило, ранні стадії захворювання виявляють випадково при профілактичному рентгенологічному або ехоКГ-дослідженні. Період від появи перших симптомів до виникнен-

ня розгорнутої клінічної картини становить зазвичай 2 роки.

Клінічні симптоми зумовлені дисфункцією ЛШ, ПШ або обох шлуночків. У ⅓ хворих можливий біль за грудиною, нерідко — різні порушення ритму, характерними є епізоди тромбоемболії судин великого і малого кола кровообігу.

При прогресуванні захворювання та появі декомпенсації симптоми загалом характерні для СН.

Діагностика

На ЕКГ специфічних ознак немає, можуть виявлятися порушення внутрішньошлуночкової провідності, блокада лівої ніжки пучка Гіса, зниження вольтажу зубця *R*, можливі порушення ритму серця, в тому числі екстрасистолічна аритмія, пароксизмальна тахікардія, фібриляція передсердь. За даними добового моніторування ЕКГ часто виявляють тяжкі шлуночкові порушення ритму, які не виявляються при звичайній реєстрації ЕКГ.

При рентгенологічному дослідженні виявляють кардіомегалію, застійні зміни в малому колі кровообігу (рис. 9.1).

ЕхоКГ є основним методом діагностики, за допомогою якого визначають розміри ЛШ, ступінь підвищення кінцевого діастолічного тиску, порушення його систолічної і діастолічної функції. У хворих з ДКМП відзначають виражену дилатацію ЛШ (рис. 9.2) і лівого передсердя (рис. 9.3), товщина їх стінок нормальна або зменшена. Важливим є також визначення наявності дилатації ПШ, вимір систолічного тиску в ПШ за ступенем трикуспідальної регургітації за допомогою допплєрівського дослідження. Часто виявляють внутрішньопорожнинні тромби.

Рис. 9.1. *Рентгенограма хворого з ДКМП*

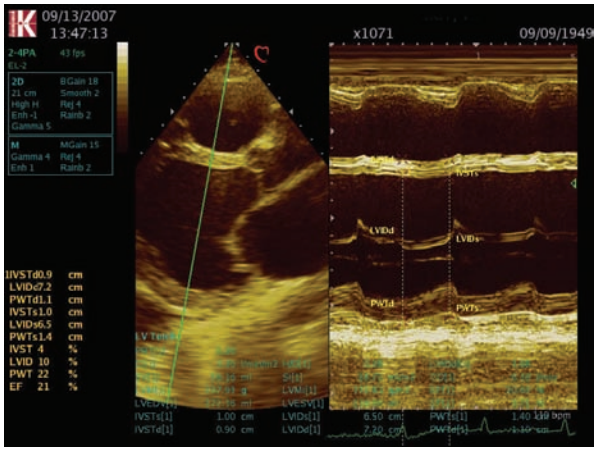


Рис. 9.2. *ДКМП. М-режим*

Ремоделювання міокарда асоціюється з порушенням гемодинаміки і зменшенням ФВ, ударного об'єму, збільшенням об'ємів та підвищенням тиску в камерах серця. Часто виявляють дилатацію кільця мітрального і тристулкового клапанів та ознаки клапанної регургітації.

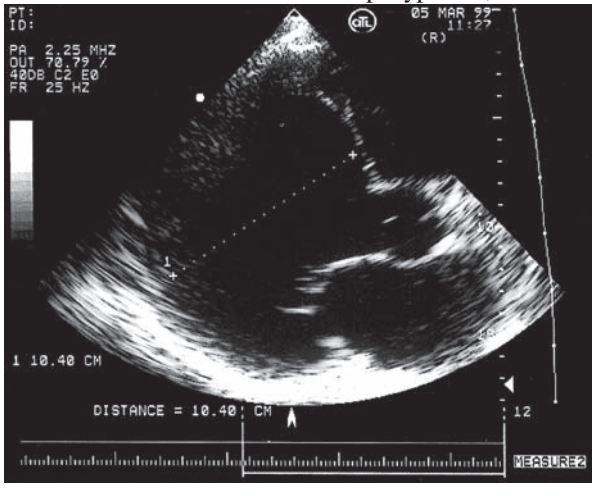


Рис. 9.3. *ДКМП. В-режим, парастернальна позиція, довга вісь*

Дані імунологічних досліджень свідчать про достовірне зниження активності природних кілерів, підвищення рівня ФНП-α порівняно зі здоровими особами, а також про наявність специфічних циркулюючих антитіл, які є важливими маркерами ДКМП: антиміозинові антитіла (до важких ланцюгів α- і β-міозину), антимітохондріальні антитіла (до М7, до аденіннуклеотидного транслокатора — ферменту внутрішньої мембрани мітохондрій серця, що здійснює перенос АТФ і АДФ між цитоплазмою кардіоміоцитів і матриксом цих органел), антитіла до β-адренорецепторів.

При проведенні прижиттєвої біопсії міокарда виявляють неспецифічні дегенеративні зміни різного ступеня, міоцитоліз, вогнища некрозу.

Характерні морфологічні ознаки ДКМП при гістологічному дослідженні відсутні. Як правило, виявляють множинні вогнища фіброзного заміщення міокарда, іноді запальні інфільтрати.

При радіонуклідній вентрикулографії визначають розширення порожнин серця, порушення локальної скоротності на фоні дифузного зниження скоротності міокарда, значне зниження ФВ ЛШ і ПШ.

При сцинтиграфії міокарда з ^{201}Tl виявляють дифузні та вогнищеві дефекти накопичення ізотопу. При сцинтиграфії міокарда з ^{67}Gl ізотоп накопичується у вогнищах запалення при міокардиті і не накопичується при ДКМП.

Катетеризацію порожнин серця проводять, якщо діагноз залишається під сумнівом після неінвазивного дослідження. Серцевий викид може бути нормальним або зниженим, ФВ знижена, на ангіограмі визначається дифузний гіпокінез. Підвищення кінцево-діастолічного тиску в ЛШ відзначають в пізній стадії захворювання. Під час катетеризації можна провести біопсію міокарда кожного шлуночка.

До діагностичних критеріїв ДКМП належать підтверджувальні ознаки і ті, що її виключають. До підтверджувальних ознак належать прогресуюча СН, резистентна до лікування; кардіомегалія з наявністю відносної недостатності мітрального і тристулкового клапанів; тромбоемболічний синдром; порушення ритму і провідності; відносно молодий вік; відсутність ознак запального процесу; відсутність зв'язку захворювання з інфекційним або будь-яким іншим етіологічним чинником.

До ознак, що виключають ДКМП, належать нормальні розміри серця, наявність симптомів ІХС (обструкція >50% просвіту основних коронарних артерій), документована АГ (>160/100 мм рт. ст.), вроджені вади серця і набуті зміни клапанного апарату серця, вказівки в анамнезі на хронічне вживання алкоголю (>40 г в день для жінок і >80 г в день для чоловіків протягом понад 5 років) з ремісією алкогольної кардіоміопатії після 6 міс абстиненції, системні захворювання, ураження перикарда.

Лікування

Повинне бути спрямоване на рішення наступних основних завдань:

- запобігання прогресування СН, подальшого ремоделювання серцево-судинної системи (зменшення нейроендокринної, клітинної активації);
- зменшення вираженості симптоматики (покращання систолічної функції серця, периферичного кровообігу);
- покращання якості життя (покращання переносимості фізичних навантажень);
- збільшення тривалості життя (поліпшення прогнозу);
- зменшення кількості випадків госпіталізації;
- зменшення кількості ускладнень.

Лікування включає немедикаментозні підходи (дієта, обмеження прийому рідини та кухонної солі, фізичні навантаження), застосування лікарських препаратів (діуретиків, інгібіторів АПФ, блокаторів β-адренорецепторів, серцевих глікозидів, блокаторів рецепторів ангіотензину II, антагоністів альдостерону, інотропних агентів, антикоагулянтів, антиаритмічних засобів), застосування допоміжних пристроїв для підтримки функції ЛШ, а також сучасні хірургічні втручання (кардіоміопластика, відновлення мітрального і тристулкового клапана, часткова вентрикулектомія ЛШ і трансплантація серця).

Важливе значення в лікуванні хворих з СН має зниження постнавантаження шляхом нормалізації рівня АТ, а також корекція анемії для підвищення транспорту кисню тканинам.

За останні роки кардинально змінилися погляди на значення фізичної активності: встановлено, що тривала малорухливість може призводити до атрофії скелетних м'язів, подальшого погіршення переносимості фізичних навантажень, венозного тромбозу, легеневої емболії і прогресування симптомів СН.

Робоча група по кардіологічній реабілітації разом з Робочою групою по СН Європейського товариства кардіологів у 2001 р. опублікували рекомендації по проведенню фізичних тренувань у хворих з ХСН.

До відносних протипоказань щодо використання фізичного навантаження у хворих із стабільною СН належать:

1. Збільшення маси тіла на 1,8 кг і більше за попередні 1–3 дні.
2. Супутня постійна або періодична терапія добутаміном.
3. Зниження САТ при навантаженнях.
4. IV ФК по NYHA.
5. Складні порушення ритму в стані спокою або якщо такі з'являються при навантаженні.
6. Вихідна ЧСС ⩾100 уд./хв.

До абсолютних протипоказань належать:

1. Прогресивне погіршення переносимості фізичного навантаження або задишка в стані спокою або при навантаженні протягом 3–5 попередніх днів.
2. Значна ішемія при невеликих навантаженнях (50 Вт).

3. Неконтрольований цукровий діабет.
4. Гостре системне захворювання або лихоманка.
5. Наявність емболії в анамнезі.
6. Тромбофлебіт.
7. Активний перикардит або міокардит.
8. Регургітація на клапанах, що вимагає хірургічного втручання.
9. Фібриляція передсердь, що виникла знову.

Відносні критерії, при яких рекомендується починати навантажувальні тренування:

- компенсована СН протягом принаймні 3 тиж;
- здатність розмовляти без задишки (з частотою дихання <30 за 1 хв);
- ЧСС у спокої не більше 100 уд./хв;
- незначна втома;
- серцевий індекс не менше 2,1 хв/м^2 (для хворих, яким проводиться інвазивне моніторування);
- рівень ЦВТ <12 мм рт. ст. (для хворих, яким проводиться інвазивне моніторування).

Відносні критерії, при яких необхідно змінити або припинити тренування:

- виражена задишка або втома;
- частота дихання >40 за 1 хв під час вправ;
- поява III тону або хрипів у легенях;
- посилення хрипів у легенях;
- посилення другого компонента II тону;
- недостатній пульсовий тиск (<10 мм рт. ст. між САТ і ДАТ);
- зниження АТ (>10 мм рт. ст.) під час збільшення навантажень;
- збільшення кількості суправентрикулярних або шлуночкових екстрасистол під час навантажень;
- профузне потовиділення, блідість, сплутаність свідомості.

Медикаментозне лікування ДКМП по суті є лікуванням СН.

Діуретики залишаються засобами першого ряду, оскільки це єдина група препаратів, які можуть адекватно контролювати затримку рідини при СН. При помірній СН лікування зазвичай починають із застосування тіазидних діуретиків, при більш вираженій — застосовують петльові діуретики (торасемід, фуросемід або етакринову кислоту). Комбінація діуретиків, що діють на різні ділянки нефрону, дозволяє попередити розвиток резистентності, а також виникнення побічних ефектів.

Інгібітори АПФ відіграють ключову роль у довгостроковій терапії хворих з ДКМП і систолічною дисфункцією незалежно від ступеня її вираженості.

Інгібітори АПФ слід застосовувати з обережністю у хворих з дуже низьким систолічним АТ (САТ <80 мм рт. ст.), значно підвищеним рівнем креатиніну в сироватці крові (>3 мг/дл), підвищеним рівнем калію в сироватці крові (>5,5 ммоль/л). Починати лікування інгібіторами АПФ треба із застосування низької дози під контролем рівня АТ, подвоюючи дозу кожні 3–7 днів при хорошій переносимості і титруючи її до цільової.

Найбільш частими побічними ефектами інгібіторів АПФ, які потенційно обмежують їх застосування, є артеріальна гіпотензія, погіршення функції нирок, сухий кашель, ангіоневротичний набряк. Можлива заміна інгібіторів АПФ антагоністами рецепторів ангіотензину II.

Усім пацієнтам з СН внаслідок систолічної дисфункції ЛШ необхідно призначати блокатори β-адренорецепторів (метопролол, бізопролол, карведилол, небіволол), крім випадків, коли вони протипоказані або погано переносяться.

Лікування блокаторами β-адренорецепторів починають з низьких доз — з ⅛ середньої терапевтичної дози, подвоюючи дозу кожні 2–3 тиж до оптимальної. Терапію у хворих з ДКМП слід починати в стаціонарі під наглядом лікаря. Початок лікування блокаторами β-адренорецепторів може супроводжуватися клінічним погіршенням у 10–20% хворих, що проявляється зниженням переносимості фізичного навантаження, збільшенням явищ застою в легенях, посиленням втомлюваності, збільшенням периферичних набряків і, як наслідок, погіршенням якості життя. Проте при подальшому лікуванні ознаки короткочасного гемодинамічного погіршення зникають.

У хворих з вираженою СН використовують антагоністи альдостерону (спіронолактон) як засіб додаткового впливу на нейрогуморальні механізми розвитку СН, що поліпшують прогноз.

Серцеві глікозиди (дигоксин) показані хворим з ДКМП, у яких виражені явища декомпенсації, для зменшення симптомів СН. У пацієнтів з тахісистолічною формою фібриляції передсердь застосування серцевих глікозидів дозволяє знизити частоту скорочень шлуночків. Відміна серцевих глікозидів у хворих з ДКМП як з синусовим ритмом, так і фібриляцією передсердь і низькою ФВ призводить до наростання симптомів декомпенсації серцевої діяльності.

Непрямі антикоагулянти (варфарин) показані пацієнтам з постійною формою фібриляції передсердь, тромбоемболічними ускладненнями в анамнезі, при наявності тромбів у порожнинах серця.

Імплантація кардіовертера-дефібрилятора при наявності рецидивуючої фібриляції шлуночків або стійкої шлуночкової тахікардії та резистентності до антиаритмічних препаратів, а також імплантація трикамерного електрокардіостимулятора в режимі DDDR у хворих зі значними порушеннями внутрішньошлуночкової провідності та десинхронізацією скорочення шлуночків при тяжкій СН, що рефрактерна до медикаментозної терапії, входить у перелік додаткового асортименту медичних послуг хворим з ДКМП (наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р.).

Патогенетична терапія не розроблена. Застосування імунодепресантів у цьому випадку не виправдане.

Оскільки прогноз при ДКМП несприятливий і будь-яка терапія не запобігає летальному кінцю, ці хворі являють собою найбільшу групу реципієнтів для трансплантації серця, що дозволяє збільшити тривалість життя. На успішний результат оперативного втручання можна розраховувати у хворих без супутніх системних захворювань, порушень психіки, високого необоротного опору легеневих судин, у пацієнтів віком молодше 60 років.

ЛІТЕРАТУРА

1. Амосова Е.Н. (1999) Кардиомиопатии. Книга плюс, Киев, 422 с.
2. Капустян Л.Н., Рябенко Д.В., Вигонтина О.Г. и соавт. (2008) Hsp90 как аутоантиген при дилатационной кардиомиопатии. Укр. кардіол. журн., 6: 75–78.
3. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г. (2001) Некоронарогенные болезни сердца. Практическое руководство. Морион, Киев, 480 с.
4. Коваленко В.Н. (ред.) (2008) Руководство по кардиологии. Морион, Киев, 1424 с.
5. Мравян С.Р., Канвар С., Голухова Е.З. (1997) Клинико-инструментальные показатели в оценке прогноза миокардита и дилатационной кардиомиопатии. Кардиология, 7: 67–72.
6. Наказ № 436 Міністерства охорони здоров'я України від 03.07.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія» (2006) Укр. кардіол. журн., 6; 89–115.
7. Оганов Р.Г., Фомина И.Г. (ред.) (2006) Болезни сердца: руководство для врачей. Литтерра, Москва, 1328 с.
8. Ardehali H., Kasper E.K., Baughman K.L. (2005) Diagnostic approach to the patient with cardiomyopathy: whom to biopsy. Amer. Heart J., 149: 7–12.
9. Ardehali H., Qasim A., Cappola T. et al. (2004) Endomyocardial biopsy plays a role in diagnosing patients with unexplained cardiomyopathy. Amer. Heart J., 147: 919–923.
10. Aukrust P., Ueland T., Lien E. et al. (1999) Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Amer. J. Cardiol., 83: 376–382.
11. Burkett E.L., Hershberger R.E. (2005) Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. J. Amer. Coll. Cardiol., 45: 969–981.
12. Charron Ph., Tesson F., Poirier O. et al. (1999) Identification of a genetic risk factor for idiopathic dilated cardiomyopathy. Europ. Heart J., 20: 1587–1591.
13. Chojnowska L., Ruzyllo W. (2000) Rodzinna kardiomiopatia przerostowa. Kardiol. Pol., 53(III): 88–95.
14. Elliot P. (2000) Cardiomyopathy. Diagnosis and management of dilated cardiomyopathy. Heart, 84: 106–112.
15. Elliot P., Anderson B., Arlustini E. et al. (2008) Classification of the cardiomyopathy; a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. Eur. Heart J., 29: 270–276.
16. Galderisi M., Mondillo S. (2007) Echocardiography in clinical practice. One Way S.r.l., 120 p.
17. Giordano F.J. (2005) Oxygen, oxidative stress, hypoxia and heart failure. J. Clin. Invest., 115: 500–508.
18. Graham R.M., Owens W.A. (1999) Pathogenesis of inherited forms of dilated cardiomyopathy. N. Engl. J. Med., 341: 1759–1762.
19. Gustafson A.B., Gottlieb R.A. (2004) Mechanisms of apoptosis in the heart. J. Clin. Immunol., 23: 447–459.
20. Hannuksela J., Leppilampi M., Peuhkurinen K. et al. (2005) Hereditary hemochromatosis gene (HFE) mutations C282Y, H63D and S65C in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Eur. J. Heart Fail., 7: 103–108.
21. Kamisago M., Sharma S.D., DePalma S.R. et al. (2000) Mutations in sarcomere protein genes as a cause of dilated cardiomyopathy. N. Engl. J. Med., 34: 1688–1696.
22. Keller D.I., Carrier I., Schwartz K. (2002) Genetics of familial cardiomyopathies and arrhythmias. Swiss. Med. Weekly, 132: 401–407.
23. Mahon N.G., Murphy R.T., MacRae C.A. et al. (2005) Echocardiographic evaluation in asymptomatic relatives of patients with dilated cardiomyopathy reveals preclinical disease. Ann. Intern. Med., 143: 108–115.
24. Manolio T.A., Baughman K.L., Rodeheffer R. et al. (1992) Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy. Amer. J. Cardiol., 69: 1458–1466.
25. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G. et al. (2006) Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation, 113: 1807–1816.
26. Mogensen J., Murphy R.T., Shaw T. et al. (2004) Severe disease expression of cardiac troponin C and T mutations in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. J. Amer. Coll. Cardiol., 44: 2033–2040.
27. Morita H., Seidman J., Seidman C.E. (2005) Genetic causes of human heart failure. J. Clin. Invest., 115: 518–526.
28. Muller J., Wallukat G., Dandel M. et al. (2000) Immunoglobulin absorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Circulation, 101: 385–391.
29. Nelson G.S., Berger R.D., Febics B.J. et al. (2000) Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. Circulation, 102: 3053–3059.
30. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopaties (1996) Circulation, 93: 841–842.
31. Tesson F., Charron P., Peuchmaurd M. et al. (1999) Characterization of a unique genetic variant in the beta-1 adrenoceptor gene and evaluation of its role in idiopathic dilated cardiomyopathy. J. Mol. Cell Cardiol., 31: 1025–1032.
32. Topol E.J. (Ed.) (2007) Textbook of cardiovascular medicine. 3th ed. Williams&Wilkins, Lippincott, 1628 p.

ГЛАВА 10 ■ ГІПЕРТРОФІЧНА КАРДІОМІОПАТІЯ

В.М. Коваленко, О.Г. Несукай

Визначення
Епідеміологія
Етіологія
Патогенез
Патологічна анатомія
Класифікація
Клінічна картина
Діагностика
Лікування
Прогноз
ЛІТЕРАТУРА.....988

Визначення

ГКМП — первинне ураження міокарда, зумовлене генетичною неповноцінністю скорочувальних білків, характеризується ГЛШ при відсутності серцевої або системної причини.

Епідеміологія

Широко поширена серед багатьох расових груп у країнах Європи, США, Канаді, Ізраїлі, Південній Америці і Далекому Сході. У загальній популяції її поширеність становить 0,2% і відзначається переважно у чоловіків.

Етіологія

На сьогодні за даними численних досліджень підтверджена роль генетичних порушень у розвитку ГКМП. Причиною хвороби є різні мутації генів, які кодують протеїни саркомерів, що дозволяє визначити захворювання як порушення контрактильного апарату міоцита. У більшості пацієнтів захворювання успадковується по аутосомно-домінантному типу, приблизно у 50–60% хворих виявляють мутації в одному з восьми генів, які кодують різні компоненти серцевого саркомера та асоційованих білків: важкого ланцюга β-міозину (14-та хромосома), серцевого тропоніну-Т (1-ша хромосома), серцевого тропоніну-І (19-та хромосома), α-тропоміозину (15-та хромосома), серцевого протеїну С, що зв'язує міозин (11-та хромосома), легких ланцюгів есенціального та регуляторного міозину (3-тя і 12-та хромосоми відповідно), а також серцевого актину (15-та хромосома). За останній час також виявлені мутації трьох інших генів протеїнів саркомера: титіну, тропоніну С і важкого ланцюга α-міозину.

У виникненні захворювання може також мати значення порушення взаємодії серця плода, що розвивається, з катехоламінами, тиреоїдними гормонами, соматотропіном, аденозином.

Розповсюдженість і локалізація гіпертрофії значно варіює, навіть серед родичів. Однакова мутація може призвести до тяжкої гіпертрофії шлуночка у одного члена родини і помірної гіпертрофії у іншого. Причини цих фенотипових розходжень у осіб з ідентичною генетичною мутацією не зовсім зрозумілі, але можуть бути наслідком інших генетичних чинників, які відіграють роль в експресії гіпертрофії серця, таких як DD-генотип АПФ, НУП та інші детермінанти росту міоцитів.

Патогенез

До основних патогенетичних чинників ГКМП належать зниження еластичності і скоротної здатності гіпертрофованого міокарда ЛШ з погіршенням його діастолічного наповнення, в результаті чого в перерахунку на одиницю маси міокарда робота серця істотно зменшується, коронарний кровотік не відповідає ступеню гіпертрофії міокарда. Порушується швидкість проведення збудження в шлуночках з асинхронним скороченням різних відділів міокарда, що знижує пропульсивну здатність ЛШ.

У результаті діастолічної дисфункції виникає хронічне підвищення кінцево-діастолічного тиску ЛШ, тиску заклинювання капілярів ЛА, застій у легенях, прогресуюча гіпертрофія передсердь. Систолічна функція не порушена або навіть посилена внаслідок гіпердинамічності ЛШ (ФВ досягає 80–90%), при цьому КДО зменшений (нерідко <100 мл, іноді навіть <70 мл).

Патологічна анатомія

Захворювання характеризується гіпертрофією міокарда, найчастіше в області міжшлуночкової перегородки, дезорганізацією кардіоміоцитів і міофібрил, фіброзом міокарда та ураженням дрібних судин.

Макроскопічно розрізняють три варіанти ГКМП: асиметрична (60–95%) — ізольована гі-

пертрофія міжшлуночкової перегородки (ізольований гіпертрофічний субаортальний стеноз); гіпертрофія різних відділів ЛШ, частіше апікальної частини (рис. 10.1); симетрична — тотальна концентрична гіпертрофія (5%) (рис. 10.2).

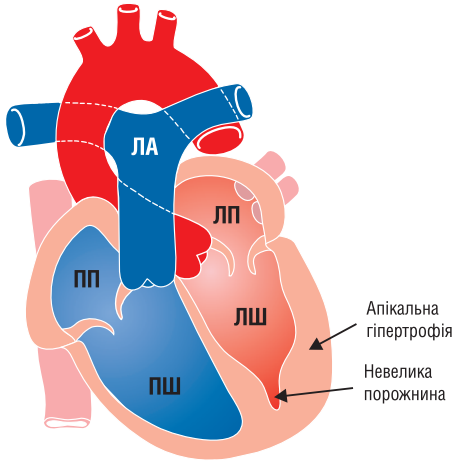


Рис. 10.1. *ГКМП (апікальна гіпертрофія)*

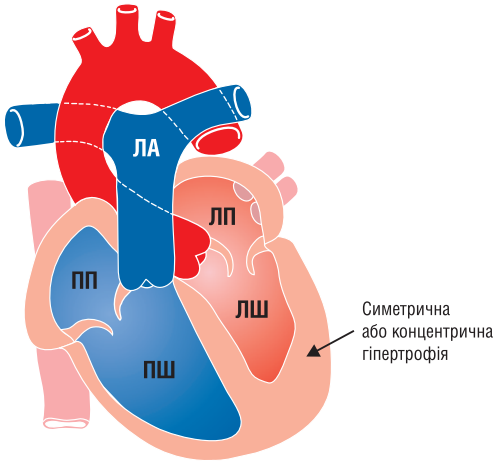


Рис. 10.2. *ГКМП (симетрична гіпертрофія)*

У 25% хворих визначають обструкцію вихідного тракту ЛШ у стані спокою. Рівномірна концентрична гіпертрофія міокарда супроводжується значним збільшенням маси серця, але обструкція шлуночків не відзначається. ПШ залучається до патологічного процесу приблизно в 50% випадків, що значно погіршує перебіг захворювання.

Залежно від вираженості потовщення міокарда виділяють три ступені гіпертрофії: помірна (15–20 мм), середнього ступеня (21–25 мм), виражена гіпертрофія (>25 мм).

Характерною анатомічною ознакою ГКМП є структурна зміна мітрального клапана, передня стулка якого розміщена під кутом до площини клапана, потовщена і «випадає» в просвіт вихідного тракту ЛШ, що утворює додаткову перешкоду кровотоку. Порожнина ЛШ невеликих розмірів, ліве передсердя часто гіпертрофоване і дилатоване.

Типові патогістологічні зміни включають гіпертрофію кардіоміоцитів і порушення взаємної орієнтації м'язових волокон (як найбільш частий результат мутацій саркомерів), а також вогнища фіброзу і рубцеві зміни внаслідок некрозу міокарда. Волокна розташовуються короткими рядами, мають схильність до закручування при відсутності змін інтрамуральних судин. Ядра клітин змінені, мають потворну форму, часто оточені світлою зоною («перинуклеарним німбом»), у якій відзначається накопичення глікогену.

Класифікація

Залежно від ступеня вираженості перешкоди відтоку крові виділяють дві основні форми ГКМП: обструктивна (рубрика I42.1 за МКХ-10), характеризується наявністю градієнта тиску між порожниною ЛШ і аортою (рис. 10.3) і необструктивна (рубрика I42.2 за МКХ-10) — без градієнта тиску (рис. 10.4).

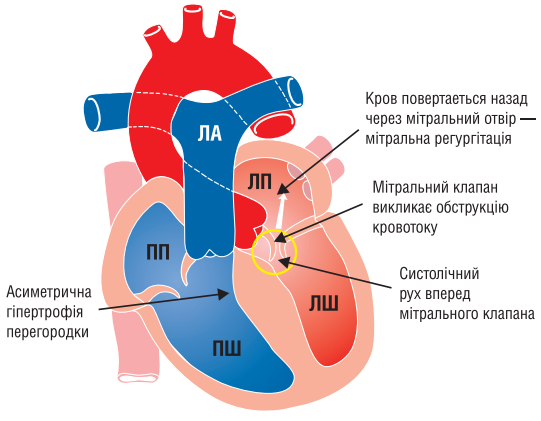


Рис. 10.3. *ГКМП (асиметрична гіпертрофія перегородки з обструкцією)*

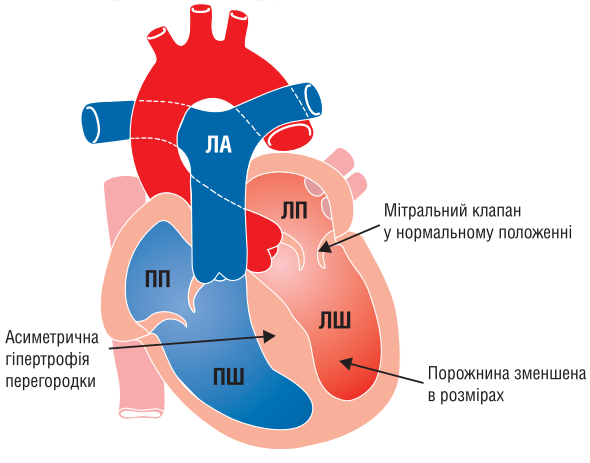


Рис. 10.4. *ГКМП (асиметрична гіпертрофія перегородки без обструкції)*

Клінічна картина

Ступінь обструкції і ГЛШ не корелює з наявністю клінічних симптомів. Захворювання може бути повністю безсимптомним або маніфестувати в будь-якому віці, найбільш часто симптоми проявляються у пацієнтів віком 40–50 років .

Класична тріада симптомів включає біль у серці, задишку при навантаженні та синкопальні стани. Біль у ділянці грудної клітки відзначають 75% хворих, класичну стенокардію напруження — 25%. У багатьох хворих відзначається післяобідня стенокардія. Непритомність найчастіше виникає у хворих молодого віку. У деяких випадках раптова смерть може бути першим проявом захворювання, наступає з частотою приблизно 1% на рік.

При *необструктивній формі* фізикальне обстеження відхилень від норми може не виявити, проте іноді визначають збільшення тривалості верхівкового поштовху, аускультативно IV тон серця.

При *обструктивній формі* при фізикальному обстеженні виявляється пульсація сонних артерій, швидкий «уривчастий» пульс при пальпації сонних артерій; посилений тривалий верхівковий поштовх, що займає всю систолу аж до II тону.

Аускультативно тони серця глухі, визначається IV тон, а також систолічний шум (crescendo-diminuendo), що не проводиться або слабко проводиться на сонні артерії і ділянку спини, посилюється при зменшенні наповнення серця і зниженні ЗПСО (підйом із положення сидячи навпочіпки, натужування, прийом нітрогліцерину) і слабшає при збільшенні наповнення серця, підвищенні ЗПСО (у положенні лежачи, сидячи навпочіпки, при стисканні кулаків).

ГКМП має повільно прогресуючий перебіг, тяжкість залежить від локалізації та ступеня гіпертрофії міокарда в зоні потовщення, а також від обструкції виносного тракту ЛШ.

Погіршують перебіг захворювання серйозні ускладнення. Раптову смерть реєструють у 2–4% дорослих і 4–6% дітей. Іншими ускладненнями є передсердні аритмії, тромбоемболії, інфекційний ендокардит (5–9%) і застійна СН (10–15%).

Діагностика

Зміни на ЕКГ виявляють у 95% хворих. Найбільш частими з них є збільшення лівого передсердя, порушення реполяризації ЛШ у вигляді депресії сегмента *ST* та інверсії зубця *T* і патологічні зубці *Q* (25–30%), ознаки ГЛШ. При апікальній гіпертрофії можливі глибокі «гігантські» (до 4 см) симетричні негативні зубці *T*. Добове моніторування ЕКГ дозволяє виявити порушення ритму серця: шлуночкові екстрасистоли (88%), пароксизми шлуночкової тахікардії (25–30%), суправентрикулярні тахіаритмії (30–40%), а також порушення провідності.

Рентгенологічну картину багато в чому визначає ступінь вираженості захворювання. Можливі наступні рентгенологічні зміни: в першій косій проекції з'являється вибухання ЛШ, зумовлене гіпертрофією шляхів відтоку, відсутність талії серця та заокруглення дуг, розширення лівого передсердя.

ЕхоКГ є методом вибору і дозволяє виявити ГЛШ — потовщення стінки >1,5 мм в період діастоли (рис. 10.5) без збільшення його порожнини, збільшення лівого передсердя, порушення діастолічної функції при допплєрівській ехоКГ.

За даними ехоКГ-обстеження в М-режимі найбільш часто можна виявити асиметричний характер гіпертрофії перегородки, систолічний передній рух мітрального клапана, невеликий розмір порожнини ЛШ, зменшення рухливості перегородки і передчасне закриття аортального клапана.

При двомірному зображенні визначаються різні варіанти локалізації гіпертрофії міокарда. Систолічна функція зазвичай не порушена, ФВ збільшена (часто >80%).

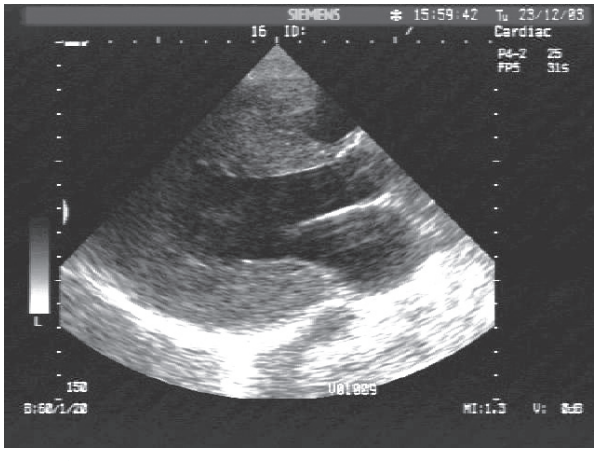


Рис. 10.5. *ГКМП, необструктивна форма, В-режим, парастернальна позиція, довга вісь*

Приблизно у 25% хворих відзначають градієнт тиску між порожниною і виносним трактом ЛШ у стані спокою. Хоча клінічне значення градієнта виносного тракту у хворих з ГКМП інтенсивно обговорюється багато років, нині градієнт розглядається як показник справжньої обструкції викиду ЛШ. Прийнято угоду, за якою обструкція виносного тракту ЛШ визначається при наявності градієнта не менше 30 мм рт. ст. (Maron B.J. et al., 2003). Обструкція клінічно важлива (від середнього сту-

пеня до тяжкого) тільки у випадках, якщо градієнт виносного тракту становить >50 мм рт. ст.

Залежно від величини градієнта тиску відповідно до класифікації NYHA виділяють наступні стадії захворювання:

I стадія — градієнт тиску до 25 мм рт. ст., як правило, скарг хворі не пред'являють;

II стадія — градієнт тиску до 36 мм рт. ст., самопочуття погіршується при фізичному навантаженні;

III стадія — градієнт тиску до 44 мм рт. ст., виражені клінічні симптоми — стенокардія, задишка та порушення гемодинаміки;

IV стадія — градієнт тиску 80 мм рт. ст. і вище, є значні порушення гемодинаміки.

При проксимальній формі ГКМП (субаортальному стенозі) найбільш характерними ехоКГ-ознаками є потовщення міжшлуночкової перегородки і зниження її екскурсії в базальному сегменті, збільшення співвідношення товщини міжшлуночкової перегородки і задньої стінки >1,3 (1,5–2) (рис. 10.6), наявність градієнта тиску при допплєрівській ехоКГ (рис. 10.7).

Для дистальної форми (апікальної ГКМП) при ехоКГ-дослідженні найбільш характерне потовщення та зменшення амплітуди руху міжшлуночкової перегородки у верхівковому сегменті по довгій осі у двовимірному зображенні, порожнина ЛШ у лівій апікальній чотирикамерній позиції пікоподібної форми за рахунок гіпертрофії дистальних відділів міжшлуночкової перегородки і відділів задньої стінки ЛШ, що прилягають до неї.

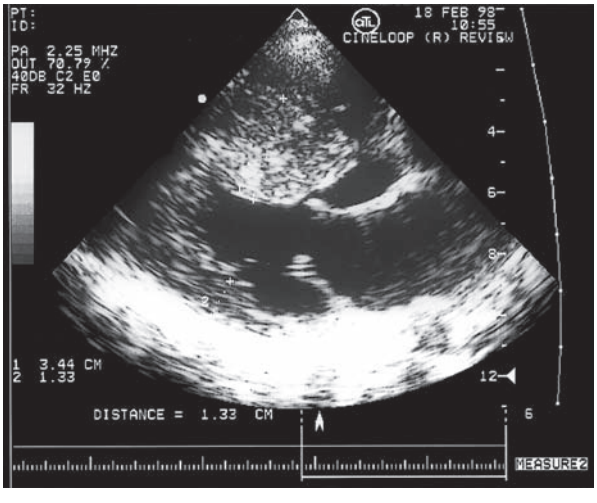


Рис. 10.6. *ГКМП з обструкцією виносного тракту ЛШ, В-режим, парастернальна позиція, довга вісь*

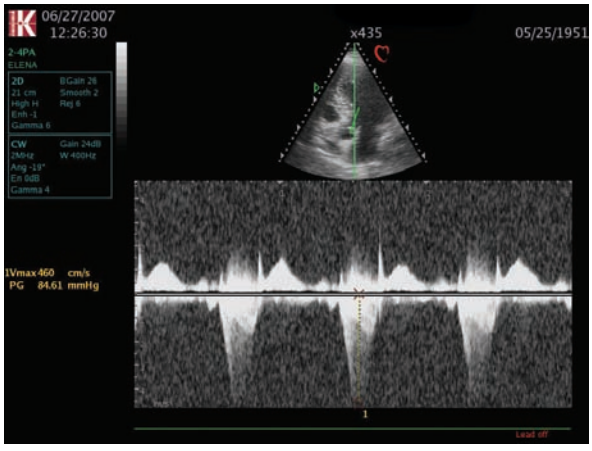


Рис. 10.7. *ГКМП з обструкцією виносного тракту ЛШ. Апікальна п'ятикамерна позиція. Режим постійнохвильового допплєра*

Концентрична (симетрична) форма характеризується потовщенням міжшлуночкової перегородки і задньої стінки ЛШ у діастолу при значному збільшенні загальної маси міокарда, зменшенням систолічного і діастолічного об'ємів ЛШ, підвищенням індексу співвідношення розмірів лівого передсердя і устя аорти.

Ізольована гіпертрофія ПШ при ехоКГ-дослідженні має наступні ознаки: збільшення діастолічної товщини і зменшення амплітуди руху міжшлуночкової перегородки у верхівковому сегменті, потовщення передньої стінки і зменшення діастолічного розміру ПШ.

При біопсії міокарда виявляють хаотичне розташування та вкорочення волокон міокарда, дегенеративні зміни із зникненням міофібрил, деформацію ядер клітин, фіброзне заміщення міокарда.

Катетеризацію порожнин серця зазвичай проводять при клінічно вираженій мітральній регургітації для оцінки можливості хірургічного лікування. Внутрішньошлуночкові градієнти тиску виявляють у ЛШ і рідше в ПШ. Градієнт підвищується після екстрасистол, під час проби Вальсальви і після інгаляції амілнітриту. Кінцево-діастолічний тиск підвищений внаслідок зниженої піддатливості шлуночка.

За даними вентрикулографії виявляють характерну деформованість камери, що залежить від форми ГКМП і також іноді підтверджують мітральну регургітацію. Коронарні артерії зазвичай широкі з адекватним кровотоком.

За допомогою МРТ можна найбільш точно оцінити морфологічні зміни, поширеність і вираженість гіпертрофії міокарда, особливо при діагностиці верхівкової форми і гіпертрофії нижньої частини міжшлуночкової перегородки і ПШ, визначити систолічну і діастолічну функцію ЛШ.

При підозрі на ГКМП діагноз встановлюють за даними генетичного дослідження (аналіз ДНК), що дозволяє виявити характерні мутації генів, відповідальних за синтез скорочувальних білків кардіоміоцитів.

Лікування

Повинне бути спрямоване на зменшення діастолічної дисфункції, гіпердинамічної функції ЛШ і усунення порушень ритму серця.

Загальні заходи включають обмеження фізичних навантажень, які збільшують гіпертрофію міокарда, підвищують внутрішньошлуночковий градієнт тиску і ризик раптової смерті.

Блокатори β-адренорецепторів є препаратами першої лінії у хворих незалежно від наявності або вираженості градієнта внутрішньошлуночкового тиску, що мають симптоми задишки або непереносимості фізичних навантажень, із зниженою скоротністю ЛШ, обмеженим латентним градієнтом виносного тракту, зниженим споживанням кисню міокардом і ішемією (схема 10.1). Блокатори β-адренорецепторів покращують симптоми у 70% хворих, знижуючи ЧСС і у такий спосіб покращуючи пасивне наповнення шлуночків і зменшуючи потребу міокарда в кисні.

Альтернативою може бути застосування верапамілу, який у дозі до 480 мг/добу у хворих як з необструктивною, так і обструктивною ГКМП зменшує вираженість симптоматики, особливо біль у ділянці серця, покращує розслаблення і наповнення шлуночків, зменшує ішемію міокарда і скоротність ЛШ. При застосуванні верапамілу може виникати погіршення гемодинаміки, збільшення обструкції виносного тракту, підвищення тиску в ЛА.

З обережністю слід давати навантаження хворим з обструкцією виносного тракту ЛШ у стані спокою.

При наявності порушень серцевого ритму доцільно призначати блокатори β-адренорецепторів і антиаритмічні засоби, проте слід зазначити, що застосування останніх не знижує ризик раптової смерті. У симптоматичних пацієнтів з обструкцією дизопірамід діє як антиаритмічний засіб (по відношенню як до суправентрикулярних, так і шлуночкових аритмій) і як засіб з негативною інотропною дією викликає зменшення вираженості симптомів. У дозах 300–600 мг/добу може зменшувати обструкцію виносного тракту і обсяг мітральної регургітації. Для зменшення вираженості побічних ефектів можна застосовувати в комбінації з блокаторами β-адренорецепторів у низьких дозах. Не слід застосовувати дизопірамід з соталолом/аміодароном внаслідок ризику проаритмогенної дії.

Наявність фібриляції передсердь зазвичай добре переноситься, проте у хворих з тяжкою діастолічною дисфункцією втрата передсердного «внеску» внаслідок аритмії може мати необоротні гемодинамічні наслідки, що вимагає невідкладного відновлення синусового ритму шляхом електричної або медикаментозної кардіоверсії за допомогою аміодарону. Останній ефективний для попередження пароксизмів фібриляції передсердь. Контроль ритму за допомогою блокаторів β-адренорецепторів або верапамілу покращує клінічний статус пацієнтів. Застосування варфарину показано як при пароксизмальній, так і при постійній формі фібриляції передсердь.

При лікуванні СН у хворих з ГКМП терапевтична стратегія повинна бути спрямована на стимуляцію регресії ГЛШ і усунення симптомів СН шляхом зниження тиску наповнення ЛШ без зменшення величини серцевого викиду. У цих випадках препаратами вибору можуть бути інгібітори АПФ і антагоністи рецепторів ангіотензину II у зв'язку з їх здатністю блокувати РААС і викликати зворотний розвиток ГЛШ.

Клінічні дослідження, проведені за останні роки, продемонстрували сприятливу дію інгібіторів АПФ на ряд важливих показників діастолічної функції, включаючи діастолічне наповнення, ізоволюмічне розслаблення і взаємозв'язок тиск — об'єм ЛШ і можливість зворотного розвитку процесів ремоделювання міокарда. При цьому покращання діастолічної функції (діастолічної розтяжності і здатності до розслаблення міокарда, зниження кінцево-діастолічного тиску наповнення ЛШ) було більш виражене у хворих з попередньо більш тяжким ступенем дисфункції.

Лікувальні заходи при ГКМП і СН у певній мірі мають парадоксальний характер. Діуретики слід застосовувати з обережністю, переважно при відсутності значної обструкції виносного тракту.

Засоби з інотропним ефектом, спрямовані на стимуляцію систолічного викиду (серцеві глікозиди і пресорні аміни), можуть спричинити несприятливий гемодинамічний ефект — вони посилюють обструкцію виносного тракту і не знижують підвищений кінцево-діастолічний тиск, можуть викликати розвиток асистолії. При збереженій систолічній функції може виникнути негативний ефект у зв'язку з посиленням скоротності шляхом підвищення внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію. Таким чином, при ГКМП «чистий» ефект від інотропних засобів, що мають позитивний ефект (як збільшення жорсткості міокарда, так і підвищення тиску наповнення ЛШ) призводить до погіршення діастолічної функції. Проте

дигоксин можна застосовувати у хворих з діастолічною дисфункцією і фібриляцією передсердь для зниження ЧСС і/або для відновлення синусового ритму.

Показання до проведення немедикаментозної терапії:

- значна обструкція виносного тракту ЛШ (максимальний градієнт ⩾50 мм рт. ст.) і симптоми вираженої задишки;
- біль у ділянці серця і пресинкопальні або синкопальні стани;
- рефрактерність до максимальної медикаментозної терапії.

Останнім часом успішно апробований новий метод для зменшення обструкції виносного тракту у хворих, рефрактерних до медикаментозної терапії — перкутанна алкогольна абляція міжшлуночкової перегородки. Успішна алкогольна абляція супроводжується прогресивним зменшенням градієнта в період від 6 до 12 міс у 80% хворих, що супроводжується покращанням клінічного статусу, зменшенням вираженості симптомів і діастолічної дисфункції та збільшенням переносимості фізичних навантажень.

Метою хірургічного втручання при обструкції виносного тракту є усунення систолічного переднього руху мітрального клапана і септально-мітрального контакту шляхом розширення виносного тракту ЛШ. Найчастіше виконується септальна міотомія-міектомія, в результаті якої у 95% хворих визначають значне зменшення градієнта виносного тракту, мітральної регургітації, у 70% поліпшуються клінічні симптоми. Приблизно у 5% пацієнтів операція ускладнюється аортальною регургітацією, що зазвичай гемодинамічно незначима.

Попередження раптової смерті включає ідентифікацію маркерів ризику (включаючи синкопальні стани, раптову смерть родичів, наявність градієнта виносного тракту). Наявність множинних клінічних факторів ризику підвищує ризик раптової смерті; таким хворим необхідна імплантація кардіовертера-дефібрилятора.

Прогноз

Несприятливий; найчастіше хворі вмирають раптово, на фоні важкого фізичного навантаження, у тому числі при безсимптомному перебігу захворювання. ХСН розвивається не так часто.

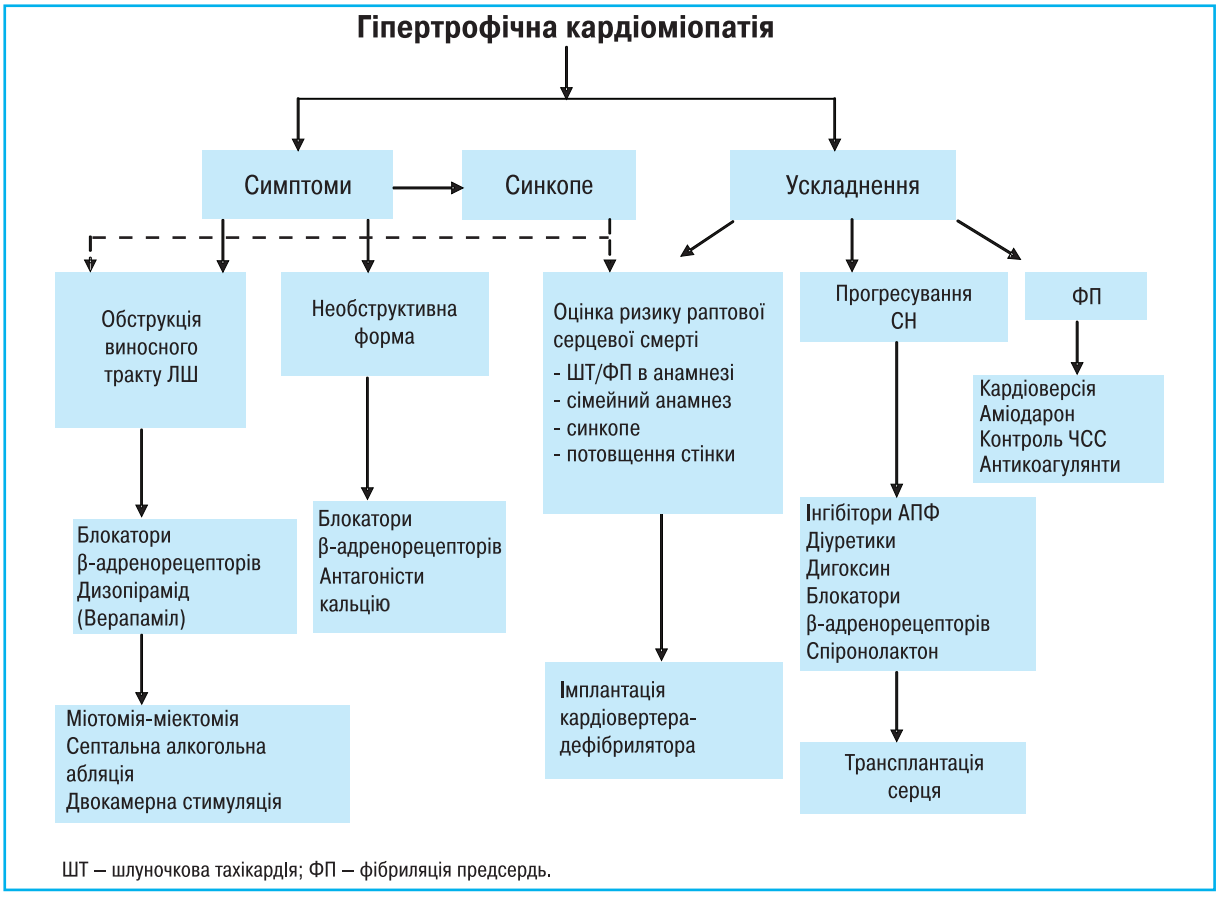


Схема 10.1. *Алгоритм лікування хворих із ГКМП*

Встановлені чинники ризику раптової смерті при ГКМП: маніфестація захворювання в молодому віці (до 16 років), наявність в сімейному анамнезі епізодів раптової смерті, часті синкопальні стани, нетривалі епізоди шлуночкової тахікардії, виявлені при 24-годинному моніторуванні ЕКГ, патологічна зміна рівня АТ при фізичному навантаженні. Ступінь ГЛШ або наявність обструкції виносного тракту ЛШ прогностичного значення не мають.

ЛІТЕРАТУРА

1. Амосова Е.Н. (1999) Кардиомиопатии. Книга плюс, Киев, 422 с.
2. Коваленко В.М., Лутай М.І., Сіренко Ю.М. (ред.) (2007) Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування кардіологічних хворих. Київ, 122 с.
3. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г. (2001) Некоронарогенные болезни сердца. Практ. руководство. МОРИОН, Киев, 480 с.
4. Коваленко В.Н. (ред.) (2008) Руководство по кардиологии. Морион, Киев, 1424 с.
5. Целуйко В.И., Белостоцкая Е.А. (2008) Генетические основы гипертрофической кардиомиопатии. Укр. кардиол. журн., 4: 118–122.
6. Целуйко В.И., Максимова Н.А., Кравченко Н.А. и др. (1998) Генетический аспект гипертрофической кардиомиопатии. Кардиология, 6: 63–65.
7. Шиллер Н., Осипов М.А. (2005) Клиническая эхокардиография. 2-е изд. Практика, Москва, 344 с.
8. Adabag A.S., Casey S.A., Kuskowski M.A. et al. (2005) Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. J. Amer. Coll. Cardiol., 45: 697–704.
9. Arad M., Maron B.J., Gorham J.M. et al. (2005) Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. N. Engl. J. Med., 352: 362–372.
10. Cambronero F., Marín F., Roldán V. et al. (2009) Biomarkers of pathophysiology in hypertrophic cardiomyopathy: implications for clinical management and prognosis. Eur. Heart J., 30: 139–151.
11. Cooper L.T., Baughman K.L., Feldman A.M. et al. (2007) The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease. Sur. Heart J., 28: 3076–3093.
12. Crilley J.G., Boehm E.A., Blair E. et al. (2003) Hypertrophic cardiomyopathy due to sarcomeric gene mutations is characterized by impaired energy metabolism irrespective of the degree of hypertroph. J. Amer. Coll. Cardiol., 41: 1776–1782.
13. Dorn G.W., Force T. (2005) Protein kinase cascades in the regulation of cardiac hypertrophy. J. Clin. Invest., 115: 527–537.
14. Elliott P., Anderson B., Arbustini E. et al. (2007) Classification of the cardiomyopathy position: statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial deseases. Sur. Heart J., 29: 270–276.
15. Fassbach M., Schwartzkopff B. (2005) Elevated serum markers for collagen synthesis in patients with hypertrophic cardiomyopathy and diastolic dysfunction. Z. Kardiol., 94: 328–335.
16. Galderisi M., Mondillo S. (2007) Echocardiography in clinical practice. One Way S.r.l., 120 p.
17. Gietzen F.H., Leuner C.J., Obergassel L. et al. (2004) Transcoronary ablation of septal hypertrophy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: Feasibility, clinical benefit, and short-term results in elderly patients. Heart, 90: 638–644.
18. Gomes A.V., Potter J.D. (2004) Cellular and molecular aspects of familial hypertrophic cardiomyopathy caused by mutations in the cardiac troponin I gene. Mol. Cell. Biochem., 263: 99–114.
19. Hughes S.E. (2004) The pathology of hypertrophic cardiomyopathy. Histopathology, 44: 412–427.
20. Lips D.J., deWindt L.J., Kraaij D.J.W. et al. (2003) Molecular determinants of myocardial hypertrophy and failure: alternative pathways for beneficial and maladaptive hypertrophy. Eur. Heart J., 24: 883–896.
21. Maron B.J., McKenna W.J., Danielson G.K. et al. (2003) American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. J. Amer. Coll. Cardiol., 42: 1687–1713.
22. Megevand A., Ingles J., Richmond D.R. et al. (2005) Long-term follow-up pf patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy treated with dual chamber pacing. Amer. J. Cardiol., 95: 991–993.
23. Minamisawa S., Sato Y., Tatsuguchi Y. et al. (2003) Mutation of the phospholamban promoter associated with hypertrophic cardiomyopathy. Biochem. Biophys. Res. Commun., 304: 1–4.
24. Montgomery J.V., Harris K.M., Casey S.A. et al. (2005) Relation of electrocardiographic patterns to phenotypic expression and clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. Amer. J. Cardiol., 96: 270–275.
25. Moon J.C., Reed E., Sheppard M.N. et al. (2004) The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. J. Amer. Coll. Cardiol., 43: 2260–2264.
26. Morioka N., Shigematsu Y., Hamada M. et al. (2005) Circulating levels of heart-type fatty acid-binding protein and its relation to thallium-201 perfusion defects in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Amer. J. Cardiol., 95: 1334–1337.
27. Morita H., Seidman J., Seidman C.E. (2005) Genetic causes of human heart failure. J. Clin. Invest., 115: 518–526.
28. Richard P., Charron P., Carrier L. et al. (2003) Hypertrophic cardiomyopathy: Distribution of disease genes, spectrum of mutations and implications for a molecular diagnosis strategy. Circulation, 107: 2227–2232.
29. Rogers D.P.S., Marazia S., Chow A.W. et al (2008) Effect of biventricular pacing on symptoms and cardiac remodelling in patients with end-stage hypertrophic cardiomyopathy. Eur. J. Heart Fail., 10: 507–513.
30. Saumarez R.C., Pytkowski M., Sterlinski M. et al. (2008) Paced ventricular electrogram fractionation predicts sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. Eur. Heart J., 29: 1653–1661.
31. Sherrid M.V., Barac I., McKenna W.J. et al. (2005) Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. J. Amer. Coll. Cardiol., 45: 1251–1258.
32. Shirani J., Pick R., Roberts W.C. et al. (2000) Morphology and significance of the left ventricular collagen network in young patients with hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. J. Amer. Coll. Cardiol., 35: 36–44.
33. Teraoka K., Hirano M., Ookubo H. et al. (2004) Delayed contrast enhancement of MRI in hypertrophic cardiomyopathy. Magn. Reson. Imaging., 22: 155–161.
34. Topol E.J. (Ed.) (2007) Textbook of cardiovascular medicine. 3th ed. Lippincott Williams&Wilkins, 1628 p.
35. Zen K., Irie H., Doue T. et al. (2005) Analysis of circulating apoptosis mediators and proinflammatory cytokines in patients with idiopathic hypertrophic cardiomyopathy. Int. Heart J., 46: 231–244.

ГЛАВА 11 ■ РЕСТРИКТИВНА КАРДІОМІОПАТІЯ

В.М. Коваленко, О.Г. Несукай

Визначення
Етіологія
Патогенез
Патологічна анатомія
Патологічна фізіологія
Класифікація
Клінічна картина
Діагностика
Лікування
Прогноз
ПЕРВИННА ІДІОПАТИЧНА РЕСТРИКТИВНА КАРДІОМІОПАТІЯ 993
ГІПЕРЕОЗИНОФІЛЬНИЙ СИНДРОМ.....993
Ендоміокардіальний фіброз
Ендокардит Леффлера
ЛІТЕРАТУРА.....994

Визначення

Рестриктивна кардіоміопатія — інфільтративне або фіброзне ураження міокарда, що характеризується ригідними, непіддатливими стінками шлуночків, зменшенням наповнення і діастолічного об'єму одного або обох шлуночків з нормальною або майже незміненою систолічною функцією і товщиною стінок.

В основі захворювання лежить розповсюджений інтерстиціальний фіброз.

Етіологія

Безліч вроджених або набутих захворювань можуть призводити до рестриктивної кардіоміопатії із залученням міокарда або ендокарда. Міокардіальні форми рестриктивної кардіоміопатії можуть бути інфільтративними та неінфільтративними (табл. 11.1). Хвороба може бути ідіопатичною або пов'язаною з іншими інфільтративними, системними захворюваннями (амілоїдоз, гемохроматоз, саркоїдоз та ін.). До менш розповсюджених причин належать міокардит, трансплантація серця. Однією з ідентифікованих причин рестриктивної кардіоміопатії є гіпереозинофілія. У хворих з рестриктивною кардіоміопатією описані міссенс-мутації в гені тропоніну I.

Патогенез

Провідна роль у розвитку рестриктивної кардіоміопатії належить порушенням імунітету з гіпереозинофільним синдромом, на фоні якого внаслідок інфільтрації дегранульованих форм еозинофільних гранулоцитів в ендоміокарді формуються грубі морфологічні порушення структури серця.

У патогенезі має значення дефіцит Т-супресорів, що призводить до гіпереозинофілії, дегрануляції еозинофільних гранулоцитів, що супроводжується виділенням катіонних білків, які проявляють токсичну дію на клітинні мембрани і ферменти, що беруть участь у диханні мітохондрій, а також тромбогенна дія на уражений міокард. Пошкоджувальні фактори гранул еозинофільних гранулоцитів частково ідентифіковані, включають нейротоксини, еозинофільний білок, що має основну реакцію, яка, очевидно, ушкоджує клітини. Нейтрофільні гранулоцити також можуть чинити пошкоджувальну дію на міоцити.

Нещодавно встановлено, що асоційовані з рестриктивною кардіоміопатією мутації в гені тропоніну I викликають надмірне нагромадження іонів Ca^{2+} у міофіламентах і недостатнє інгібування Ca^{2+}-АТФази, що призводить до погіршення діастолічної функції.

Патологічна анатомія

Розміри серця невеликі, маса його становить від 170 до 500 г. Характерно прогресуюче стовщення (може досягати 1 см) пристіночного ендокарда, дуже щільного на дотик, що складається з фіброзної тканини. Фіброз локалізується переважно в ендокарді верхівок обох шлуночків, задній стінці ЛШ і задній стулці мітрального клапана, фіброз також може захоплювати сосочкові м'язи і хорди, що призводить до порушення функції клапанного апарату та формування вади серця. У передсердях і шлуночках виявляють пристіночні тромби. Перикард не змінений.

У розвитку рестриктивної кардіоміопатії виділяють три морфологічні стадії:

• *некротичну* — триває близько 5 тиж, характеризується гіпереозинофілією, масивною дегенерацією та загибеллю еозинофільних гранулоцитів, вираженою інфільтрацією ендокарду

Таблиця 11.1

Причини рестриктивної кардіоміопатії

Міокардіальна		Ендоміокардіальна
Неінфільтративна	**Інфільтративна**	
- ідіопатична - сімейна - гіпертрофічна - при склеродермії - при Pseudoxanthoma elasticum - діабетична	- амілоїдоз - саркоїдоз - хвороба Гоше - синдром Гурлера - жирова інфільтрація - гемохроматоз - саркоїдоз - хвороба Фабрі	- гіпереозинофільний синдром - ендоміокардіофіброз - карциноїдний синдром - метастазування карциноми - опромінення - антрацикліни - фармакологічні засоби, які спричиняють фіброзний ендокардит (серотонін, ерготамін, бусульфан)

дегранульованими еозинофільними гранулоцитами, наявністю міокардиту з артеріїтом;

• *тромботичну* — триває до 10 міс, характеризується пристіночним внутрішньопорожнинним тромбоутворенням і порушеннями мікроциркуляції в коронарному руслі, зворотним розвитком інфільтрації міокарда та стовщенням ендокарда;

• *стадію фіброзу* — триває роками, характеризується поряд з ураженням парієтального ендокарда ураженням сосочкових м'язів і клапанного апарату, виникненням мітральної і трикуспідальної недостатності.

Фіброз може бути значно виражений у внутрішніх шарах міокарда з наступним розвитком гіпертрофії і дилатації серця, може носити вогнищевий або дифузний характер.

Характерна гістологічна картина: виявляються шари стовщеного ендокарда, під тромбами відзначаються шари колагенової тканини, під якою розміщується грануляційна тканина з більшою кількістю кровоносних судин і запальною інфільтрацією, переважно еозинофільною. В ендокарді і міокарді можуть бути вогнища некрозу, пізніше — склеротичне стовщення ендокарда. Волокна міокарда орієнтовані нормально, іноді гіпертрофовані.

При інфільтративних захворюваннях відбувається нагромадження амілоїду (амілоїдоз), гранулеми (саркоїдоз), заліза, переважно в саркоплазматичному ретикулумі (гемохроматоз) або глікогену в міокарді або інтерстиції.

Патологічна фізіологія

Незалежно від етіологічних факторів при рестриктивній кардіоміопатії внаслідок інфільтрації та фіброзу ендокарда або міокарда збільшується твердість (або знижується піддатливість) міокарда одного або обох шлуночків, порушується їх діастолічне розслаблення, що викликає різке підвищення тиску в шлуночці при невеликій зміні об'єму, що змінює кровонаповнення серця. Звичайний тиск вище в ЛШ порівняно з ПШ, що може відображати знижену піддатливість першого порівняно з останнім.

Товщина стінок шлуночків незначно або помірно збільшена. Заповнення ригідного ЛШ відбувається в основному у фазу швидкого наповнення, у той час як у фазу повільного наповнення і у систолу передсердя об'єм істотно не змінюється.

Стовщення ендокарда або інфільтрація міокарда із втратою міоцитів, компенсаторною гіпертрофією і фіброзом можуть зумовити порушення функції AV-клапана, які призводять до мітральної або трикуспідальної регургітації. Залучення вузлів і провідних шляхів викликає дисфункцію синоатріального вузла та блокади серця різного ступеня. Основним гемодинамічним результатом наявності ригідних, непіддатливих камер серця є високий тиск наповнення ПШ і ЛШ, часто виникає легенева гіпертензія. Порушення систолічної функції нехарактерне, однак може виникнути, якщо компенсаторна гіпертрофія стає неадекватною для підтримки скорочувальної функції інфільтрованих або фіброзних камер.

Класифікація

Нині у рамках ідіопатичної рестриктивної кардіоміопатії виділяють наступні захворювання:

• первинна ідіопатична рестриктивна кардіоміопатія;

• гіпереозинофільний синдром:
  - ендоміокардіальний фіброз;
  - ендокардит Леффлера;

• ендокардіальний фіброеластоз (у немовлят і дітей молодшого віку).

Обговорюється, що, можливо, ці захворювання мають подібний патогенез або являють собою різні стадії одного процесу.

Клінічна картина

Клінічні симптоми тісно пов'язані з величиною тиску в лівому передсерді, необхідному для компенсації недостатнього наповнення шлуночка. Це призводить до типового порушення толерантності до фізичного навантаження в ранніх стадіях, задишки в спокої та симптомів низького серцево-

го викиду (підвищена слабкість) при подальшому розвитку. Підвищення ЧСС зменшує час діастоли та зменшує адекватне наповнення шлуночків. Клінічні симптоми залежать від типу ураження серця: правошлуночкового, лівошлуночкового або змішаного право- і лівошлуночкового. Кардіалгічний синдром і синкопальні стани нехарактерні.

До найбільш характерних клінічних симптомів рестриктивної кардіоміопатії належать:

1. При ураженні ПШ:

- збільшення серця з перевагою гіпертрофії та дилатації правих відділів, тяжка правошлуночкова недостатність;
- тричленний ритм (ритм галопу), систолічний шум недостатності тристулкового клапана;
- підвищення венозного тиску, набухання яремних вен;
- збільшення печінки;
- виражені периферичні набряки, асцит, анасарка.

2. При ураженні ЛШ:

- систолічний шум;
- ознаки лівошлуночкової недостатності;
- мітральна недостатність;
- збільшення розмірів лівого передсердя;
- застій у легенях;
- гіпертензія малого кола кровообігу.

3. При ураженні обох шлуночків:

- тотальна СН.

4. Випіт у перикард, плевру.

5. Тяжкі порушення ритму (фібриляція передсердь, ектопічні аритмії).

6. Тромбоемболічний синдром.

Діагностика

На ЕКГ при ураженні ПШ виявляють:

- синусову тахікардію, аритмію, найчастіше — фібриляцію передсердь;
- блокаду правої ніжки пучка Гіса;
- зниження вольтажу комплексу *QRS*;
- патологічний зубець *Q* у відведеннях V_{1-2};
- зниження сегмента *ST*, інверсію зубця *T*;
- високий зубець *P*.

На ЕКГ при ураженні ЛШ виявляють:

- синусову тахікардію;
- ознаки гіпертрофії лівого передсердя і ЛШ;
- блокаду лівої ніжки пучка Гіса;
- надшлуночкові аритмії.

Фібриляція передсердь часто виникає внаслідок дилатації передсердя. Шлуночкові аритмії або поперечна блокада часто розвиваються у тяжких випадках і часто є причиною смерті.

При рентгенологічному дослідженні хворих з ураженням ПШ виявляють значне збільшення розмірів правого передсердя, малу амплітуду зубців рентгенокімограми ПШ на фоні відсутності ознак застою в легенях. При ураженні ЛШ збільшене ліве передсердя, поблизу верхівки серця і в області шляху відтоку визначається лінійна тінь кальцифікації, в легенях — характерна картина змішаного застою.

ЕхоКГ-обстеження є основним у діагностиці захворювання, можуть виявлятися наступні ознаки:

- систолічна функція в початковій стадії не порушена;
- дилатація передсердь (рис. 11.1);
- парадоксальний рух міжшлуночкової перегородки;
- гіпертрофія міокарда частіше відсутня;
- стовщення ендокарда;
- зменшення порожнини ураженого шлуночка (або обох шлуночків);
- пансистолічне пролабування задньої стулки мітрального клапана;
- функціональна мітральна регургітація внаслідок інфільтрації міокарда і сосочкових м'язів або стовщення ендокарда;
- збільшення швидкості потоку трикуспідальної регургітації;
- скорочення часу ізоволюмічного розслаблення;
- збільшення піка раннього наповнення;
- зменшення піка пізнього передсердного наповнення шлуночків;
- розширення шляху відтоку з ПШ і збільшення правого передсердя при ураженні ПШ;
- зміна кровотоку в легеневій вені.

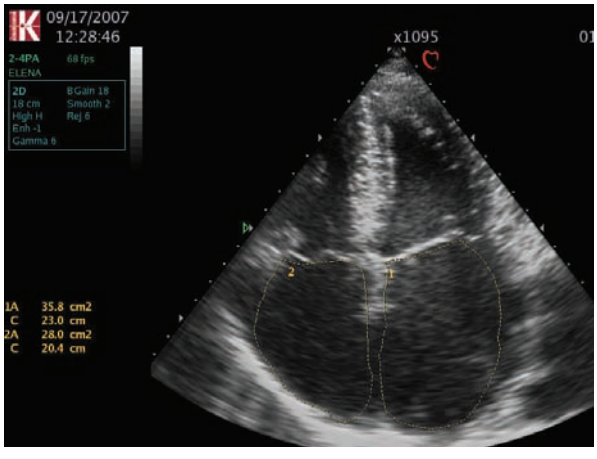


Рис. 11.1. *Рестриктивна кардіоміопатія. В-режим, апікальна чотирикамерна позиція*

Можуть візуалізуватися внутрішньопорожнинні тромби. У кінцевій стадії захворювання може також порушуватися систолічна функція серця.

За допомогою допплєрографії можливе проведення деталізованого ехоКГ-аналізу діастолічної функції. Імпульсно-хвильовий режим

допплєрівського дослідження трансмітрального потоку показує рестриктивний тип діастолічної дисфункції, збільшення співвідношення максимальної швидкості потоку раннього наповнення (Е) до пізнього (А) >2 (рис. 11.2), скорочення часу вповільнення раннього діастолічного потоку на мітральному клапані <150 мс (у нормі 150–220 мс), а також зменшення часу ізоволюметричного розслаблення <60 мс (в нормі 60–100 мс).

При диференціальному діагнозі з констриктивним перикардитом центральну роль відіграє тканинна допплєрографія (рис. 11.3). Значне зниження швидкості руху медіального мітрального кільця в ранню (Еа) і пізню (Аа) діастолу є ознакою тяжкої рестрикції. При величині Еа ⩾8,0 см/с можна з високою точністю (чутливість 95% і специфічність 96%) установити діагноз констриктивного перикардиту.

Методом МРТ і КТ можна виявити порушення наповнення в ранні та пізні стадії рестриктивной кардіоміопатії, що збігається з даними ехоКГ.

Для підтвердження діагнозу золотим стандартом є підтвердження рестриктивного наповнення за допомогою комбінованої катетеризації ЛШ і ПШ.

Крива тиску в шлуночках характерно змінена: на початку діастоли тиск у шлуночку знижується, а потім швидко підвищується і досягає плато, залишаючись незмінним у середині і кінці діастоли, має вигляд «діастолічного западіння і плато» (вид квадратного кореня), кінцево-діастолічний тиск у ЛШ зазвичай на кілька міліметрів ртутного стовпчика вище, ніж у ПШ, визначається легенева гіпертензія.

Рестриктивна гемодинаміка є абсолютним критерієм діагнозу рестриктивної кардіоміопатії.

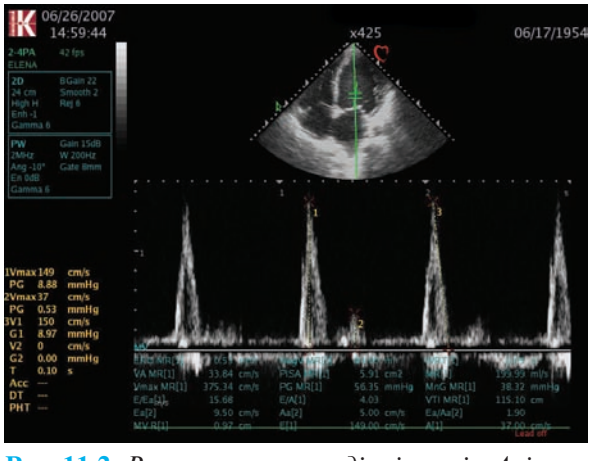


Рис. 11.2. *Рестриктивна кардіоміопатія. Апікальна чотирикамерна позиція. Режим імпульсно-хвильового допплєра. Рестриктивний тип трансмітрального потоку*

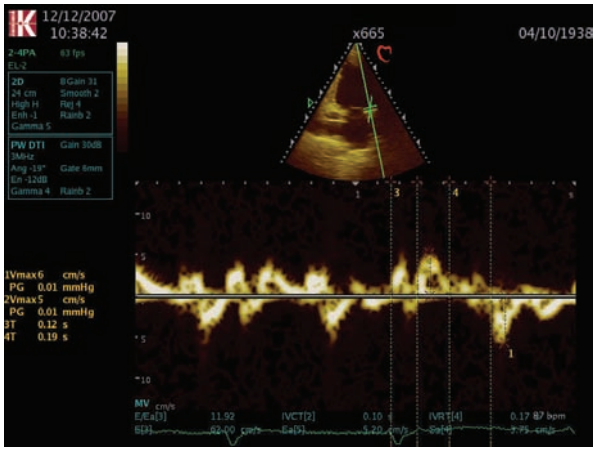


Рис. 11.3. *Рестриктивна кардіоміопатія. Апікальна чотирикамерна позиція. Режим тканинного допплєра*

Верифікуючим методом діагностики є ендоміокардіальна біопсія. На ранній стадії захворювання виявляють характерні еозинофільні інфільтрації, далі — інтерстиціальний фіброз і стовщення ендокарда, фіброз міокарда.

При диференціальній діагностиці рестриктивної кардіоміопатії з констриктивним перикардитом певне діагностичне значення має визначення рівня МНУП, що у середньому підвищується до 756 пг/мл при рестриктивній кардіоміопатії проти 143 пг/мл при констриктивному перикардиті (у нормі <100 пг/мл).

Діагностика рестриктивної кардіоміопатії утруднюється через розмаїтість клінічних варіантів застійного симптомокомплексу і відсутності кардіомегалії.

Слід зазначити, що через відсутність патогномонічних ознак, у тому числі морфологічних, діагноз «ідіопатична рестриктивна кардіоміопатія» встановлюють тільки після виключення інфільтративних і системних захворювань міокарда.

Лікування

Терапія для більшості пацієнтів не розроблена, в основному симптоматична. Для деяких форм рестриктивної кардіоміопатії (амілоїдоз, гемохроматоз) існує специфічна терапія. На ранніх стадіях захворювання призначають ГКС. На більш пізніх стадіях лікування в основному зводиться до усунення симптомів застійної СН, що є провідним проявом рестриктивної кардіоміопатії. Діуретики зменшують симптоми застою, однак їх призначають з обережністю через здатність знижувати переднавантаження, за допомогою якого ригідні шлуночки підтримують серцевий викид. Звичайне лікування починають із тіазидних діуретиків

1–2 рази на тиждень, потім застосовують петльові діуретики. Інгібітори АПФ можуть поліпшувати функцію ЛШ. Вазодилататори, що знижують постнавантаження, можуть викликати артеріальну гіпотензію і їх звичайно не застосовують.

Симптоми ішемії є провісниками раптової смерті, необхідне застосування блокаторів β-адренорецепторів.

Серцеві глікозиди допомагають при наявності фібриляції передсердь знизити ЧСС і подовжити діастолічне наповнення. Препарати наперстянки допомагають трохи зменшити порушення гемодинаміки, однак при відсутності дилатації і збереженої систолічної функції ЛШ при синусовому ритмі застосування серцевих глікозидів не виправдане.

β_1-адреноміметики і інгібітори ФДЕ збільшують інотропну функцію серця і поліпшують його діастолічну функцію, однак препарати не рекомендується застосовувати довгостроково (підвищують смертність), їх призначають лише в тяжких випадках для короткострокового лікування.

У деяких випадках, якщо значно виражена компенсаторна гіпертрофія міокарда, можуть бути застосовані блокатори кальцієвих каналів.

Для лікування тромбоемболічних ускладнень використовують непрямі антикоагулянти.

Єдиним радикальним методом лікування рестриктивної кардіоміопатії є трансплантація серця. Іноді ефективна резекція ендокарда з протезуванням або пластикою мітрального і тристулкового клапанів, однак це пов'язано з високою летальністю (15–25%).

Прогноз

Прогноз несприятливий, захворювання з прогредієнтним перебігом, смертність становить 70% протягом перших 5 років. Збільшення товщини стінки ЛШ і зменшення амплітуди комплексу *QRS* є несприятливими прогностичними ознаками.

ПЕРВИННА ІДІОПАТИЧНА РЕСТРИКТИВНА КАРДІОМІОПАТІЯ

Рідкісна форма неінфільтративного захворювання міокарда з діастолічною дисфункцією за рестриктивним типом. Характерна відсутність ГЛШ і систолічної дисфункції. Часто успадковується і асоціюється зі скелетною міопатією. Звичайно хвороба виникає спорадично, але може успадковуватися за аутосомно-домінантним типом.

Виникнення ригідного шлуночка може бути наслідком патології міоцитів, включаючи порушення кальцієвого обміну, акумуляцію десміна (компонента цитоскелета), порушення структури міофібрил, а також патологію екстрацелюлярного матриксу, включаючи проліферацію колагенових волокон та еластичених елементів.

Серед клінічних проявів найбільш часті симптоми застійної СН, підвищення венозного тиску, ознаки мітральної і трикуспідальної регургітації.

Для встановлення діагнозу проводять катетеризацію порожнин серця та/або ехоКГ-обстеження і ендоміокардіальну біопсію. При ехоКГ визначаються збільшення передсердь і відсутність дилатації шлуночків з майже нормальною систолічною функцією та рестриктивний тип діастолічної дисфункції при допплєрівській ехоКГ. Для встановлення діагнозу важлива наявність зниження тиску наповнення при катетеризації серця. Ендоміокардіальну біопсію проводять для оцінки гіпертрофії міоцитів і інтерстиціального фіброзу.

У хворих з прогресуючою СН, що погано піддається медикаментозному лікуванню, і повною блокадою серця необхідне встановлення кардіостимулятора.

Предикторами поганого прогнозу є старший вік, чоловіча стать, збільшення лівого передсердя, високий ФК захворювання. У хворих з тяжким перебігом і ФВ у межах 40–55% необхідна трансплантація серця, при цьому на прогноз впливає наявність супутньої скелетної міопатії.

ГІПЕРЕОЗИНОФІЛЬНИЙ СИНДРОМ

Має дві форми: ендоміокардіальний фіброз і ендокардит Леффлера. Загальним є патологічна еозинофілія в крові і ендокарді, що викликає рестриктивну кардіоміопатію з фіброзним потовщенням ендокарда в області верхівки і підклапанних структур, викликаючи порушення наповнення шлуночка. Причина гіпереозинофілії не встановлена, може бути пов'язана з паразитарними і протозойними інфекціями, малігнізацією (лейкемія), алергічними або аутоімунними реакціями.

Раніше вважалося, що це різні форми одного захворювання, які виникають внаслідок ушкодження тканин через токсичний ефект еозинофілів і мають подібні патологічні зміни в пізніх стадіях. Проте існують важливі розходження.

ЕНДОМІОКАРДІАЛЬНИЙ ФІБРОЗ

Це ендемічне для екваторіальних країн захворювання (Уганда, Нігерія, Бразилія), яке рідко розвивається в нетропічних країнах. Захворювання виникає, зазвичай, у молодому віці

однаково часто у чоловіків і жінок і призводить до смерті протягом 1—4 років з моменту появи перших симптомів.

Ендоміокардіальний фіброз характеризується значимим потовщенням і рубцюванням ендокарда, що призводить до облітерації порожнини шлуночка. Пристінковий тромбоз і системні емболи можуть викликати ще більше зменшення об'єму порожнини шлуночків. Часто в процес залучається і субендокардіальний міокард. Ендоміокардіальний фіброз уражує обидва шлуночка в 50% випадків, ЛШ — в 40%, ПШ — в 10%, його відзначають в трьох різних ділянках: верхівці ЛШ або ПШ і субклапанному просторі. Зазвичай ПШ буває більш облітерованим, ніж ЛШ.

Мікроскопічно в ендокарді виявляють товстий колагеновий шар поверх сполучної тканини з грануляціями, що досягають міокарда. Внаслідок фіброзування мітрального і тристулкового клапанів виникає клапанна регургітація.

Клініка ендоміокардіального фіброзу залежить від того, який шлуночок залучений у патологічний процес. При лівосторонньому ураженні переважає застій у легенях, при правосторонньому — симптоми правошлуночкової СН. Часто виникає мітральна та трикуспідальна регургітація, в 25% — фібриляція передсердь, особливо при ураженні ПШ. У хворих часто виявляють емболії, випіт у плевральну та перикардіальну порожнину.

При ехоКГ-обстеженні визначається облітерація верхівок шлуночків і гіперкінез базальних відділів, дилатація передсердь, при лівосторонньому ураженні — зниження рухливості задньої стулки мітрального клапана; при допплєрівській ехоКГ — ознаки мітральної і трикуспідальної регургітації, рестриктивний тип наповнення шлуночків.

Катетеризація серця підтверджує рестриктивний тип гемодинаміки.

При ендоміокардіальній біопсії виявляють еозинофільні інфільтрати, що підтверджує діагноз.

Загальний прогноз несприятливий, показане паліативне лікування — хірургічна резекція фіброзного ендокарда та заміна клапана, що може поліпшити симптоми, хоча інтраопераційна смертність становить 15–25%. У хворих з тяжким перебігом 2-річна смертність становить 35–50%.

ЕНДОКАРДИТ ЛЕФФЛЕРА

Хвороба жарких країн, спорадично виникає в усьому світі. Частіше хворіють чоловіки у віці до 50 років.

Захворювання починається як гострий артеріїт з еозинофілією, формуванням тромбів на ендокарді, хордах і прогресуванням фіброзу AV-клапана. Причина еозинофілії не встановлена, може бути викликана лейкемією або виникати вторинно внаслідок паразитарної інвазії. Еозинофільні гранулоцити накопичуються в міокарді, викликаючи його ушкодження. Пристіночний тромбоз і системні емболи можуть викликати ще більше зменшення об'єму порожнини шлуночків.

Клінічні прояви включають зменшення маси тіла, лихоманку, кашель, шкірні висипання, ціаноз, тяжку право- і лівошлуночкову СН, системну тромбоемболію, підвищення тиску в правому передсерді.

У крові виявляють гіпереозинофілію.

На ЕКГ — неспецифічні зміни, інверсія зубця *T*.

На рентгенограмі визначається збільшення розмірів серця.

При ехоКГ часто визначається муральний тромбоз, облітерація верхівки і нерухомість задньої стулки мітрального клапана з ознаками мітральної регургітації. Систолічна функція ЛШ часто збережена. У хворих у фіброзній фазі при допплєрографії реєструється рестриктивний тип наповнення шлуночків. Трансезофагеальну ехоКГ зазвичай проводять для оцінки діастолічної функції.

Катетеризація серця виявляє зниження піддатливості ЛШ внаслідок щільного рубця, мітральну і трикуспідальну регургітацію.

Ендоміокардіальна біопсія необхідна для підтвердження діагнозу, хоча важко отримати адекватний зразок тканини.

Лікування залежить від стадії хвороби. На ранній стадії застосовують ГКС для лікуваня міокардиту, асоційованого з гіпереозинофілією. Інтерферон використовували у обмеженої кількості хворих з багатообіцяючими результатами.

Стандартна підтримувальна терапія СН включає дигоксин, діуретики, зниження постнавантажень, антикоагулянти.

Хірургічне втручання проводять у стадії фіброзу, воно включає видалення фіброзних бляшок з поверхні ендокарда, заміну клапана, імплантацію кардіостимулятора.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г. (2001) Некоронарогенные болезни сердца. Практ. руководство. Морион, Киев, 480 с.
2. Коваленко В.Н. (ред.) (2008) Руководство по кардиологии. Морион, Киев, 1424 с.
3. Моисеев С.В. (1998) Инфильтративные поражения сердца. Рестриктивная кардиомиопатия. Фарма Пресс, Москва, 144 с.
4. Шиллер Н., Осипов М.А. (2005) Клиническая эхокардиография. 2-е изд. Практика, Москва, 344 с.
5. Ammash N.M., Seward J.B., Bailey K.R. et al. (2000) Clinical profile and outcome of idiopathic restrictive cardiomyopathy. Circulation, 101: 2490–2496.

6. Angelini A., Calzolari V., Thiene G. et al. (1997) Morphologic spectrum of primary restrictive cardiomyopathy. Amer. J. Cardiol., 80: 1046–1050.
7. Artz G., Wynne J. (2000) Restrictive cardiomyopathy. Curr. Treat. Options. Cardiovasc. Med., 2: 431–438.
8. Bennett M.J., Hale D.E., Pollitt R.J. et al. (1996) Endocardial fibroelastosis and primary carnitine deficiency due to a defect in the plasma membrane carnitine transporter. Clin. Cardiol., 19: 243–246.
9. Berensztein C.S., Pineiro D., Marcotegui M. et al. (2000) Usefulness of echocardiography and Doppler echocardiography in endomyocardial fibrosis. J. Amer. Soc. Echocardiogr., 13: 385–392.
10. Braunwald E., Zipes D.P., Libby P. (Eds) (2001) Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 6th ed. W.B. Saunders Company.,1: 1232.
11. Celletti F., Fattori R., Napoli G. et al. (1999) Assessment of restrictive cardiomyopathy of amyloid or idiopathic etiology by magnetic resonance imaging. Amer. J. Cardiol., 83: 798–801.
12. Cooper L.T., Baughman K.L., Feldman A.M. et al. (2007) The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease. Eur. Heart J., 28: 3076–3093.
13. Elliott P., Andersson B., Arbustini E. et al. (2008) Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. Eur. Heart J., 29: 270–276.
14. Galderisi M., Mondillo S. (2007) Echocardiography in clinical practice. One Way S.r.l., 120 p.
15. Garcia-Pascual J., Gonzalez-Gallarza R.D., Jimenez M.P. et al. (2000) Loffler's syndrome: pulmonary vein and transmitral Doppler flow analysis by transesophageal echocardiography-report of a case. J. Amer. Soc. Echocardiogr., 13: 690–692.
16. Ha J.W., Ommen S.R., Tajik A.J. et al. (2004) Differentiation of constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy using mitral annular velocity by tissue Doppler echocardiography. Amer. J. Cardiol., 94: 316–319.
17. Hirota Y. (1995) Restrictive cardiomyopathy, cardiac amyloidosis and hypereosinophilic heart disease. In: Abelmann W.H., Braunwald E. (Eds). Cardiomyopathies, myocarditis, and pericardial disease. Atlas of heart diseases. Current Medicine, Philadelphia, p. 5.1–5.15.
18. Katz A.M. (2006) Physiology of the heart. 4th ed., Williams&Wilkins, Lippincot, 644 p.
19. Kushawa S.S., Fallon J.T., Fuster V. (1997) Restrictive cardiomyopathy. N. Engl. J. Med., 336: 267–276.
20. Leung D.Y., Klein A.L. (1997) Restrictive cardiomyopathy: diagnosis and prognostic implications. In: Otto C.M. (Ed.). The practice of clinical echocardiography. WB Saunders, Philadelphia, p. 473–493.
21. Leya F.S., Arab D., Joyal D. et al. (2005) The efficacy of brain natriuretic peptide levels in differentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. J. Amer. Coll. Cardiol., 45: 1900–1902.
22. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G. et al. (2006) Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation, 113: 1807–1816.
23. Mogensen J., Kubo T., Duque M. et al. (2003) Idiopatic restrictive cardiomyopathy is part of the clinical expression of cardiac troponin I mutations. J. Clin. Invest., 111: 209–216.
24. Ommen S.R., Seward J.B., Tajik A.J. (2000) Clinical and echocardiographic features of hypereosinophilic syndromes. Amer. J. Cardiol., 86: 110–113.
25. Rivenes S.M., Kearney D.L., Smith E.O. et al. (1992) Sudden death and cardiovascular collapse in children with restrictive cardiomyopathy. Circulation., 102: 876–882.
26. Soler R., Rodriguez E., Remuinan C. et al. (2003) Magnetic resonance imaging of primary cardiomyopathies. J. Comput. Assist. Tomogr., 27: 724–734.
27. Spyrou N., Foale R. (1994) Restrictive cardiomyopathies. Curr. Opin. Cardiol., 9: 344–348.
28. Topol E.J. (Ed.) (2007) Textbook of cardiovascular medicine. 3th ed. Williams &Wilkins, Lippincott, 1628 p.
29. Valiathan M.S. (1993) Endomyocardial fibrosis. Natl. Med. J. India., 6: 212–216.
30. Wachter R., Pieske B. (2005) Restrictive kardiomyopathie. Herz, 6: 558–564.
31. Weller P.F., Bubley G.J. (1994) The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Blood, 83: 2759–2779.

ГЛАВА 12 ■ АРИТМОГЕННА КАРДІОМІОПАТІЯ ПРАВОГО ШЛУНОЧКА

О.Г. Несукай

Визначення
Епідеміологія
Етіологія
Патологічна анатомія
Патогенез
Клінічна картина
Діагностика
Лікування
Прогноз
ЛІТЕРАТУРА.....998

Визначення

Аритмогенна кардіоміопатія ПШ — захворювання м'яза серця, що характеризується частковим або повним прогресуючим фіброзно-жировим заміщенням міокарда ПШ, пізніше — залученням у процес ЛШ з відносною інтактністю перегородки.

Епідеміологія

Захворювання недавно ідентифіковане та важко діагностується, тому його поширеність точно невідома, але вважається, що може варіювати в межах від 1:3000 до 1:10 000, співвідношення чоловіки : жінки становить 2,5:1. Перші клінічні прояви можуть виникнути в юнацькому віці, рідко — старше 40 років.

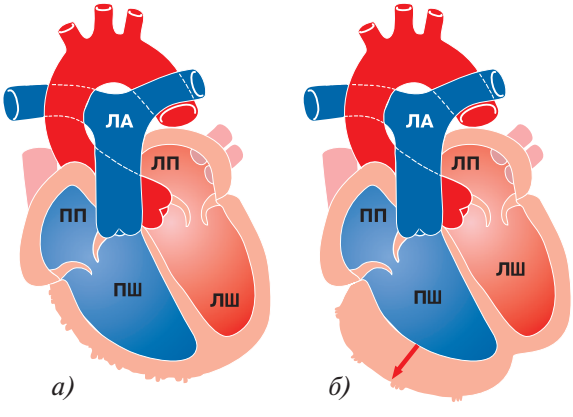
Етіологія

Точна причина захворювання невідома, однак у деяких родинах існують безсумнівні докази його успадковування. У більшості родин, де більше одного хворіючого, найбільш імовірним типом успадкування є аутосомно-домінантний. Описаний також один добре відомий варіант аритмогенної кардіоміопатії ПШ, що успадковується за аутосомно-рецесивним типом.

Генетичними дослідженнями ідентифіковано 7 локусів генів, відповідальних за розвиток захворювання. З аритмогенною кардіоміопатією ПШ також асоціюються мутації генів, що кодують білки вставних дисків (десмоплакін, плакоглобін зі специфічним фенотипом, плакофілін, десмоглеїн, десмоколін). Ознаки захворювання можуть варіювати навіть у членів однієї родини, і патологія може виявитися через покоління. Вважається, що заняття спортом не можуть викликати аритмогенну кардіоміопатію ПШ, проте захворювання частіше реєструють серед спортсменів. Мутації генів ріанодинових рецепторів серця (RyR2) асоціюються з поліморфною шлуночковою тахікардією, викликаною фізичними навантаженнями і ювенільною раптовою смертю.

Патологічна анатомія

При морфологічному дослідженні серця залученим виявляється частіше ПШ, що має плямистий вигляд: змінені ділянки можуть бути оточені нормальними тканинами. Залучення ПШ може бути регіонарним (20%) або дифузним (80%). Міокард ПШ прогресивно редукується, заміщаючись жировою і фіброзною тканиною, що відрізняється від нефіброзної жирової інфільтрації, що виникає в ПШ з віком. На ранніх стадіях захворювання стінки правих відділів серця товщають, але надалі через нагромадження жирової тканини та появи ділянок дилатації вони стають тоншими (рис. 12.1*а, б*).



а) *б)*

Рис. 12.1. *Аритмогенна кардіоміопатія ПШ: а) ділянки жирової тканини призводять до послаблення та вибухання м'язової стінки; б) ПШ збільшується*

Жирове переродження міокарда поширюється частіше від епікардіальних шарів до ендокарда.

Міокард уражується переважно в області виносного тракту, верхівки та субтрикуспідальної зони, які розглядаються як «трикутник дисплазії».

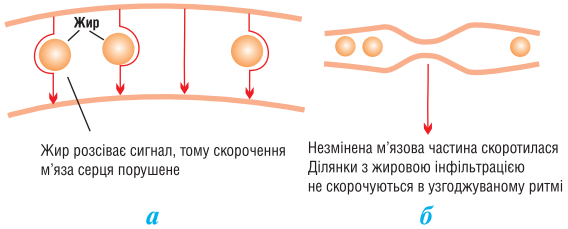
При аритмогенній кардіоміопатії ПШ ліпоматоз супроводжується переважно дилатацією виносного тракту, ПШ або генералізованою дилатацією. Фіброліпоматоз характеризується наявністю фокальної аневризми ПШ і випинанням в області верхівки, нижньої стінки, субтрикуспідальної та інфундибулярної зони.

У міру прогресування фіброзно-жирова дистрофія уражує також ЛШ та передсердя.

Патогенез

Серед молекулярних механізмів аритмогенної кардіоміопатії ПШ розглядаються генетично детермінуючі мутації в десмосомальних протеїнах, а також інгібування сигнальних шляхів. Стрес-індукований розрив десмосомальних зв'язків клітин може запускати процес апоптоза, викликати атрофію міокарда і заміщення його жировою тканиною.

Вогнища жирового переродження і інтерстиціального фіброзу при аритмогенній кардіоміопатії ПШ не проводять електричні імпульси, внаслідок чого дезорганізована структура серця зумовлює виникнення безладної електричної активності, електричні імпульси можуть ставати невпорядкованими, внаслідок чого, крім порушень ритму серця, можуть виникати порушення його скоротності (рис. 12.2*а, б*).



а *б*

Рис. 12.2. *Серце при аритмогенній кардіоміопатії ПШ: а) до скорочення; б) після скорочення*

Клінічна картина

Основними клінічними симптомами аритмогенної кардіоміопатії ПШ є:

- відчуття серцебиття, перебоїв у роботі серця, напади шлуночкової тахікардії;
- підвищена стомлюваність, запаморочення, непритомность;
- симптоми СН;
- раптова зупинка кровообігу.

Описані 4 клінічні стадії захворювання:

- субклінічна, незначні шлуночкові аритмії можуть відзначатися або бути відсутні;
- стадія явних електричних порушень, правошлуночкові аритмії і ризик зупинки серця пов'язані з морфофункціональними змінами ПШ;
- стадія правошлуночкової недостатності з прогресуючим залученням ПШ і наступною його глобальною систолічною дисфункцією;
- стадія кінцевої бівентрикулярної СН.

Діагностика

На ЕКГ визначаються:

- спонтанні шлуночкові тахікардії зі зміною комплексу *QRS* по типу блокади лівої ніжки пучка Гіса;
- негативні зубці *T* у відведеннях V_{1-4} на фоні синусового ритму;
- розширення комплексу *QRS*;
- неповна блокада правої ніжки пучка Гіса;
- ектопічні тяжкі аритмії: шлуночкова екстрасистолія, фібриляція шлуночків, передсердна тахікардія, фібриляція передсердь.

Приблизно у ⅓ пацієнтів реєструється характерна епсілон-хвиля і ППШ.

Методом холтерівського моніторингу можна діагностувати епізоди шлуночкової тахіаритмії. Для оцінки прогресування захворювання важливо проводити реєстрацію ЕКГ у динаміці.

При ехоКГ-обстеженні виявляються:

- дилатація ПШ і порушення його скоротності (асинергія, дифузна гіпокінезія, зниження ФВ);
- локальна аневризма ПШ;
- підвищена трабекулярність;
- трикуспідальна регургітація;
- емболія ЛА;
- збільшення правого передсердя;
- ліві відділи серця частіше не змінені.

За допомогою допплєр-ехоКГ визначається порушення діастолічної функції ПШ і трикуспідальна регургітація. Для більш точної візуалізації ПШ застосовують контрастну ехоКГ міокарда.

Методом МРТ візуалізують ділянки заміщення міокарда жировою тканиною, фокальне стоншення стінки та локальні аневризми. Продемонстровано гарну кореляцію між результатами цього методу і результатами морфологічного дослідження міокарда.

Для підтвердження діагнозу використовують рентгенконтрастну вентрикулографію, при якій виявляють дилатацію ПШ з сегментарними порушеннями його скорочення, випинання контуру в ділянці дисплазії і підвищення трабекулярності.

При ендоміокардіальній біопсії визначають фіброзно-жирову інфільтрацію міокарда ПШ.

Через труднощі та ризик проведення біопсії для підтвердження діагнозу «аритмогенна кардіоміопатія ПШ», а також неточностей в оцінці структури і функції ПШ за допомогою неінвазивних тестів Європейським кардіологічним товариством та Міжнародним товариством і кардіологічною федерацією розроблені критерії, згідно з якими діагноз встановлюють при наявності 2 великих або 1 великого + 2 малих або 4 малих діагностичних критеріїв (Corrado D. et al., 2000).

Великі діагностичні критерії:

- сімейний характер захворювання, підтверджений даними аутопсії або при хірургічному втручанні;
- епсилон-хвиля або локалізоване розширення комплексу *QRS* (>110 мс) у правих грудних відведеннях (V_1–V_3);
- фіброліпоматозне заміщення міокарда за даним ендоміокардіальної біопсії;
- значна дилатація і зниження ФВ ПШ при відсутності або мінімальному залученні ЛШ ;
- локалізована аневризма ПШ;
- виражена сегментарна дилатація ПШ;

Малі діагностичні критерії:

- наявність у сімейному анамнезі випадків передчасної раптової смерті (у осіб віком молодше 35 років) внаслідок передбачуваної аритмогенної кардіоміопатії ПШ;
- ППШ на усередненій ЕКГ;
- інвертований зубець *T* у правих грудних відведеннях у осіб віком старше 12 років при відсутності блокади правої ніжки пучка Гіса;
- шлуночкова тахікардія з ознаками блокади лівої ніжки пучка Гіса, документована за даними ЕКГ або результатами холтерівського моніторування або під час навантажувального тесту;
- часті шлуночкові екстрасистоли (>1000/24 год при холтерівському моніторуванні ЕКГ);
- помірна глобальна дилатація або зниження ФВ ПШ при незміненому ЛШ;
- помірна сегментарна дилатація ПШ;
- регіонарна гіпокінезія ПШ.

Лікування

Для вибору антиаритмічної терапії необхідне проведення інвазивного ЕФД і проб з дозованим фізичним навантаженням. Серед антиаритмічних засобів ефективні аміодарон і соталол. Дигоксин застосовують при тахісистолічній формі фібриляції передсердь для зниження ЧСС. Для відновлення синусового ритму проводять кардіоверсію.

Діуретики застосовують при СН у хворих із затримкою рідини.

З хірургічних методів лікування застосовують абляцію, якщо джерело порушеної електричної активності ідентифіковано за допомогою електрофізіологічних тестів. У випадках, якщо аритмія не контролюється за допомогою лікарських засобів або абляції (велике ураження або наявність множинних аритмогенних вогнищ), імплантують кардіовертер-дефібрилятор, у деяких випадках потрібна імплантація водія ритму. Трансплантацію серця застосовують рідко, якщо неможливе проведення контролю ритму іншими методами.

Прогноз

Результати нещодавно проведеного дослідження, яке включало 130 пацієнтів з аритмогенною кардіоміопатією ПШ, показали, що серцево-судинна смертність становила 16% (n=24), найбільш частою причиною була раптова смерть (29%) і СН (59%). Аналіз чинників ризику виявив найбільш несприятливі — наявність дисфункції ПШ або ЛШ і шлуночкову тахікардію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г. (2001) Некоронарогенные болезни сердца. Практ. руководство. Морион, Киев, 480 с.
2. Коваленко В.Н. (ред.) (2008) Руководство по кардиологии. Морион, Киев, 1424 с.
3. Пархоменко А.Н. (1998) Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка: диагностика, лечение, прогноз. Кардиология, 2: 59–64.
4. Angelini A., Thiene G., Boffa G.M. et al. (1993) Endomyocardial biopsy in right ventricular cardiomyopathy. Int. J. Cardiol., 40: 274–282.
5. Auffermann W., Wichter T., Breithardt G. et al. (1993) Arrhythmogenic right ventricular disease: MR imaging versus angiography. Amer. J. Radiol., 161: 549–555.
6. Beffagna G., Occhi G., Nava A. et al. (2005) Regulatory mutations in transforming growth factor-β3 gene cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1. Cardiovasc. Res., 65: 366–373.
7. Blake L.M., Scheinman M.M., Higgins C.B. (1994) MR features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Amer. J. Radiol., 162: 809–812.
8. Bomma C., Rutberg J., Tandri H. et al. (2004) Misdiagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. J. Cardiovasc. Electrophysiol., 15: 300–306.
9. Breithardt G., Wichter T., Haverkamp W. et al. (1994) Implantable cardioverter defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy? Long QT syndrome or no structural heart disease. Amer. Heart J., 127: 1151–1158.
10. Castillo E., Tandri H., Rodriguez E.R. et al. (2004) Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: ex vivo and in vitro fat detection with black-blood MR imaging. Radiology, 232: 38–48.
11. Cooper L.T., Baughman K.L., Feldman A.M. et al. (2007) The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease. Eur. Heart J., 28: 3076–3093.
12. Corrado D., Fontaine G., Marcus F.I. et al. (2000) Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: need for an international registry. Study Group on Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy of the Working Groups on Myocardial and Pericardial Disease and Arrhythmias of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the World Heart Federation. Circulation, 101: E101–E106.
13. Danieli G.A., Rampazzo A. (2002) Genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Curr. Opin. Cardiol.,17: 218–221.
14. Elliott P., Andersson B., Arbustini E. et al. (2008) Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. Eur. Heart J., 29: 270–276.
15. Galderisi M., Mondillo S. (2007) Echocardiography in clinical practice. One Way S.r.l., 120 p.
16. Haverkamp W., Rolf S., Osterziel K. et al. (2005) Die arrhythmogene rechtsventriculare kardiomyopathie. Herz., 30: 565–570.

16. Hodgkinson K.A., Parfrey P.S., Bassett A.S. et al. (2005) The impact of implantable cardioverter-defibrillator therapy on survival in autosomal-dominant arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVD5). J. Amer. Coll. Cardiol., 45: 400–408.
17. Hulot J.S., Jouven X., Empana J.P. et al. (2004) Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Circulation, 110: 1879–1884.
18. Kinoshita O., Fontaine G., Rosas F. et al (1995) Time- and frequency domain analysis of the signal-averaged ECG in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Circulation., 91: 715–721.
19. Leclercq J.F., Coumel P. (1993). Late potentials in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Europ.Heart J.,14, (H):67–93.
20. Mallat Z., Tedgui A., Fontaliran F. et al. (1996) Evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. New Engl. J. Med., 335: 1224–1226.
21. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G. et al. (2006) Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation., 113: 1807–1816.
22. Paul M., Schulze-Bahr E., Breithardt G. et al. (2003) Genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy – status quo and future perspectives. Z. Kardiol. 92: 128–136.
23. Peters S., Trummel M. (2003) Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy: value of standard ECG revisited. Ann. Noninvasive Electrocardiol., 8: 238–245.
24. Piccini J.P., Nasir K., Bomma C. et al. (2005) Electrocardiographic findings over time in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Amer. J. Cardiol., 96:122–126.
25. Sen-Chowdhry S., Syrris P., McKenna W.J. (2005) Genetics of right ventricular cardiomyopathy. J. Cardiovasc. Electrophysiol., 16: 927–935.
26. Tansey D.K., Aly Z., Sheppard M.N. (2005) Fat in the right ventricle of the normal heart. Histopathology, 46: 98–104.
27. Topol E.J. (Ed.) (2007) Textbook of cardiovascular medicine. 3th ed. Lippincott Williams&Wilkins, 1628 p.
28. Turrini P., Corrado O., Basso C. et al. (2003) Noninvasive risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Ann. Noninvasive Electrocardiol., 8: 161–169.
29. Wichter T., Paul M., Wollmann C. et al. (2004) Implantable cardioverter/defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: single-center experience of long-term follow-up and complications in 60 patients. Circulation., 109: 1503–1508.
30. Yoerger D.M., Marcus F., Sherill D. et al. (2005) Echocardiographic findings in patients meeting task force criteria for arrhythmogenic right ventricular dysplasia: new insight from multidisciplinary study of right ventricular dysplasia. J. Amer. Coll. Cardiol., 45: 860–865.

ГЛАВА 13 ■ НЕКЛАСИФІКОВАНІ КАРДІОМІОПАТІЇ

В.М. Коваленко, О.Г. Несукай

Кардіоміопатія такотсубо
Визначення
Епідеміологія
Етіологія і патогенез
Патологічна анатомія
Клінічна картина
Діагностика
Лікування
Некомпактна кардіоміопатія ЛШ
Визначення
Епідеміологія
Етіологія
Патогенез
Клінічна картина
Діагностика
Лікування
Прогноз
ЛІТЕРАТУРА 1003

КАРДІОМІОПАТІЯ ТАКОТСУБО

Визначення

Кардіоміопатія такотсубо — транзиторне балоноподібне розширення середньої частини верхівки серця (apical ballooning), що супроводжується минущою регіональною систолічною дисфункцією з одночасною гіперкінезією базальних сегментів ЛШ при відсутності стенозуючого ураження коронарних артерій.

Уперше кардіоміопатія такотсубо описана в 1990 р. японськими дослідниками H. Satoh і співавторами. Назву виявленого ними явища визначила форма розширення серця, що нагадувала takotsubo — глиняний горщик для лову восьминогів. У світовій літературі застосовують кілька синонімів кардіоміопатії такотсубо: минуще кулеподібне розширення верхівки ЛШ, ампульна кардіоміопатія, амфороподібна кардіоміопатія.

Епідеміологія

Кардіоміопатію такотсубо діагностують у 1% пацієнтів з підозрою на гострий коронарний синдром.

Етіологія і патогенез

Згідно з сучасними поглядами домінуючим причинним фактором у виникненні кардіоміопатії такотсубо є емоційний і фізичний стрес. Захворювання виникає переважно у осіб жіночої статі похилого та старечого віку (91% — у жінок віком 62–76 років). Гіпотеза, що пояснює розвиток ампульної кардіоміопатії у жінок похилого та старечого віку, висунута T. Ueyama і співавторами (2007), які встановили зниження експресії матричної РНК кардіопротективних чинників і розвиток подібної з такотсубо кардіоміопатії у самок лабораторних пацюків, які піддаються стресу, і при цьому не отримували естрогени на відміну від групи тварин, що отримувала естрогени; в групі останніх розвиток такотсубоподібної кардіоміопатії був вірогідно нижче.

До розвитку кардіоміопатії такотсубо можуть призводити шкідливі звички — зловживання алкоголем, наркоманія (вживання кокаїну, опіатів).

Серед інших причинних чинників обговорюються особливості будови серця (S-подібна будова міжшлуночкової перегородки, малий діаметр вихідного тракту ЛШ). Описано розвиток захворювання при деяких гострих станах: пневмотораксі, пароксизмі шлуночкової тахікардії та фібриляції шлуночків.

Вважається, що в основі розвитку захворювання лежить гострий викид катехоламінів і підвищення чутливості адренорецепторів, порушення симпатичної іннервації верхівки серця, а також порушення вегетативної функції на рівні ядер гіпоталамуса як прояв загальної реакції організму на стрес.

Серед інших механізмів виникнення захворювання обговорюється теорія багатосудинного спазму коронарних артерій в епікардіальному відділі коронарного русла з порушенням мікроциркуляції, що виникає, внаслідок підвищеної концентрації катехоламінів у плазмі крові, що в 74,3% випадків відзначають у гостру фазу ампульної кардіоміопатії. При цьому не зовсім зрозуміло, чому коронароспазм виникає в одній і тій самій апікальній ділянці ЛШ. Хоча деякі автори припускають наявність в базальних відділах більшої кількості симпатичних нервових закінчень, що може сприяти розвитку

балоноподібної асинергії в апікальних відділах з гіперскоротністю базальних відділів.

Патологічна анатомія

Патоморфологічні зміни при кардіоміопатії такотсубо, отримані за допомогою ендоміокардіальної біопсії та наступній електронній мікроскопії препаратів, характеризуються структурним ушкодженням кардіоміоцитів, вакуолізацією, порушенням цитоскелета клітин, деградацією контрактильних білків, фокальним інтерстиціальним фіброзом, у деяких випадках відзначається наявність дисемінованого фіброзу з інфільтрацією мононуклеарними клітинами. У гостру фазу захворювання в міокарді нерідко реєструються глибокі регіонарні порушення перфузії, проте більша частина кардіоміоцитів в цих зонах зберігає цілісність мембрани і потім повністю відновлює свою функцію.

Застосування імуногістохімічних методів в гострій фазі захворювання дає можливість виявити зменшення кількості актину, порушення структури дистрофіна і коннексина-43, значну активацію колагену 1-го типу і, як наслідок, фібротичні зміни позаклітинного простору. Слід зазначити, що правошлуночкова та лівошлуночкова ендоміокардіальна біопсія є однаково важливими для виявлення морфологічних змін кардіоміоцитів при кардіоміопатії такотсубо.

Клінічна картина

Клінічні прояви кардіоміопатії такотсубо характеризуються в основному приступоподібним болем за грудиною (у 80–86% пацієнтів) та задишкою, які з'являються в стані спокою або після фізичного перенавантаження. Біль триває 20–30 хв, не купірується прийомом нітратів. Зрідка відзначається зниження АТ.

При аускультації серця може визначатися додатковий тон і систолічний шум вигнання.

Діагностика

На ЕКГ у гострій фазі захворювання реєструють інфарктоподібний підйом сегмента *ST* (90% випадків), інверсію *T* (до 97%), утворення патологічного зубця *Q* (27%). Описано подовження інтервалу *Q–T* і появу зубця *U*. Нерідко виявляються синусова брадикардія, AV-блокада, фібриляція передсердь, шлуночкова тахікардія.

Вважається, що у 0,7–2,5% випадків кардіоміопатія такотсубо є причиною неправильного встановлення діагнозу ІМ. Усі відхилення нормалізуються через 8–10 тиж.

ЕхоКГ-обстеження, виконане в період маніфестації симптомів, дозволяє виявити розширення в ділянці верхівки з базальною гіперкінезією та обструкцією виносного тракту ЛШ, акінезію передньої стінки міжшлуночкової перегородки. Градієнт внутрішньошлуночкового тиску може досягати 45 мм рт. ст. і вище. Скорочувальна функція ЛШ у гостру фазу знижується (фракція викиду зменшується до 15–20%), надалі її нормалізація відбувається в середньому за 12–20 днів.

Вентрикулографія та МРТ при кардіоміопатії такотсубо дають можливість виявити акінезію антеролатеральних, апікальних, діафрагмальних і септальних відділів ЛШ з одночасним підвищенням скоротності в його базальних відділах (рис. 13.1). Дисфункція ПШ характеризується гіпокінезією або акінезією переважно апіко-латерального сегмента (рис. 13.2).

При проведенні коронароангіографії відсутній гемодинамічно значимий стеноз коронарних артерій. За даними P. Haghi і співавторів (2007) у осіб з остаточно встановленим діагнозом «кардіоміопатія такотсубо» максимальна обструкція коронарних артерій не перевищувала 50–65%.

Підтвердженням теорії мікросудинної дисфункції також являються результати застосування однофотонної емісійної КТ, що свідчать про зниження міокардіальної перфузії при відсутності обструктивних змін коронарних судин, і помірне зниження скоротності в ділянці верхівки, причому практично повне відновлення перфузії відзначають через 3–5 днів від початку захворювання.

Рис. 13.1. *Кардіоміопатія такотсубо. МРТ-обстеження*

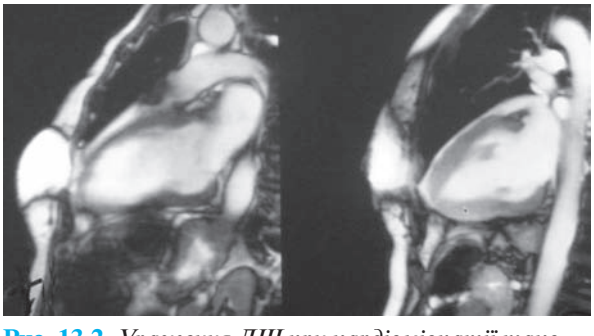


Рис. 13.2. *Ураження ЛШ при кардіоміопатії такотсубо. МРТ-обстеження, сагітальний зріз*

Для хворих з кардіоміопатією такотсубо характерно мінімальне підвищення активності кардіоспецифічних ферментів — рівня тропоніну I (у 85% обстежуваних), МВ-фракції КФК у крові (у 73,9% випадків), що не відповідає об'єму ураженого міокарда.

Найбільш частим ускладненням кардіоміопатії такотсубо прийнято вважати помірно виражену СН, проте описано кілька випадків ускладнення перебігу захворювання набряком легень у результаті тяжкої лівошлуночкової недостатності, вираженій обструкції виносного тракту ЛШ з тяжкою мітральною регургітацією. Вкрай рідко — кардіогенний шок, розрив міокарда, описаний одиничний випадок раптової смерті. Можливий перикардит і пристіночне апікальне тромбоутворення.

Незважаючи на виражені клінічні симптоми, високий ризик розвитку аритмії, СН із кардіогенним шоком, смертність в умовах стаціонару становить близько 1,7%, а повне клінічне видужання — 95,9% випадків. Як правило, рецидиви захворювання бувають досить рідко. Так, тільки у 2 (2,7%) з 72 пацієнтів у серії, описаної K. Tsushikashi і співавторами (2001), повторний емоційний стрес супроводжувався появою клінічної картини ампульної кардіоміопатії.

Лікування

Спеціальних методів лікування кардіоміопатії такотсубо на сьогодні не розроблено. Схема лікування стандартна для систолічної дисфункції ЛШ і включає інгібітори АПФ, блокатори β-адренорецепторів, ацетилсаліцилову кислоту, діуретики і блокатори кальцієвих каналів при необхідності.

НЕКОМПАКТНА КАРДІОМІОПАТІЯ ЛШ

Визначення

Некомпактна кардіоміопатія ЛШ (ізольована некомпактність ЛШ, підвищена трабекулярність ЛШ, губчатий міокард) — вроджене захворювання, що характеризується вираженою трабекулярністю міокарда ЛШ із глибокими міжтрабекулярними щілинами, пов'язаними з порожниною шлуночка. Вперше описана R. Engberding і F. Bender у 1984 р.

Епідеміологія

Достеменна поширеність захворювання невідома, проте його ознаки при послідовних ехоКГ-дослідженнях визначаються в 0,014% випадків. Захворювання превалює у жінок.

Етіологія

В етіології некомпактної кардіоміопатії провідну роль відіграють генетичні фактори, в основному мутації в генах, що кодують саркомерні білки. У літературі описані як сімейні, так і спорадичні форми некомпактної кардіоміопатії. Дотепер не знайдено загальних генетичних детермінант для цього захворювання. Захворювання генетично гетерогенне, сімейні форми можуть передаватися спадково як аутосомно-домінантне, аутосомно-рецесивне або пов'язане з Х-хромосомою захворювання. У деяких родинах з Х-хромосомою, пов'язаною з некомпактною кардіоміопатією, знайдений зв'язок з мутаціями гена *TAZ*. Деякі сімейні аутосомно-домінантні кардіоміопатії можуть бути пояснені мутаціями генів, що кодують протеїни цитоскелета або клітинних з'єднань, ламіну A/C, α-дистробревіну. Додаткові локуси ідентифіковані в хромосомах 1q43, 5q та 11p15. У результаті молекулярного скринінгу генів саркомерних білків у двох родинах з аутосомно-домінантним успадкуванням некомпактної кардіоміопатії ідентифіковані мутації в гені важкого ланцюга β-міозину серцевого саркомера. Ідентифіковано мутації генів *MYH7* у двох великих родинах з некомпактною кардіоміопатією ЛШ.

Патогенез

Некомпактна кардіоміопатія ЛШ виникає внаслідок внутрішньоутробної зупинки ембріонального розвитку серця (на 5–8-му тижні ембріогенезу) з персистуванням ембріональної морфології міокарда та відсутністю компактності його структури.

Клінічна картина

Захворювання може проявлятися в ранньому дитинстві, однак також може маніфестувати в дорослому віці.

Клінічна маніфестація некомпактної кардіоміопатії ЛШ включає застійну СН із прогресуючою задишкою і набряками, суправентрикулярні та шлуночкові аритмії і системні тромбоемболії. Патомеханізм СН невідомий.

Шлуночкову тахікардію реєструють у 41% хворих. Частота виникнення тромбоемболічних подій коливається від 4 до 24%, найбільш часто виникають у відносно молодому віці. Не встановлено, чи відбувається це внаслідок тромбоутворення в міжтрабекулярних щілинах.

Діагностика

На ЕКГ визначаються неспецифічні зміни, можуть бути синусова тахікардія, ознаки ГЛШ, порушення реполяризації, двофазний *P*, супра-

вентрикулярні і шлуночкові аритмії, а також ознаки порушення провідності — блокада лівої ніжки пучка Гіса і AV-блокади.

Діагноз некомпактної кардіоміопатії ЛШ встановлюють шляхом візуалізації стінки шлуночка і його порожнини за допомогою двомірної трансторакальної ехоКГ і колірної допплєрографії, ангіографії ЛШ, КТ або МРТ.

ЕхоКГ має центральне значення в діагностиці некомпактної кардіоміопатії. При дослідженні може визначатися помірна дилатація ЛШ з порушенням систолічної функції. При колірному допплєрівському дослідженні підтверджуються потоки в щілинах і з'єднання їх з порожниною шлуночка.

Хворих можуть тривалий час спостерігати з діагнозом обструктивної гіпертрофічної або ДКМП.

Для діагностики некомпактної кардіоміопатії найбільш зручні діагностичні критерії, запропоновані R. Jenni і співавторами (2001), що включають:

1) сегментарне патологічне надлишкове стовщення стінок шлуночка з двошаровою структурою, що складається зі стовщеного внутрішнього ендокардіального некомпактного шару міокарда і тонкого компактного епікардіального шару міокарда (максимальне кінцево-систолічне співвідношення некомпактного/компактного міокарда ⩾2 у парастернальній позиції по короткій осі) з характерною множинною надмірною трабекулярністю і глибокими міжтрабекулярними щілинами (рис. 13.3).

2) документована перфузія глибоких міжтрабекулярних щілин за допомогою потоку колірного допплєра;

3) домінуюча локалізація стовщення ЛШ в апікальній, середньолатеральній і середньозадній зонах його стінки;

4) відсутність супутніх аномалій серця.

Рис. 13.3. *Некомпактна кардіоміопатія. В-режим, апікальна двокамерна позиція*

Клінічний діагноз вимагає наявності всіх чотирьох критеріїв.

МРТ і КТ мають важливе значення в діагностиці некомпактної кардіоміопатії ЛШ, для цих методів співвідношення некомпактного/компактного міокарда повинне перевищувати 2,3. Методи дозволяють виявити більшу кількість сегментів ЛШ, залучених у патологічний процес (чутливість 86%, специфічність 99%).

Лікування

Оптимальна концепція лікування некомпактної кардіоміопатії ЛШ не розроблена. Застосовують стандартні підходи лікування СН, включаючи діуретики, інгібітори АПФ, блокатори β-адренорецепторів.

У хворих з ризиком розвитку тромбоемболії ефективне застосування антикоагулянтів.

При тяжкій шлуночковій аритмії вирішується питання про імплантацію кардіовертера-дефібрилятора.

У прогресуючій стадії захворювання та при вираженій систолічній дисфункції ЛШ важливим підходом є пересадка серця.

Прогноз

Прогноз визначають прогресуюча СН і шлуночкові аритмії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дупляков Д.В. (2004) Шарообразное расширение верхушки левого желудочка или «takotsubo» кардиомиопатия. Кардиология, 44(11): 97–99.
2. Коваленко В.Н. (ред.) (2008) Руководство по кардиологии. Морион, Киев, 1424 с.
3. Осовська Н.Ю., Сєркова В.К., Іванів Ю.А. (2008) Порівняльний аналіз клініко-фенотипних та ехокардіографічних ознак при некомпактності лівого шлуночка, дилатаційній кардіоміопатії та множинних аномальних хордах. Укр. кардіол. журн., 4: 82–89.
4. Хорикова Е.Н., Артемова Е.В., Остроумов Е.Н. и др. (2006) Диагностика ампульной кардиомиопатии с помощью томосцинтиграфии миокарда. РМЖ, 3: 5–8.
5. Abe Y., Kondo M., Matsuoka R. (2003) Assessment of clinical features in transient apical ballooning. J. Am. Coll. Cardiol., 41: 737–742.
6. Akashi Y.J., Barbaro G., Sakurai T. et al. (2007) Cardiac autonomic imbalance in patients with reversible ventricular dysfunction takotsubo cardiomyopathy. Quart. J. Med., 100(6): 335–343.
7. Arora S., Alfayomi F., Srinivasan V. (2006) Transient left ventricular apical ballooning after cocaine use. Mayo Clin. Proc., 81(6): 732–735.
8. Chandrasegaram M.D., Celermajer D.S., Wilson N.K. (2007) Apical ballooning syndrome complicated by acute severe mitral regurgitation with left ventricular outflow obstruction. J. Cardiothorac. Serg., 2: 14.
9. Chun S.G., Kwok V., Pang D.K. et al. (2007) Transient left ventricular apical ballooning syndrome as a complication of permanent pacemaker implantation. J. Cardiol., 117(1): 27–30.
10. Del Pace S., Salvadori K., Carrabba N. et al. (2007) Left ventricular apical ballooning syndrome as a novel cause of acute mitral regurgitation. J. Am. Coll. Cardiol., 50(7): 647–649.
11. Elesber A.A., Prasad A., Bybee K.A. et al. (2006) Transient cardiac apical ballooning syndrome: prevalence and clinical implications of right ventricular involvement. J. Am. Coll. Cardiol., 47: 1082–1083.

11. Elliott P., Andersson B., Arbustini E. et al. (2008) Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working grup on myocardial and pericardial diseases. Eur. Heat J., 29: 270–276.
12. Galderisi M., Mondillo S. (2007) Echocardiography in clinical practice. One Way S.r.l., 120 p.
13. Gianni M., Dentali F., Grandi A.M. et al. (2006) Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. Eur. Heart J., 27: 1523–1529.
14. Guevara R., Hazin M.I., McCord J. (2007) Takotsubo cardiomyopathy complicated with acute pericarditis and cardiogenic shock. J. Nat. Med. Assoc., 99(3): 281–283.
15. Haghi D., Athanasiadis A., Papavassiliu T. et al. (2006) Right ventricular involvement in Takotsubo cardiomyopathy. Eur. Heart J., 27: 2433–2439.
16. Haghi D., Papavassiliu T., Hamm K. et al. (2007) Coronary artery disease in takotsubo cardiomyopathy. Circ. J., 71(7): 1092–1094.
17. Hoedemaekers Y.M., Caliskan K., Majoor-Krakauer D. et al. (2007) Cardiac β-myosin heavy chain defects in two families with non-compaction cardiomyopathy: linking non-compaction to hypertrophic, restrictive, and dilated cardiomyopathies. Eur Heart J., 28: 2732–2737.
18. Jenni R., Oechslin E., Schneider J. (2001). Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. Heart, 86: 599–600.
19. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G. et al. (2006) Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation, 113: 1807–1816.
20. Mitchell J.H., Hadden T.B., Wilson J.M. et al. (2007) Clinical features of cardiac magnetic resonance imaging in assessing myocardial viability and prognosis in Tackotsubo cardiomyopathy. J. Cardiol., 100: 296–301.
21. Mitsuma W., Kodama M., Ito M. et al. (2007) Serial electrocardiographic findings in women with Takotsubo cardiomyopathy. J. Cardiol., 100: 106–109.
22. Murphy R.T., Thaman R., Blanes J.G. (2005) Natural history and familial characteristics of isolated left ventricular non-compaction. Eur. Heart J., 26: 187–192.
23. Nanda S., Pamula J., Bhatt S.P. et al. (2007) Takotsubo cardiomyopathy – a new variant and widening disease spectrum. Int. J. Cardiol., 120: 34–36.
24. Nef H.M., Molman H., Kostin S. et al. (2007) Tako-tsubo cardiomyopathy: intraindividual structural analysis in the acute phase and after structural recovery. Eur. Heart J., 28: 2456–2464.
25. Santos W., Pereira S., Cacodcar S. et al. (2007) Apical ballooning syndrome. Rev. Port Cardiol., 26: 843–852.
26. Sasaki O., Nishioka T., Akima T. et al. (2006) Association of takotsubo cardiomyopathy and long QT syndrome. Circ. J., 70(9): 1220–1222.
27. Satoh H., Tateishi H., Uchida T. et al. (1990) Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. In: Kodama K., Haze K. Hom M., eds. Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure [in Japanese]. Kagakuhyouronsya Co, Tokyo, 56–64.
28. Schoen S.P., Strasser R.H., Kappert U. (2008) Non-compaction cardiomyopathy with low-gradient aortic valve stenosis. Eur. Heart J., 29: 1624.
29. Tsushikashi K., Ueshima K., Uchida T. (2001) Transient left ventricular apical ballooning syndrome without coronary artery stenosis; a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. J. Am. Coll. Cardiol., 38(1): 11–18.
30. Ueyama I., Ishikura F., Matsuda A. et al. (2007) Chronic estrogen supplementation improves stress induced cardiovascular responses. Circ. J., 71(4): 565–573.
31. Weiford B.C., Subbarao V.D., Mulhern K.M. (2004) Noncompaction of the ventricular myocardium. Circulation, 109: 2965–2971.
32. Wieneke H., Neumann T., Breuckmann F. et al. (2005) Non-compaction cardiomyopathy. Herz., 6: 571–574.
33. Yoshida T., Hibino T., Kako N. et al. (2007) A pathophysyologic study of tako-tsubo cardiomyopathy with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Eur. Heart J., 21: 2598–2604.

ГЛАВА 14 ■ ПУХЛИНИ СЕРЦЯ

О.Г. Несукай

Визначення
Епідеміологія
Класифікація
Клінічна картина
ПЕРВИННІ ДОБРОЯКІСНІ ПУХЛИНИ ... 1006
Міксома серця
Визначення
Епідеміологія
Етіологія
Патологічна анатомія
Патологічна фізіологія
Клінічна картина
Діагностика
Лікування
Прогноз
Ліпома серця
Визначення
Патологічна анатомія
Клінічна картина
Прогноз
Папілярна фіброеластома
Визначення
Патологічна анатомія
Прогноз
Рабдоміома серця
Визначення
Етіологія
Патологічна анатомія
Прогноз
Фіброма серця
Визначення
Патологічна анатомія
Прогноз
Гемангіома серця
Визначення
Патологічна анатомія
Прогноз
Тератома серця
Визначення
Патологічна анатомія
Прогноз
Мезотеліома AV-вузла
Визначення
Патологічна анатомія
Прогноз
ПЕРВИННІ ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ ... 1011
Саркома
Ангіосаркома
Рабдоміосаркома
Фібросаркома
Клінічна картина
Діагностика
Лікування
Прогноз
ЛІТЕРАТУРА ... 1012

Визначення

Пухлини серця — рідкісні захворювання з поліморфною клінічною картиною. Перше згадування про пухлини серця відноситься до 1559 р., коли M.R. Columbus при патологоанатомічному дослідженні виявив новоутворення в ЛШ.

Епідеміологія

Дані по поширеності первинних пухлин серця, що найбільш часто виявляють, наведені в табл. 14.1. Рідкісний розвиток пухлин серця пояснюється особливостями метаболізму міокарда, кровотоком усередині серця та обмеженістю лімфовідтоку.

Класифікація

Загальноприйнятої класифікації пухлин серця не існує. Новоутворення серця поділяють на первинні (0,1%) і вторинні (6%). Первинні пухлини поділяють на доброякісні (75%) і злоякісні (25%). Пухлини серця, які найчастіше виявляють, див. у табл. 14.1.

Клінічна картина

Зумовлена ураженням міокарда і перикарда. При ураженні міокарда часто реєструють порушення серцевого ритму та провідності: синусову тахікардію, екстрасистолічну аритмію, пароксизмальну форму фібриляції передсердь, повну AV-блокаду серця. Ураження перикарда можуть

проявлятися ексудативним або констриктивним перикардитом, тампонадою серця.

Виникнення СН у більшості випадків зумовлено як внутрішньопорожнинними утвореннями, що викликають гемодинамічні порушення у зв'язку зі зміною припливу крові або відтоку її з уражених камер серця, так і великим неопластичним ураженням самого міокарда, що призводить до порушення насосної функції серця.

Таблиця 14.1

Первинні пухлини серця, що найчастіше виявляють

Пухлина	Розповсюдженість, %
Доброякісні:	
міксома	24–50
ліпома	8
папілярна фіброеластома	8
рабдоміома	7–20
фіброма	3
гемангіома	3
тератома	3
мезотеліома AV-вузла	2
Злоякісні:	
ангіосаркома	33
рабдоміосаркома	20
мезотеліома	4
фібросаркома	10
лімфома	1

Прижиттєва діагностика пухлин серця надзвичайно тяжка у зв'язку з відсутністю патогномонічних ознак, а також з можливістю їх безсимптомного перебігу.

ПЕРВИННІ ДОБРОЯКІСНІ ПУХЛИНИ

МІКСОМА СЕРЦЯ

Визначення

Міксома серця — первинна внутрішньопорожнинна гістологічно доброякісна пухлина, що найчастіше локалізується в порожнині лівого (75%) (рис. 14.1) або правого (20%) (рис. 14.2) передсердя, дуже рідко — у шлуночках серця.

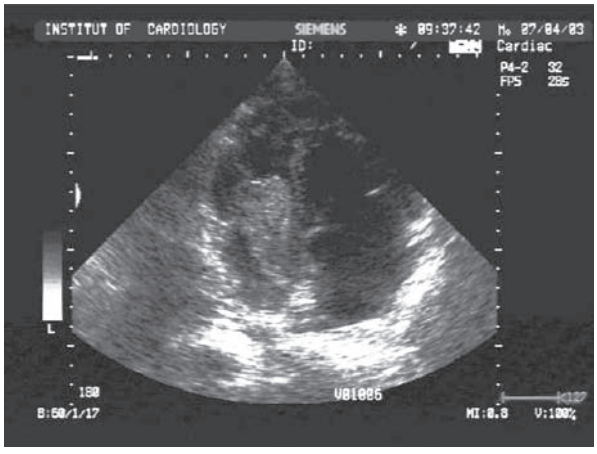


Рис. 14.1. *Міксома лівого передсердя, в діастолу переміщується в порожнину ЛШ. В-режим, апікальна чотирикамерна позиція*

Епідеміологія

Відзначають у пацієнтів будь-якого віку, найчастіше віком 30–60 років. Результати аналізу даних 1195 хворих, прооперованих з приводу міксоми, свідчать, що новоутворення частіше розвивається у жінок (67%), ніж у чоловіків (33%).

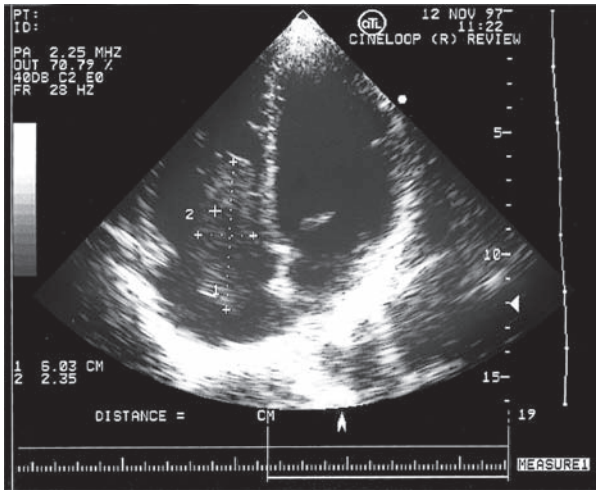


Рис. 14.2. *Міксома правого передсердя. В-режим, апікальна чотирикамерна позиція*

Етіологія

Етіологія міксоми не з'ясована. Припускають, що клітини пухлини розвиваються з ембріональної мукоїдної тканини або ендотелія з наступною міксоматозною дегенерацією. Менше 5% міксом становлять компонент міксомного комплексу — аутосомно-домінантного синдрому, відомого як синдром Карні, що включає міксому серця та позасерцеві прояви: патологічну пігментацію шкіри, кальцифікуючі тестикулярні пухлини, шкірні мік-

соми, пігментну гіперплазію коркового шару надниркових залоз, пухлини щитовидної залози.

Патологічна анатомія

Міксома — солітарне, рідше множинне новоутворення округлої або овальної форми, що не поширюється далі субендокардіальних шарів серця. Макроскопічно міксоми мають два різновиди: напівпрозора, безбарвна желатинозна по консистенції, фіксована до стінки серця більш-менш широкою основою; або округла щільна маса, що звисає на ніжці (80%). Зовнішній вигляд пухлини нагадує поліп або виноградне гроно діаметром від 5 мм до 8–12 см із крупно- або дрібнозернистою поверхнею, її маса може досягати 250 г. Поверхня пухлини блискуча, капсула чітко виражена. Кольори можуть варіювати від зеленувато-сірого до жовтувато-коричневого, пухлина желеподібна або значно рідше еластичної консистенції. У самій пухлині можуть бути виявлені дистрофічні зміни — некрози, крововиливи, рідше відбувається звапнення.

Гістологічна будова міксоми неоднорідна. Основна субстанція (матрикс) представлена аморфною оксифільною речовиною, у якій розсіяні клітини пухлини веретеноподібної форми з круглим або овальним ядром, чітким ядерцем, які іноді утворюють синцитиальні групи, формуючи сигароподібні та кільцеподібні структури або тісно оточуючі судини капілярного типу. Пухлинні клітини за ультраструктурою нагадують ендотеліальні і можуть брати участь у формуванні судин. Гістологічно часто виявляється фіброзне потовщення ендокарда, стулок AV-клапанів і нижньої частини передсердя, що зумовлено відкладенням фібрину на поверхні ендокарда та збільшенням кількості колагенових та еластичних волокон у зв'язку з постійним тертям тіла пухлини по ендокарду. При вираженому кальцинозі міксоми відзначається деструкція стулок AV-клапанів.

Патологічна фізіологія

Міксома лівого передсердя звужує мітральний отвір, зумовлює обструкцію легеневих вен, що призводить до легеневої венозної гіпертензії та АГ, а також до вторинної правошлуночкової СН.

Якщо міксома пролабує в ЛШ, то в ранню систолу вона рухається від шлуночка до передсердя, викликаючи в останньому значне підвищення тиску, у ранню діастолу пухлина «провалюється» у порожнину шлуночка, що сприяє різкому зниженню внутрішньопередсердного тиску. Якщо пухлина не пролабує і перешкоджає проходженню крові через AV-отвір в діастолу, то гемодинаміка схожа на таку, як при мітральному або трикуспідальному стенозі з уповільненим кровотоком через отвір у діастолу.

Пухлина правого передсердя стенозує правий AV-отвір, може утрудняти відтік з порожнистих вен, що призводить до появи системної венозної гіпертензії.

Пухлина ЛШ звужує його вихідний тракт, імітуючи обструктивну кардіоміопатію. Правошлуночкова міксома може стенозувати устя легеневого стовбура.

Клінічна картина

При аускультації у фазу ранньої або середньої діастоли вислуховується низькочастотний шум, названий пухлинним хлопком (tumor plop), що виникає внаслідок різкої зупинки пухлини при ударі її об стінку шлуночка або фіброзне кільце мітрального клапана на початку діастоли. Міксома правого передсердя часто маніфестує емболією ЛА, що може бути причиною летального кінця. При обтурації кровотоку на рівні тристулкового клапана можливі судоми та інші розлади функції ЦНС або раптова смерть.

Системні прояви, що відзначаються у 90% хворих, включають зменшення маси тіла, міалгію, м'язову слабкість, артралгію, лихоманку, анемію, підвищення ШОЕ, кількості лейкоцитів і концентрації IgG. Як правило, ці симптоми зникають після видалення пухлини.

У 50% хворих внаслідок фрагментації пухлини розвиваються системні емболічні ускладнення. Емболія коронарних артерій може призводити до гострого ІМ. Першою ознакою міксоми може бути емболія периферичних судин. Внутрішньочерепна аневризма внаслідок емболізації виникає рідко, але є серйозним ускладненням. Природа цієї аневризми не з'ясована, однак повідомлялося про гістологічну верифікацію міксомних клітин у стінці артерії.

Виділяють основні клінічні симптоми, на підставі яких можна запідозрити або діагностувати міксому серця:

- раптова поява клінічних ознак вади серця (шумів) у хворого без ревматичного анамнезу, які змінюються при зміні положення тіла (внаслідок зміщення пухлини відносно клапана);
- швидкий розвиток серцево-судинної недостатності без видимих причин, резистентної до терапії;
- невелика тривалість захворювання порівняно з ревматичними вадами серця, прогресуючий перебіг і несподівані «ремісії»;
- виникнення емболій периферичних судин або судин легень на фоні синусового ритму, особливо у людей молодого віку;

• задишка або короткотривала втрата свідомості, артеріальна гіпотензія, тахікардія, що з'являється раптово без видимих причин (виникають при обтурації міксомою клапанних отворів);

• перебіг захворювання під маскою інфекційного ендокардиту: лихоманка невідомого походження, анемія, підвищення ШОЕ, незважаючи на лікування антибіотиками.

Діагностика

Зміни ЕКГ розвиваються у 20–40% хворих, вони неспецифічні, включають фібриляцію або тріпотіння передсердь і блокаду лівої ніжки пучка Гіса. Ступінь вираженості змін залежить від величини стенозу, зумовленого пухлиною. При міксомах передсердь відзначають ознаки гіпертрофії передсердь, рідше шлуночків.

Особливістю рентгенологічної картини при міксомі лівого передсердя, якщо порушення гемодинаміки відповідають мітральному стенозу, є відсутність вибухання вушка лівого передсердя, порожнина лівого передсердя розширена менше, ніж при мітральному стенозі. При звапненні міксоми на рентгенограмах — кальциноз.

Метод ехоКГ дозволяє верифікувати діагноз. Пухлина лівого передсердя викликає появу «хмарини» ехосигналу між стулками мітрального клапана в діастолу шлуночків, у систолу його виявляють у порожнині лівого передсердя (див. рис. 14.1). При лінійному скануванні протягом серцевого циклу можна простежити рух «хмарини» з лівого передсердя в ЛШ і назад. Пухлина спотворює характер кривої руху передньої стулки мітрального клапана, викликаючи деформацію діастолічного руху, і призводить до зміщення цієї стулки до міжшлуночкової перегородки (рис. 14.3).

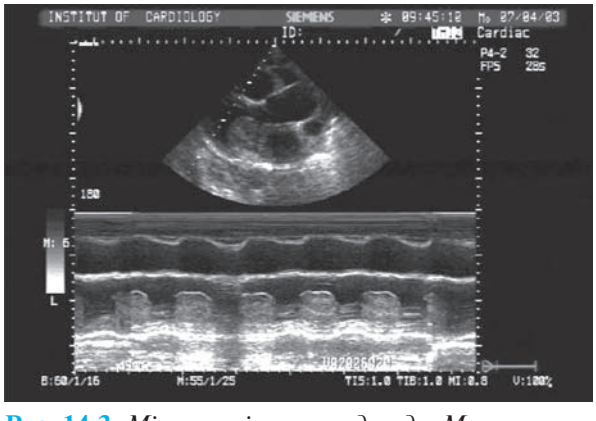
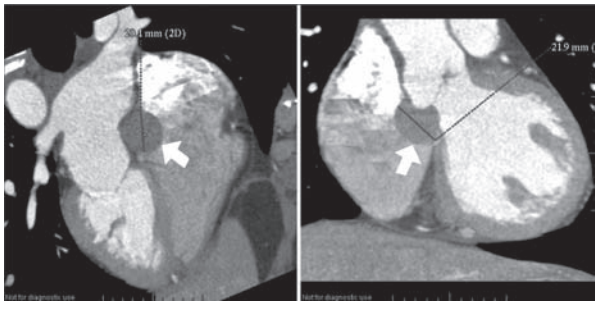


Рис. 14.3. *Міксома лівого передсердя. М-режим*

Щільна гладка капсула міксоми дає чіткі контури відбитого ехосигналу, тоді як у пухлинних мас без оболонки нечіткий контур. При двомірній ехоКГ міксому виявляють у порожнинах серця у вигляді більш світлого утворення на темному фоні, рух пухлини візуалізується протягом усього серцевого циклу.

Ангіокардіографія отримала широке розповсюдження в діагностиці міксом серця. Характерним симптомом є стійкий дефект наповнення округлої форми з рівними і гладкими контурами, що обтікається кров'ю з контрастом.

При неможливості встановити точний діагноз за допомогою ехоКГ проводять КТ або МРТ для визначення країв пухлини та виключення пухлинної інфільтрації (рис. 14.4*а, б*).



а *б*

Рис. 14.4. *Міксома передсердя. Мультиспіральна КТ: а) зріз по осі серця; б) фронтальний зріз*

Для підтвердження діагнозу «міксома» необхідне гістологічне дослідження всіх хірургічно видалених емболів.

Лікування

Хірургічне видалення міксоми є єдиним радикальним методом лікування, відстрочку операції варто вважати грубою помилкою. У більшості оперованих пацієнтів наступає значне поліпшення стану або повне одужання, госпітальна смертність мінімальна.

Важливою є ідентифікація близьких родичів з документованим міксомним синдромом, оскільки емболізація — основне ускладнення міксом, особливо сімейних пухлин.

Прогноз

Тривалість захворювання міксомою різна. У хворих зі спорадичними пухлинами сприятливий прогноз з 1% рецидивів, проте близько в 10% випадків із сімейними міксомами відзначають рецидив пухлини або розвиток іншої пухлини з іншою локалізацією. При відсутності лікування у 30% хво-

рих з міксомою наступає раптова смерть, інші причини смерті — СН або емболії.

ЛІПОМА СЕРЦЯ

Визначення

Ліпома серця — доброякісна пухлина, що утворюється з жирової тканини, розвивається в будь-якому віці. Найчастіше являє собою солітарне утворення, що розташовується в будь-якому відділі серця, але частіше в ЛШ, правому передсерді або міжшлуночковій перегородці.

Патологічна анатомія

Макроскопічно характерна вузлувата форма пухлини розміром від 1 до 15 см у діаметрі з чітко вираженою капсулою. Маса ліпоми може досягати >2 кг. Пухлина може розташовуватися внутрішньоміокардіально (25%) або субепікардіально (25%), але частіше субендокардіально (50%). Мікроскопічно складається з типових жирових клітин і зрідка містить фіброзну тканину (фіброліпома), м'язову тканину (міоліпома), кровоносні судини. Характерні різні розміри жирових клітин і часточок, наявність ембріональних жирових клітин.

Деякі дослідники виділяють патологію, названу ліпоматозною гіпертрофією міжпередсердної перегородки, що є скоріше гіперплазією первинної жирової тканини, ніж істиною неоплазмою. Являє собою неінкапсульовану масу жирової тканини, розташовану під ендокардом міжпередсердної перегородки. Утворення має коричневе забарвлення, розміри від 1 до 8 см у діаметрі, частіше розташовано попереду від овальної ямки з боку правого передсердя, але також може поширюватися на область AV-вузла. Гістологічно ліпоматозна гіпертрофія міжпередсердної перегородки представлена різним співвідношенням зрілих та ембріональних жирових клітин, фіброзною тканиною та вогнищами хронічного запалення, переважно у вигляді скупчення лімфоцитів і плазматичних клітин.

Клінічна картина

Звичайно інтрамуральні ліпоми безсимптомні, але можуть бути виявлені порушення ритму серця, передсердно-шлуночкової або внутрішньошлуночкової провідності, ознаки зниження скорочувальної здатності серця. Субендокардіальні пухлини проявляються симптомами, що відповідають їх локалізації, у той час як субепікардіальні пухлини можуть викликати здавлювання серця та випіт у перикард.

У випадку утворення ліпоматозної гіпертрофії міжпередсердної перегородки можуть виникати порушення ритму, застійна СН або раптова смерть.

Прогноз

До 25% хворих помирають раптово, що пов'язано з різними порушеннями ритму серця.

ПАПІЛЯРНА ФІБРОЕЛАСТОМА

Визначення

Папілярна фіброеластома — доброякісна пухлина серця, що проростає з ендокарда, може розташовуватися в будь-якому відділі серця, але найчастіше уражує клапанний апарат (рис. 14.5).

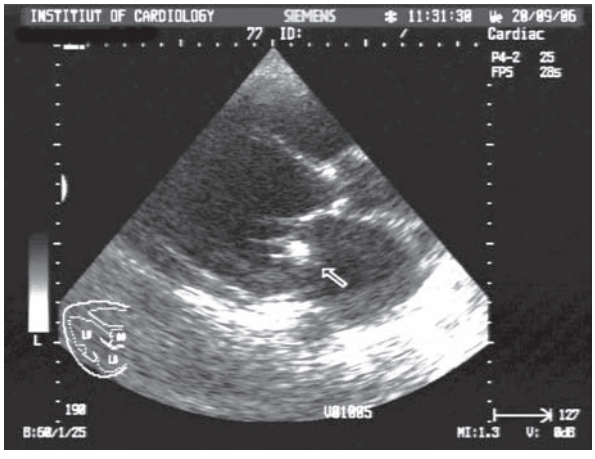


Рис. 14.5. *Фіброеластома фіброзного кільця мітрального клапана. В-режим, парастернальна позиція, довга вісь*

Патологічна анатомія

При мікроскопічному дослідженні виявляють множинні відростки до ендокарда або безпосередньо до одного з клапанів серця діаметром 3–4 см. У дорослих частіше уражується аортальний клапан. Гістологічно пухлина покрита ендотелієм, який оточує центральну частину (серцевину) пухлини, що складається із щільної сполучної тканини, включає матрикс із кислих мукополісахаридів, еластичні волокна та гладком'язові клітини. Гістогенез пухлини невідомий.

Прогноз

У більшості випадків пухлина безсимптомна, її випадково виявляють при аутопсії. У деяких випадках наступає раптова смерть.

РАБДОМІОМА СЕРЦЯ

Визначення

Рабдоміома — доброякісна внутрішньом'язова пухлина, розвивається найчастіше у дітей віком молодше 15 років. Рабдоміома може локалізуватися у будь-якому відділі серця, крім клапанного апарату, найчастіше — у шлуночках, часто має внутрішньопорожнинний характер росту.

Вперше описана F. Recklinghausen у 1862 р. У 30—50% випадків рабдоміома супроводжується туберозним склерозом кори головного мозку, а також множинними аденомами і аденофіброліпомами нирок та аденомами шкіри.

Етіологія

Етіологія рабдоміоми дотепер не встановлена. Існують припущення, що вона походить із міобластів або атипових клітин Пуркіньє або є ознакою вродженого порушення вуглеводного обміну.

Патологічна анатомія

Розміри пухлини можуть варіювати від декількох міліметрів до декількох сантиметрів. Рабдоміома має білясте або коричнювате забарвлення, чітко відмежована від навколишніх тканин, але не має капсули, мікроскопічно складається із клітин різноманітної форми з великим вмістом глікогену. Типовими для рабдоміоми є павукоподібні клітини з центрально розташованими круглими ядрами та наявністю в цитоплазмі міофібрил з поперечною смугастістю (рис. 14.6).

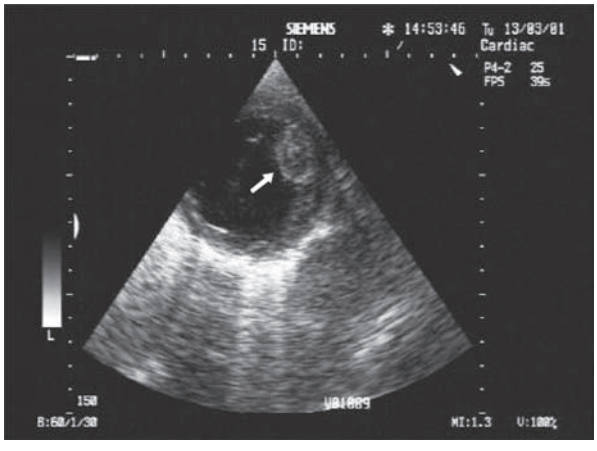


Рис. 14.6. *Рабдоміома. В-режим, парастернальна позиція, коротка вісь, на рівні папілярних м'язів ЛШ*

Прогноз

Прогноз несприятливий. Смерть частіше настає раптово.

ФІБРОМА СЕРЦЯ

Визначення

Фіброма — доброякісна сполучнотканинна пухлина, яку виявляють у осіб обох статей у будь-якому віці. Фіброма може розташовуватися в різних відділах серця, найчастіше — в шлуночках або міжшлуночковій перегородці.

Патологічна анатомія

Як правило, являє собою солітарне утворення діаметром 3—10 см щільної консистенції сірувато-білого забарвлення (рис. 14.7).

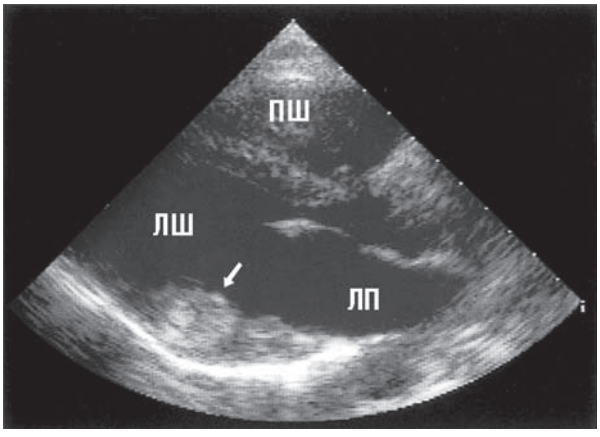


Рис. 14.7. *Фіброма ЛШ. В-режим, парастернальна позиція, довга вісь*

Пухлина чітко відмежована від навколишніх тканин, але не має капсули, характеризується інвазивним ростом. При мікроскопічному дослідженні центральна частина пухлини складається з гіалінізованої фіброзної тканини з множинними вогнищами кальцинозу та кістозною дегенерацією, на периферії розташовані веретеноподібні клітини типу фібробластів із зернистою цитоплазмою і овальними ядрами з 1—2 ядерцями. Клітини розташовуються між пучками колагенових волокон, що мають різний напрямок.

Прогноз

При рості пухлини часто в патологічний процес втягується провідна система серця, що зумовлює високу частоту випадків раптової смерті.

ГЕМАНГІОМА СЕРЦЯ

Визначення

Гемангіома серця — доброякісна судинна пухлина, що характеризується внутрішньопорожнинним, внутрішньом'язовим або епікардіальним ростом. Пухлина може уражувати будь-який відділ серця.

Патологічна анатомія

Макроскопічно гемангіома невеликого розміру, має вигляд виноградного грона або поліподібного розростання синьо-багряних кольорів. На розрізі — губчаста будова.

Прогноз

Прогноз при гемангіомах не вивчений, залежить від локалізації та розміру пухлини, в 50% випадків їх виявляють випадково при аутопсії.

ТЕРАТОМА СЕРЦЯ

Визначення

Тератома — пухлина, що містить елементи всіх трьох зародкових листків. Внутрішньосерцева тератома являє собою дуже рідкісне захворювання, виявляють переважно у жінок.

Патологічна анатомія

Морфологічно має грушоподібну форму і може досягати до 15 см у діаметрі. На розрізі — полікістозна будова.

Прогноз

Не вивчений, проте описані випадки виникнення рефрактерної СН і раптової смерті.

МЕЗОТЕЛІОМА AV-ВУЗЛА

Визначення

Доброякісна пухлина, що вибірково уражує AV-вузол. Виявляють переважно у жінок будь-якого віку.

Патологічна анатомія

Гістогенез пухлини не з'ясований. Макроскопічно пухлина має вигляд множинних вузликів, розташованих в області AV-вузла, не має чітких границь. Характерна відсутність метастазів і проростання пухлини в тристулковий клапан та міокард ПШ.

Прогноз

Прогноз несприятливий, що зумовлено виникненням асистолії або фібриляції шлуночків на фоні повної поперечної блокади серця.

ПЕРВИННІ ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ

САРКОМА

Найбільш частим різновидом первинних злоякісних пухлин є саркома, що походить з мезенхіми і тому може проявлятися різноманіттям морфологічних типів (див. табл. 1) та зумовлювати складність гістологічної верифікації. Саркома може виникнути в осіб будь-якого віку, але найчастіше — в 30–50 років, однаково часто в чоловіків і жінок. Пухлина уражує переважно праві відділи серця, виходячи, як правило, з ендокарда або перикарда. Первинна саркома серця може викликати оклюзію клапанних отворів і вихідних відділів шлуночків, здавлювати та проростати коронарні судини, великі артерії і вени. Відрізняється швидким інвазивним ростом, проростає всі шари серця і прилеглі органи, а також швидко та поширено метастазує у легені, середостіння, трахеобронхіальні та ретроперитонеальні лімфатичні вузли, надниркову залозу, мозок.

АНГІОСАРКОМА

Найбільш частий різновид первинних злоякісних пухлин, у чоловіків розвивається в 2–3 рази частіше, ніж у жінок. Пухлина може уражувати будь-які відділи серця, найчастіше — праве передсердя.

Ангіосаркома макроскопічно являє собою щільне горбисте утворення, що інфільтрує тканини. На розрізі виявляють вогнища некрозу та крововиливи. Мікроскопічно визначаються веретеноподібні, полігональні або округлі клітини, що утворюють синцитій і складаються у безладно розташовані тяжі. Характерним є утворення різних за розміром і формою судинних порожнин, заповнених кров'ю і сполучених між собою. Між клітинами пухлини перебувають пухкі мережі аргірофільних волокон, що нагадують базальну мембрану.

РАБДОМІОСАРКОМА

Походить із серцевої смугастої м'язової тканини, розвивається в будь-якому віці, дещо частіше у чоловіків.

Макроскопічно рабдоміосаркома визначається як вузол м'якої консистенції білого або блідо-рожевого кольору, розташований в товщі міокарда. На розрізі виявляють вогнища крововиливів і некрозів. Мікроскопічно визначається різне співвідношення дрібних округлих або овальних, веретеноподібних клітин. Важливе діагностичне значення має їх виражений поліморфізм: можуть нагадувати тенісну ракетку, маючи округле тіло з ядром і один товстий цитоплазматичний відросток, або бути павукоподібної форми з центрально розташованим ядром і великими вакуолями глікогену по периферії. У цитоплазмі визначають міофібрили з поперечною смугастістю. Клітини пухлини можуть розташовуватися суцільними полями або формувати альвеолярні та пучкові структури, укладені в мережу аргірофільних і колагенових волокон.

ФІБРОСАРКОМА

Є мезенхімальною пухлиною, виникає у осіб обох статей у будь-якому віці.

Макроскопічно являє собою чітко обмежений щільний вузол білого або сірувато-білого кольору і має інфільтративний ріст. Мікроскопічно виявляють фібробластоподібні клітини з різним ступе-

нем диференціації та колагенові волокна. Клітини розташовані у вигляді пучків, що переплітаються.

Інші первинні злоякісні пухлини, у тому числі мезотеліома і лімфома, виявляються рідко. Необхідні детальні дослідження їх морфологічних та клінічних особливостей.

Клінічна картина

Клінічна картина залежить від локалізації пухлини та величини обструкції порожнин серця. Типовою є невідомого походження, швидко прогресуюча СН зі збільшенням розмірів серця, випотом у перикард (геморагічним), тампонадою, болем в області грудної клітки, аритміями, порушеннями провідності, обструкцією порожнистої вени та раптовою смертю. Пухлини, обмежені міокардом без поширення всередину порожнини, можуть якийсь час мати безсимптомний перебіг або викликати аритмії і порушення провідності. Запідозрити наявність злоякісного новоутворення можливо з наступних симптомів:

- біль всередині грудної клітки є раннім і частим симптомом злоякісного ураження;
- наявність гемоперикарда при відсутності травми в анамнезі;
- необхідність проведення повторних перикардіоцентезів (цитологічне дослідження евакуйованої рідини обов'язкове);
- прогресування синдрому верхньої порожнистої вени при відсутності тампонади серця.

При поширенні пухлини на перикардіальний простір часто утворюється геморагічний випіт у перикард, може виникнути тампонада.

Саркома часто викликає симптоми правошлуночкової недостатності внаслідок обструкції правого передсердя, ПШ, тристулкового клапана або клапана ЛА. Обструкція верхньої порожнистої вени може призводити до набряку обличчя і верхніх кінцівок, тоді як обструкція нижньої порожнистої вени викликає застій у внутрішніх органах.

Діагностика

ЕхоКГ розглядають як метод вибору в діагностиці пухлин серця, достатній для вироблення відповідної хірургічної тактики.

Останнім часом все більше визнання в діагностиці здобуває метод КТ, який відрізняється високою чутливістю і надійністю, що дозволяє проводити топічну діагностику пухлини і визначити місце її фіксації. Іншим достовірним методом топічної діагностики пухлини серця є МРТ.

Лікування

Терапія злоякісних пухлин серця найчастіше симптоматична. Хірургічне лікування переважної більшості пацієнтів з первинними злоякісними новоутвореннями серця неефективне у зв'язку з тим, що до моменту діагностики відзначається значне поширення пухлини як у межах самого міокарда, так і на прилеглі органи та тканини. Найчастіше проводять променеву терапію з системною хіміотерапією або без неї, що дозволяє тимчасово зменшити клінічну вираженість захворювання і у ряді випадків збільшити тривалість життя до 5 років після початку лікування.

Прогноз

Прогноз несприятливий. При встановленні діагнозу «саркома серця» у 80% хворих уже є метастази. Як правило, пацієнти помирають протягом 6–12 міс після появи перших клінічних симптомів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Книшов Г.В., Витовский Р.М., Захарова В.П. (2005) Опухоли сердца, проблемы диагностики и хирургического лечения. Киев, 256 с.
2. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г. (2001) Некоронарогенные болезни сердца. Практ. руководство, Морион, Киев, 480 с.
3. Коваленко В.Н. (ред.) (2008) Руководство по кардиологии. Морион, Киев, 1424 с.
4. Моисеев С.В., Попова Е.Н., Фомин В.В. и др. (2005) Миксома левого предсердия и фиброзирующий альвеолит – случайное сочетание? Клин. мед., 6: 42–46.
5. Оганов Р.Г., Фомина И.Г. (ред.) (2006) Болезни сердца: руководство для врачей. Литтерра, Москва, 1328 с.
6. Фейгенбаум Х. (1999) Эхокардиография: Пер. с англ. под ред. В.В. Митькова. Видар, Москва, 512 с.
7. Шиллер Н., Осипов М.А. (2005) Клиническая эхокардиография. 2-е изд. Практика, Москва, 344 с.
8. Aoyama A., Isowa N., Chihara K. et al. (2005) Pericardial metastasis of myxoid liposarcoma causing cardiac tamponade. Jpn. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 53(193–195).
9. Bley T.A., Zeiser R., Ghanem N.A. et al. (2005) High grade cardiac lymphoma vitality monitoring by gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging (MRI). In Vivo, 19: 689–693.
10. Burke A.P., Tazelaar H., Gomez Roman J.J. et al. (2004) Benign tumors of pluripotent mesenchyme. In: Travis W. (Ed.) Tumours of the lung, thymus, pleura and heart. Springer-Verlag, Lyon, p. 260–265.
11. Burke A.P., Veinot J., Loire R. et al. (2004) Tumors of the heart: introduction. In: Travis W. (Ed.) Tumours of the lung, thymus, pleura and heart. Springer-Verlag, Lyon, p. 251–253.
12. Butany J., Nair V., Naseemuddin A. et al. (2005) Cardiac tumours: diagnosis and management. Lancet Oncol., 6: 219–228.
13. Galderisi M., Mondillo S. (2007) Echocardiography in clinical practice. One Way S.r.l., 120 p.
14. Gowda R.M., Khan I.A. (2003) Clinical perspectives of primary cardiac lymphoma. Angiology, 54: 599–604.
15. Grebenc M.L., Rosado-de-Christenson M.L., Green C.E. et al. (2002) Cardiac myxoma: imaging features in 83 patients. Radiographics, 22: 673–689.
16. Ipek G., Erentug V., Bozbuga N. et al. (2005) Surgical management of cardiac myxoma. J. Card. Surg., 20: 300–304.
17. Karaeren H., Ilgenli T.F., Celik T. et al. (2000) Papillary fibroelastoma of the mitral valve with systemic embolization. Echocardiography, 17: 165–167.
18. Keeling I.M., Oberwalder P., Anelli-Monti M. et al. (2000) Cardiac myxomas: 24 years of experience in 49 patients. Eur. J. Cardiothorac. Surg., 22: 971–977.
19. Mathur A., Airan B., Bhan A. et al. (2000) Non-myxomatous cardiac tumours: twenty-year experience. Indian Heart J., 52: 319–323.
20. Mochizuki Y., Okamura Y., Iida H. et al. (1998) Interleukin-6 and «complex» cardiac myxoma. Ann. Thorac. Surg., 66: 931–933.

20. Orlandi A., Ferlosio A., Angeloni C. et al. (2005) Cardiac tumours. Pathologica, 97: 115–123.
21. Peters P.J., Reinhardt S. (2006) The echocardiographic evaluation of intracardiac masses: a review. J. Amer. Soc. Echocardiogr., 19: 230–240.
22. Reynen K., Rein J., Wittekind C. et al. (1993) Surgical removal of a lipoma of the heart. Int. J. Cardiol., 40: 67–68.
23. Sá M.I., Reis H., Lagarto V. et al. (2006) Papillary fibroelastoma located deep in the left ventricle. Rev. Port Cardiol., 25: 605–609.
24. Shin M.S., Chung W.J., Koh K.K. et al. (2004) Protruding left atrial myxoma presented with congestive heart failure and transient ischemic attack. Clin. Cardiol., 27: 605.
25. Topol E.J. (Ed.) (2007) Textbook of cardiovascular medicine. 3th ed. Lippincott Williams&Wilkins, 1628 p.
26. Watson J.C., Stratakis C.A., Bryant-Greenwood P.K. et al.(2000) Neurosurgical implications of Carney complex. J. Neurosurg., 92: 413–418.
27. Wiese T.H., Enzweiler C.N., Borges A.C. et al. (2001) Electron beam CT in the diagnosis of recurrent cardiac lipoma. AJR Amer. J. Roentgenol., 176: 1066–1068.
28. Wilhite D.B., Quigley R.L. (2003) Occult cardiac lymphoma presenting with cardiac tamponade. Tex. Heart Inst. J., 30: 62–64.
29. Yamamoto T., Nejima J., Ino T. et al. (2004) Case of massive left atrial lipoma occupying pericardial space. Jpn. Heart J., 45: 715–721.
30. Yoon D.H., Roberts W. (2002) Sex distribution in cardiac myxomas. Amer. J. Cardiol., 90: 563–565.
31. Yuda S., Nakatani S., Yutani C. et al. (2002) Trends in the clinical and morphological characteristics of cardiac myxoma: 20-year experience of a single tertiary referral center in Japan. Circ. J., 66: 1008–1013.

ГЛАВА 15 ■ ТРАВМИ СЕРЦЯ

В.М. Коваленко, О.Г. Несукай

Етіологія
ПРОНИКАЮЧІ ПОРАНЕННЯ СЕРЦЯ 1014
Епідеміологія
Клінічна картина
Діагностика
Лікування
ЗАКРИТІ ТРАВМИ СЕРЦЯ 1015
Етіологія
Патогенез
Патологічна анатомія
Класифікація
Діагностика
СТРУС СЕРЦЯ 1016
Визначення
Етіологія та патогенез
Клінічна картина
ЗАБИТТЯ СЕРЦЯ 1016
Визначення
Етіологія та патогенез
Патологічна анатомія
Класифікація
Клінічна картина
Діагностика
РОЗРИВ СЕРЦЯ 1017
Визначення
Епідеміологія
Етіологія та патогенез
Класифікація
Клінічна картина
Діагностика
«Травматичний» ІМ
Епідеміологія
Клінічна картина та діагностика
ЛІКУВАННЯ ЗАКРИТИХ ТРАВМ СЕРЦЯ 1019
Прогноз
УРАЖЕННЯ ЕЛЕКТРИЧНИМ СТРУМОМ 1019
Епідеміологія
Патогенез
Клінічна картина
Діагностика
Лікування
Прогноз
ЛІТЕРАТУРА 1020

Етіологія

До найпоширеніших причин травматичного ушкодження серця належать:

- проникаючі поранення;
- вогнепальні поранення;
- механічні впливи — забиття або здавлення грудної клітки, падіння з висоти, вплив ударної повітряної хвилі;
- ушкодження при впливі електричного струму;
- ятрогенні травми при виконанні ангіопластики, катетеризації порожнин серця, пункції порожнини перикарда, коронарографії, серцево-легеневої реанімації, введенні різних катетерів і встановленні електродів для кардіостимуляції;
- ушкодження при впливі іонізуючої радіації.

ПРОНИКАЮЧІ ПОРАНЕННЯ СЕРЦЯ

Епідеміологія

Ушкодження серця, магістральних судин і перикарда при проникаючих пораненнях грудної клітки виявляють в 10–15% випадків, що є причиною смерті в більшої частини загиблих від травми осіб.

Із проникаючих поранень серця в мирний час найбільш частими є колото-різані рани, в основному вони локалізуються на передній поверхні грудної клітки. При цьому можуть ушкоджуватися будь-які структури серця: ПШ (42%), ЛШ (33%), ліве передсердя (6%), праве передсердя (15%), міжпередсердна та міжшлуночкова перегородки, клапани серця, коронарні артерії та/або перикард.

Клінічна картина

Розмір ушкодження перикарда та кількість ушкоджених структур серця визначають клінічну картину і прогноз, множинні ушкодження зазвичай смертельні. Розташування рани в проекції серця є об'єктивною ознакою, яка дає можливість запідозрити проникаюче поранення серця.

Діагноз «проникаюче поранення серця» може бути встановлений на підставі ряду симптомів. Імовірними ознаками поранення серця можуть бути:

• рана грудної клітки в області серця, що кровоточить;
• тяжкий стан при невеликих розмірах рани грудної стінки;
• задишка;
• зниження АТ;
• почастішання і слабке наповнення пульсу;
• блідість шкірних покривів;
• тривожний або напівнепритомний стан;
• глухі тони серця, що не прослуховуються;
• збільшення границь серця;
• зниження рівня гемоглобіну та показника гематокриту.

Проникаючі поранення серця, як правило, призводять до тампонади серця або значної крововтрати. Якщо ушкодження перикарда незначне і кров'яний згусток закрив його, поранення серця протікає зі стертою клінічною симптоматикою, протягом тривалого часу хворий може не пред'являти скарг, і нічого, крім зовнішньої рани, не буде вказувати на ушкодження серця.

Якщо кровотеча з судин серця триває в перикардіальний простір (навіть 100 мл), то швидко наростає внутрішньоперикардіальний тиск і розвиваються явища тампонади серця.

Тільки в 10–40% пацієнтів з посттравматичною тампонадою серця відзначають типову тріаду симптомів (гіпотензія, набухання яремних вен, глухість тонів серця). Блідість шкіри, ціаноз, холодний піт, непритомний або сопорозний стан повинні насторожити лікаря. Пацієнти зі збереженою свідомістю скаржаться на слабкість, запаморочення, задишку, кашель. По мірі збільшення тампонади серця підсилюється задишка, знижується АТ, частішає і стає ниткоподібним пульс. Значна зовнішня кровотеча відсутня, кров зазвичай виливається в перикард, а потім у плевральну порожнину. Вже при наявності в порожнині перикарда 200 мл крові з'являються симптоми здавлення серця — підвищення венозного тиску. При значному гемоперикарді тони серця дуже глухі або не прослуховуються.

Діагностика

На ЕКГ ознакою тампонади може бути зниження вольтажу зубців. Зміни, що нагадують ІМ, виявляють при пораненні шлуночків: у наявності монофазний характер комплексу *QRST* з наступним зниженням інтервалу *S—T* до ізолінії та появою негативного зубця *T*. Тампонада серця і зміни на ЕКГ по типу ІМ є достовірними ознаками поранення серця.

ЕхоКГ-обстеження є методом вибору для пацієнтів з торакальною травмою. У гемодинамічно стабільних пацієнтів необхідно проводити трансторакальну ехоКГ для визначення перикардіального випоту, а також локалізації сторонніх предметів, діагностики структурних порушень (регургітації на клапанах, шунтів). Навіть невеликий випіт служить маркером пенетрації серця. У випадку гемотораксу чутливість і специфічність методу значно знижується. В обмеженої кількості пацієнтів можливе проведення трансезофагальної ехоКГ.

При рентгеноскопічному дослідженні тінь серця збільшена, талія згладжена, різко знижена пульсація контурів серцевої тіні, можливе виявлення гемотораксу.

Перикардіоцентез не показаний для діагностики у стабільних пацієнтів. При пункції перикарда виявляється наявність крові.

Лікування

При підозрі на наявне поранення серця і перикарда показання до оперативного втручання є абсолютними. У більшості пацієнтів, що вижили після операції, травма компенсується в такому ступені, що патологічні зміни серця не виявляються.

ЗАКРИТІ ТРАВМИ СЕРЦЯ

Етіологія

З непроникаючих травм будь-який безпосередній тупий вплив на грудну клітку, особливо на передню її стінку (удар ногою, кулаком, спортивним снарядом, копитом тварини, найчастіше — удар об кермо траспортного засобу), може викликати ушкодження будь-якої структури серця, призводячи до безлічі патофізіологічних змін. Автомобільні ремені і повітряні подушки безпеки також відіграють важливу роль у механізмі ушкодження. Вплив останніх асоціюється з розривом правого передсердя. Варто вказати, що ушкодження серця і магістральних судин можуть відбуватися і при травмах інших частин тіла, наприклад при раптовій компресії живота та нижніх кінцівок, що призводить до підвищення тиску в грудній клітці.

Патогенез

Патогенез ураження серця при тупих травмах грудної клітки дуже складний і остаточно не вивчений. Мають значення локалізація травми грудної клітки, напрямок і сила удару, гідродинамічний вплив крові, що циркулює в порожнинах серця, еластичність ребер, вік хворого. У патогенезі травматичного ушкодження серця можна виділити три основні механізми:

• раптове здавлення всіх відділів серця з підвищенням внутрішньосерцевого тиску;

• раптовий удар (пряма передача енергії удару на грудну клітку) у проекції серця або ушкодження серця відламками ребер;
• зміщення серця при забитті грудної клітки.

Патологічна анатомія

При патологоанатомічному дослідженні зазвичай виявляють перикардит, що може бути пов'язано з пізнім розвитком констрикції. Зміни в серці варіюють від невеликих ділянок з дрібними петехіями в субендокардіальних або субепікардіальних ділянках до великих трансмуральних крововиливів у міокард. Можливі надриви оболонок, стінок або клапанів, розтрощування стінок серця. При мікроскопічному дослідженні в ділянці крововиливу виявляють набряклі, фрагментовані або некротизовані м'язові волокна, оточені спочатку безліччю еритроцитів, надалі — скупченнями поліморфно-ядерних лейкоцитів. У вижившіх після травми згодом відбувається розвиток сполучної тканини з утворенням рубця.

Класифікація

Закриті ушкодження серця поділяють на кілька видів:
• струс серця (28%);
• забиття серця (35%);
• розрив серця (31%), у тому числі зовнішній (11%), внутрішній (17%), комбінований (3%);
• «травматичний» ІМ (до 6%).

У перебігу закритої травми серця виділяють кілька періодів:
• первинні травматичні порушення;
• травматичний міокардит;
• стабілізація процесу;
• кінцевий результат.

Діагностика

Діагностика травматичного ушкодження серця утруднена, особливо у випадку множинних або комбінованих ушкоджень, ускладнених шоковим станом. Істотним для діагностики є уточнення механізму травми грудної клітки. Відсутність видимих слідів травми грудної клітки не виключає можливості ушкодження серця. Легкі зміни функції серця при закритій травмі грудей частіше не діагностуються.

Патогномонічних ЕКГ-ознак, крім таких при «травматичному» ІМ, не виявлено. Найбільш типовими змінами є порушення ритму серцевої діяльності, внутрішньошлуночкової або AV-провідності аж до розвитку повної поперечної блокади, зміни зубця *T* (інверсія або двофазність або сплощення), зміщення сегмента *ST* вниз або вгору від ізолінії, підвищення амплітуди зубця *P* у правих грудних відведеннях.

Для підтвердження діагнозу «непроникаюче поранення серця» використовують рентгенологічний та ангіокардіографічний методи дослідження, зондування порожнин серця, трансторакальну й трансезофагальну ехоКГ, сцинтиграфію серця.

СТРУС СЕРЦЯ

Визначення

Струс серця — синдром функціональних серцево-судинних порушень, що гостро виникають після різкого удару по грудній клітці прямо над ділянкою серця.

Етіологія та патогенез

При струсі серця (часто при грі в бейсбол, ручний м'яч, футбол) відбувається спазм вінцевих артерій з наступною ішемією міокарда. Слід зазначити, що при струсі серця в більшості випадків відсутні гістологічні ознаки ушкодження.

Клінічна картина

Симптоми розвиваються негайно після травми або через короткий час і швидко зникають. Біль в області серця виникає вкрай рідко у вигляді короткочасних нападів.

При фізикальному обстеженні будь-яких значимих змін не відзначають.

Характерне порушення ритму серцевої діяльності: екстрасистолічна аритмія, фібриляція або тріпотіння передсердь, брадикардія, а також різні порушення передсердно-шлуночкової провідності, аж до повної поперечної блокади серця. Порушення периферичного кровообігу проявляється підвищенням венозного та зниженням АТ.

Ознаки порушень функції серця в більшості випадків зникають протягом декількох годин.

ЗАБИТТЯ СЕРЦЯ

Визначення

Забиття серця — найбільш частий вид травми серця, виникає при раптовому ударі в грудну клітку над ділянкою серця або в ліву половину грудей і рідше при травмі правої половини грудної клітки.

Етіологія та патогенез

Механічний вплив на грудну клітку викликає крововилив у міокард, під епікард або під ендокард. Величина крововиливу в міокард іноді залежить від ступеня наповнення камер серця кров'ю в момент травми. Гідравлічна дія в систолу викликає більш тяжке ушкодження серця, чим у діастолу. Можливі розриви та роздроблення м'язових волокон, кровотечі з ушкоджених судинних гілок. Забиття серця

може виникнути і без ушкодження кісткового кістяка грудної клітки. У результаті крововиливу в міокард може відбутися здавлення коронарних судин та розвиток ІМ. Останній може виникнути і у випадку утворення тромбу на ушкодженій інтимі коронарної артерії.

Патологічна анатомія

При гістологічному дослідженні виявляється ділянка міокарда із субепікардіальним та інтраміокардіальним крововиливом, розривом міокардіальних волокон, клітинною інфільтрацією й інтерстиціальним набряком. Найчастіше втягується передня стінка ПШ, трохи рідше — міжшлуночкова перегородка і передньоверхівкова ділянка ЛШ. Може бути також ушкоджена провідна система серця, що проявляється блокадою правої ніжки пучка Гіса.

Класифікація

Серед забитих місць серця можна виділити кілька варіантів:

- з ушкодженням клапанів;
- з ушкодженням міокарда та провідних шляхів;
- з ушкодженням коронарних судин;
- комбіновані ушкодження.

Клінічна картина

Часто забиття серця залишається нерозпізнаним, оскільки може протікати безсимптомно або маскуватися ушкодженням грудної клітки чи інших органів. Забиття серця не завжди викликає розвиток негайних функціональних розладів і тому не завжди при травмі грудної клітки звертають увагу на стан серця і пропускають випадки його ушкодження.

При забитті серця клінічні симптоми наростають поступово, а зворотний їхній розвиток відбувається повільно.

Найчастішою скаргою є біль у прекардіальній області, що може виникнути відразу ж або через кілька годин після травми і бути зумовлений як забитим місцем грудної клітки, так і переломом ребер, ушкодженням плеври або серця. Найчастіше біль локалізується в місці забитого місця, іноді за грудиною, може іррадіювати у спину, обидві руки, щелепу, імітуючи стенокардію, або з'являтися тільки при фізичному навантаженні через кілька годин або днів після травми. Прийом нітрогліцерину мало впливає на інтенсивність болю. Можуть бути також скарги на відчуття серцебиття, перебоїв у роботі серця, задишку або загальну слабкість.

При огляді грудної клітки виявляють зовнішні ознаки закритої травми. Варто пам'ятати, що відсутність очевидних ознак ушкодження після травми в жодному разі не є підставою для виключення закритої травми серця.

При аускультації серця нерідко відзначається збільшення ЧСС, глухість тонів, іноді шум тертя перикарда, маятникоподібний ритм або ритм галопу. Можлива артеріальна гіпотензія.

Часто відзначають порушення ритму серця. Точний механізм виникнення аритмій невідомий.

Діагностика

На ЕКГ часто виявляють неспецифічні зміни сегмента *ST* або класичні ознаки перикардиту. Відзначаються різні аритмії, в тому числі синусова тахікардія, рідше брадикардія, шлуночкова екстрасистолічна аритмія, фібриляція та тріпотіння передсердь. Можуть виникати минущі порушення внутрішньошлуночкової провідності, блокади ніжок пучка Гіса або їхніх гілок, різні порушення AV-провідності, включаючи минущу повну AV-блокаду серця.

При ехоКГ-обстеженні може визначатися перикардіальний випіт, зниження скорочувальної здатності міокарда та серцевого викиду. Частіше знижується ФВ ПШ, імовірно, через переднє розташування та гостре порушення умов наповнення ПШ. Можуть визначатися внутрішньостіночні гематоми у шлуночках, а також тромби в камерах серця.

Іноді у пацієнтів з помірним ушкодженням виявляють регіонарні порушення кінезу стінок ЛШ або ПШ, при цьому біохімічні маркери некрозу міокарда негативні.

Діагностичне значення для визначення наявності некрозу може мати підвищення активності МВ-фракції КФК. Підвищену активність серцевих ензимів, зокрема підвищення рівня МВ-фракції КФК, зазвичай важко інтерпретувати на фоні інших ушкоджень. Підвищені значення тропоніну T і I мають більшу специфічність, однак інтерпретація цих показників вимагає обережності через їхню недостатню чутливість і прогностичну значимість у хворих із травмами серця.

РОЗРИВ СЕРЦЯ

Визначення

Розрив серця — порушення цілісності стінки серця або його перегородок (міжшлуночкової або міжпередсердної).

Епідеміологія

Розриви правих камер відбуваються частіше порівняно з лівими камерами серця, передсердя ушкоджуються частіше, ніж шлуночки. Розрив міжпередсердної перегородки розвивається рідко.

Етіологія та патогенез

Розрив серця при травмі може відбуватися двома шляхами:

- гострий розрив у результаті компресії серця внаслідок прямого впливу;
- забите місце та крововилив, що призводять до некрозу, розм'якшення і розриву через кілька днів після травми.

Класифікація

Розрізняють два види розривів серця: зовнішній, при якому утворюється сполучення з сусідніми органами або порожнинами тіла (середостіння, плевральна порожнина та порожнина перикарда), і внутрішній, при якому виникають патологічні сполучення між окремими порожнинами серця (розриви клапанів або перегородок).

Клінічна картина

При зовнішніх розривах, як правило, смерть наступає негайно. У вижившіх протягом перших хвилин, клінічна картина зовнішнього розриву серця складається з ознак гемотампонади серця і симптомів кровотечі з ушкодженням або без ушкодження коронарних судин та провідних шляхів серця.

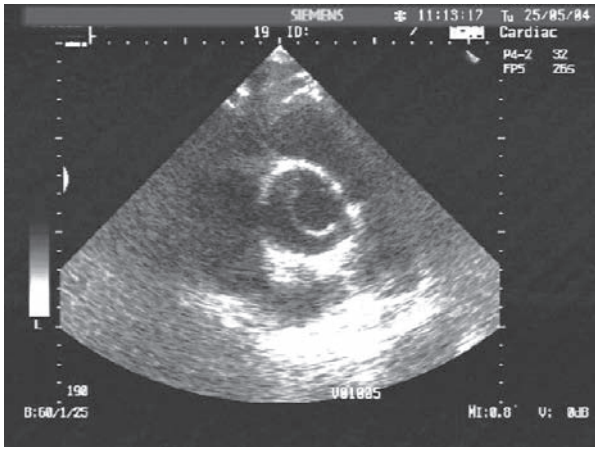
При огляді відзначають блідість шкірних покривів, виражену задишку, ниткоподібний частий пульс, колапс. Границі серця розширені. При аускультації серця вислухати його тони вдається важко. Нерідко розвиваються різні порушення серцевого ритму та провідності.

Діагностика

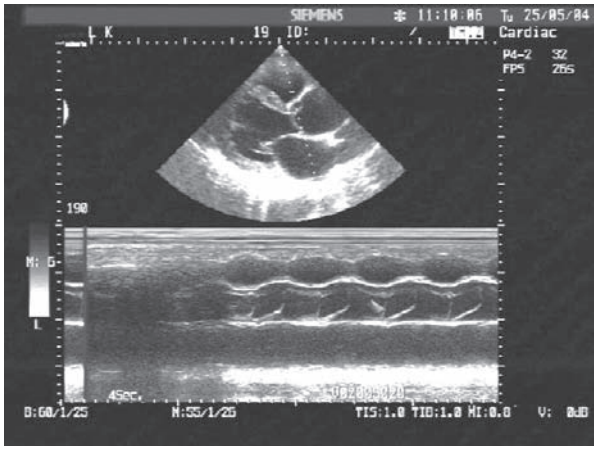
Закриті розриви серця важко діагностуються. Можуть виявлятися ознаки ушкодження клапанів. Оскільки клапани лівих відділів серця функціонують під більш високим тиском, ризик ушкодження аортального й мітрального клапанів значно більше, ніж тристулкового та клапана ЛА (рис. 15.1*а, б*).

Розрив міжшлуночкової перегородки повинен бути запідозрений у хворих у випадку розвитку тяжкої застійної СН безпосередньо або протягом декількох днів після травми, разом з появою голосистолічного шуму уздовж лівого краю грудини. Серце особливо вразливе для розриву міжшлуночкової перегородки, коли травма виникає раптово, як у пізню діастолу, так і під час ізоволюметричного скорочення, коли порожнини шлуночків наповнені.

При розриві міжшлуночкової перегородки відзначаються артеріальна гіпотензия, тахікардія, виражена задишка, ціаноз, збільшення печінки. Над усією ділянкою серця вислуховується грубий систолічний шум.



а



б

Рис. 15.1. *Відрив фіброзного кільця аортального клапана з некоронарною стулкою в результаті закритої травми грудної клітки: а) В-режим, парастернальна позиція, коротка вісь на рівні стулок аортального клапана; б) М-режим на рівні аортального клапана*

«Травматичний» ІМ

Епідеміологія

Розвивається, як правило, в осіб літнього віку з атеросклеротичним кардіосклерозом, АГ.

Клінічна картина та діагностика

Істотно не відрізняються від ІМ коронарного генезу. Основним клінічним критерієм «травматичного» ІМ є розвиток ангінозного або рідше астматичного статусу відразу після травми або в найближчі години після неї.

На ЕКГ виявляються характерні ознаки гострого ІМ, зміщення сегмента *ST* вниз або вгору від ізолінії, зміни зубця *T*.

ІМ, як правило, локалізується в передній або передньобоковій стінці ЛШ, рідше в області задньої стінки, великовогнещевий. Часто виника-

ють порушення ритму серця: екстрасистолічна аритмія, переважно шлуночкова, фібриляція передсердь, пароксизмальна тахікардія. Типовими змінами також є порушення внутрішньошлуночкової або AV-провідності аж до розвитку повної поперечної блокади.

Перебіг ІМ у більшості випадків тяжкий, нерідко розвивається гостра лівошлуночкова недостатність.

ЛІКУВАННЯ ЗАКРИТИХ ТРАВМ СЕРЦЯ

Хворі з закритою травмою серця підлягають обов'язковій госпіталізації в спеціалізоване відділення. Лікування травматичного ураження серця включає:

- купірування больового синдрому — ефективною є нейролептаналгезія, застосування наркотичних анальгетиків;
- застосування антиаритмічних засобів при появі частих або групових передсердних або шлуночкових екстрасистол для попередження розвитку фібриляції шлуночків, фібриляції передсердь, пароксизмальної тахікардії — верапаміла, пропафенону, аміодарону, блокаторів β-адренорецепторів, можливе застосування етмозину, етацизину. При розвитку AV-блокади II ступеня показане внутрішньовенне введення атропіну, ізопреналіну, при розвитку повної поперечної блокади доцільна електрокардіостимуляція;
- нормалізацію гемодинамічних показників і відновлення скорочувальної здатності міокарда — у випадках розвитку гострої лівошлуночкової недостатності показане застосування допаміну, левосимендану, сечогінних засобів. Слід дотримуватися обережності при застосуванні серцевих глікозидів у гострий період травми, при якому спостерігається гіпокаліємія (особливо при множинній травмі) — серцеві глікозиди можуть не тільки викликати шлуночкові екстрасистоли, але й сприяти виникненню фібриляції шлуночків;
- поліпшення обмінних процесів у міокарді, які в тій чи інший мірі порушуються при будь-якому вигляді закритої травми серця, — терапія повинна включати метаболічні препарати, в тому числі анаболічні гормони.

Немає єдиної думки щодо відновлення об'єму рідини в гіпотензивних хворих, роль колоїдних, кристалоїдних, гіпертонічних розчинів, компонентів крові та кровозамінників дискутується.

У хворих з тяжкою дисфункцією шлуночка без розриву міокарда або перикардіального випоту катетеризація ПШ корисна для введення розчинів та інотропних препаратів. Ефективна балонна контрапульсація.

Застосування антикоагулянтів у хворих із закритою травмою серця протипоказано.

У гемодинамічно стабільних пацієнтів при відсутності змін при первинному огляді, на ЕКГ і рентгенограмі повторний огляд може бути проведений через 12 год і хворого виписують. Якщо на ЕКГ виявлені неспецифічні зміни, рекомендоване 24-годинне спостереження з аналізом рівня ферментів у динаміці. При відсутності гіперферментемії пацієнт може бути виписаний без подальшого спостереження.

Прогноз

При своєчасному розпізнаванні та активному лікуванні прогноз сприятливий. Захворювання може закінчитися повним видужанням та відновленням працездатності або неповним видужанням, якщо зберігаються біль у серці, порушення ритму, розвивається застійна СН.

Рідко виникають пізні ускладнення: аритмія, аневризми, СН, регургітація на клапанах, шунти. Летальний результат при закритій травмі серця наступає в 42–89% випадків та зумовлений фібриляцією шлуночків, СН і розривом серця.

УРАЖЕННЯ ЕЛЕКТРИЧНИМ СТРУМОМ

Епідеміологія

Впливу постійним електричним струмом (удару блискавки) частіше піддаються чоловіки, ніж жінки (4:1). При цьому якщо блискавка проходить через телефонну систему, частіше уражаються жінки. Смертність від удару блискавки становить 20–30%.

У США випадкове ураження змінним електричним струмом призводить до 1000 летальних випадків щорічно. Із трьох серйозних уражень змінним електричним струмом один закінчується летальним кінцем.

Патогенез

Змінний струм змінює полярність клітин і деполяризує їх, що викликає вивільнення ацетилхоліну в нейром'язових синапсах і потім тетанічний м'язовий спазм. Це призводить до більш тривалого контакту із джерелом, оскільки згинаючі м'язи руки сильніші порівняно з розгинаючими. Змінний електричний струм також викликає тетанічний спазм кровоносних судин, призводячи до ішемії дистальних відділів. У серці струм викликає пряме ушкодження тканин з розвитком некрозу. Часто виникають порушення провідності, оскільки провідна система чутлива до змінного струму. Низька частота електричного струму (50 Гц у Європі та 60 Гц у США) викликає фібриляцію шлуночків серця. Більш висока частота

електричного струму, що використовується в діатермії, відносно безпечна і викликає тільки локальні ушкодження тканин.

Постійний електричний струм (при ударі блискавки) викликає фібриляцію шлуночків або деполяризацію ЛШ, призводячи до асистолії. Іноді автоматизм серця самостійно відновлюється після асистолії, однак збереження супутнього апное може викликати гіпоксичну зупинку серця. Шлях проходження електричного струму через тіло має важливе значення для визначення тяжкості ушкодження. Трансторакальний шлях (рука–рука) часто буває смертельним внаслідок зупинки дихання та серцевої діяльності; вертикальний шлях менш небезпечний.

Клінічна картина

Наслідком ураження електричним струмом можуть бути фібриляція та асистолія шлуночків, порушення провідності, транзиторна ішемія і ушкодження міокарда. Зупинка серця відбувається внаслідок первинної фібриляції шлуночків або вторинно внаслідок зупинки діяльності дихального центра або м'язового паралічу. Виникає дисфункція синоатріального або AV-вузла. ІМ може виникати внаслідок спазму коронарних артерій, оскільки ангіографія часто не виявляє змін.

Діагностика

На ЕКГ виявляються типові підйоми сегмента *ST* з наступною появою патологічного зубця *Q*. Відзначено подовження інтервалу *Q–T* внаслідок як прямої дії електричного струму на міокард, так і непрямого ефекту ушкодження ЦНС.

Можуть бути підвищений рівень ферментів в крові та визначатися порушення руху стінки шлуночка при ехоКГ-обстеженні.

Дослідження активності ферментів у динаміці та ехоКГ можуть допомогти в оцінці тяжкості ушкодження міокарда. Описано ушкодження клапанів серця.

Лікування

Після зупинки життєдіяльності внаслідок ураження електричним струмом хворі підлягають реанімації. Після реанімації необхідно моніторувати ЕКГ і рівень АТ, оскільки можливі значна тахікардія, аритмії і АГ внаслідок надлишку катехоламінів. У цих випадках може виникнути необхідність у застосуванні блокаторів β-адренорецепторів. Лікування ускладнень після ІМ здійснюється як при ІМ внаслідок ішемії.

Прогноз

Порушення ЕКГ зникають протягом декількох тижнів, функція ЛШ відновлюється у більшості пацієнтів.

Після ураження електричним струмом, якщо стан пацієнта стабільний і патологічні зміни на ЕКГ відсутні, моніторинг не обов'язковий. Якщо виявляються зміни ЕКГ (у 30% хворих), показане ехоКГ-обстеження для оцінки функції ЛШ і серійне визначення активності КФК.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г. (2001) Некоронарогенные болезни сердца. Практ. руководство, Морион, Киев, 480 с.
2. Коваленко В.Н. (ред.) (2008) Руководство по кардиологии. Морион, Киев, 1424 с.
3. Руденко Л.В. (2007) Актуальні аспекти ведення пацієнтів із забоєм серця. Внутр. Медицина., 4: 76–81.
4. Шиллер Н., Осипов М.А. (2005) Клиническая эхокардиография. 2-е изд. Практика, Москва, 344 с.
5. Alkadhi H., Wildermuth S., Desbiolles L. et al. (2004) Vascular emergencies of the thorax after blunt and iatrogenic trauma: multi-detector row CT and three-dimensional imaging. Radiographics, 24: 1239–1255.
6. Bailey P.L., Peragallo R., Karwande S.V. et al. (2000) Mitral and tricuspid valve rupture after moderate blunt chest trauma. Ann. Thorac. Surg., 69: 616–618.
7. Bernardis V., Kette F., Blarasin L. et al. (2004) Isolated myocardial confusion in blunt chest trauma . Sur. J. Emerg. Med., II: 287–290.
8. Carleton S.C. (1995) Cardiac problems associated with electrical injury. Cardiol. Clin., 13: 263–266.
9. Edouard A.R., Felten M.L., Hebert J.L. et al. (2004) Incidence and significance of cardiac troponin I release in severe trauma patients. Anesthesiology, 101: 1262–1268.
10. Fowler R., Pepe P.E. (2002) Prehospital care of the patient with major trauma. Emerg. Med. Clin. North. Amyк., 20: 953–974.
11. Gao J.M., Gao Y.H., Wei G.B. et al. (2004) Penetrating cardiac wounds: principles for surgical management. World J. Surg., 28: 1025–1029.
12. Gaya A.M., Ashford R.F. (2005) Cardiac complications of radiation therapy. Clin. Oncol. (R. Coll Radiol.), 17: 153–159.
13. Galderisi M., Montillo S. (2007) Echocardiography in clinical practice. One Way S.r.l., 120 p.
14. Hopson L.R., Hirsh E., Delgado J. et al. (2003) Guidelines for withholding or termination of resuscitation in prehospital traumatic cardiopulmonary arrest. J. Amer. Coll. Surg., 196: 475–481.
15. Janson J.T., Harris D.G., Pretorius J. et al. (2003) Pericardial rupture and cardiac herniation after blunt chest trauma. Ann. Thorac. Surg., 75: 581–582.
16. Kaye P., O'Sullivan I. (2002) Myocardial contusion: emergency investigation and diagnosis. Emerg. Med. J., 19: 8–10.
17. LeBlang S.D., Dolich M.O. (2000) Imaging of penetrating thoracic trauma. J. Thorac. Imaging., 15: 128–135.
18. Link M.S., Maron B.J., Wang P.J. et al. (2003) Upper and lower limits of vulnerability to sudden arrhythmic death with chest-wall impact (commotio cordis). J. Amer. Coll. Cardiol., 41: 99–104.
19. Mandavia D.P., Hoffner R.J., Mahaney K. et al. (2001) Bedside echocardiography by emergency physicians. Ann. Emerg. Med., 38: 377–382.
20. Maron B.J., Estes N.A., Link M.S. (2005) Task Force 11: commotio cordis. J. Amer. Coll. Cardiol., 45: 1371–1373.
21. Maron B.J., Gohman T.E., Kyle S.B. et al. (2002) Clinical profile and spectrum of commotio cordis. JAMA, 287: 1142–1146.
22. McGill M.P., Kamp T.J., Rahko P.S. (1999) High-voltage injury resulting in permanent right heart dysfunction. Chest., 115: 586–587.
23. Mori F., Zuppiroli A., Ognibene A. et al. (2001) Cardiac contusion in blunt chest trauma: a combined study of transesophageal chocardiography and cardiac troponin I determination. Ital. Heart J., 2: 222–227.
24. Peter J., Kirchner A., Kuhlisch E. et al. (2006) The relevance of the detection of troponin to the forensic diagnosis of cardiac contusion. Forensic. Sci. Int., 160: 127–133.
25. Petkov M.P., Napolitano C.A., Tobler H.G. et al. (2005) A rupture of both atrioventricular valves after blunt chest trauma: the usefulness of transesophageal echocardiography for a life-saving diagnosis. Anesth Analg., 100: 1256–1258.
26. Prosnitz R.G., Chen Y.H., Marks L.B. (2005) Cardiac toxicity following thoracic radiation. Semin. Oncol., 32: 71–80.
27. Salim A., Velmahos G.C., Jindal A. et al. (2001) Clinically significant blunt cardiac trauma: role of serum troponin levels combined with electrocardiographic findings. J. Trauma, 50: 237–243.
28. Southam S., Jutila C., Ketai L. (2006) Contrast-enhanced cardiac MRI in blunt chest trauma: differentiating cardiac contusion from acute peri-traumatic myocardial infarction. J. Thorac. Imaging., 21: 176–178.
29. Sybrandy K.C., Cramer M.J., Burgersdijk C. (2003) Diagnosing cardiac contusion: old wisdom and new insights. Heart, 89: 485–489.
30. Topol E.J. (Ed.) (2007) Textbook of cardiovascular medicine. 3th ed. Lippincott Williams&Wilkins, 1628 p.
31. Tyburski J.G., Astra L., Wilson R.F. et al. (2000) Factors affecting prognosis with penetrating wounds of the hear. J. Trauma, 48: 587–590.

СЕКЦІЯ 13

ПОРУШЕННЯ РИТМУ СЕРЦЯ

О.С. Сичов

Глава 1. ДІАГНОСТИКА І ЛІКУВАННЯ ЕКСТРАСИСТОЛІЇ ТА ПАРАСИСТОЛІЇ..... 1022
Глава 2. ПОРУШЕННЯ РЕПОЛЯРИЗАЦІЇ ШЛУНОЧКІВ СЕРЦЯ: МЕХАНІЗМИ ВИНИКНЕННЯ, МЕТОДИ ВИЯВЛЕННЯ ТА КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ 1040
Глава 3. ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ СИНКОПАЛЬНИХ СТАНІВ 1057
Глава 4. ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ..... 1073
Глава 5. ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНИХ ТАХІКАРДІЙ 1099
Глава 6. ШЛУНОЧКОВІ ПОРУШЕННЯ РИТМУ СЕРЦЯ ТА РАПТОВА СЕРЦЕВА СМЕРТЬ 1126
Глава 7. РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПРОВЕДЕННЯ КАТЕТЕРНИХ АБЛЯЦІЙ ПРИ АРИТМІЯХ СЕРЦЯ 1168
Глава 8. ЕЛЕКТРОКАРДІОСТИМУЛЯТОРИ ТА КАРДІОВЕРТЕРИ-ДЕФІБРИЛЯТОРИ ПРИ ПОРУШЕННЯХ РИТМУ І ПРОВІДНОСТІ СЕРЦЯ..... 1172
ДОДАТОК. АНТИАРИТМІЧНІ ПРЕПАРАТИ ТА НОРМАЛЬНІ ЗНАЧЕННЯ ІНТЕРВАЛУ *Q–T* ... 1194

ГЛАВА 1 ■ ДІАГНОСТИКА І ЛІКУВАННЯ ЕКСТРАСИСТОЛІЇ ТА ПАРАСИСТОЛІЇ

О.С. Сичов, О.Й. Жарінов

ЕТІОЛОГІЯ 1022
ПАТОГЕНЕЗ 1023
ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ 1023
Інструментальні методи — ЕКГ-діагностика екстрасистолії
Інструментальні методи — ЕКГ-діагностика парасистолії
Інші методи інструментальної діагностики
КЛІНІЧНЕ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ 1032
ЕКСТРАСИСТОЛІЇ ТА ПАРАСИСТОЛІЇ 1032
КЛАСИФІКАЦІЇ ШЛУНОЧКОВОЇ ЕКСТРАСИСТОЛІЇ 1033
КЛАСИФІКАЦІЇ АНТИАРИТМІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ 1034
ПРИНЦИПИ ВЕДЕННЯ ХВОРИХ З ЕКСТРАСИСТОЛІЄЮ 1035
ЛІКУВАННЯ ЕКСТРАСИСТОЛІЇ В ОКРЕМИХ КЛІНІЧНИХ СИТУАЦІЯХ .. 1037
ВИСНОВКИ 1038
ЛІТЕРАТУРА 1038

Екстрасистолія — найпоширеніше порушення серцевого ритму, що може значно впливати на якість життя хворих, бути маркером структурно-функціональних змін міокарда та свідчити про ймовірність виникнення небезпечних для життя аритмій серця. Удосконалення стратегії ведення хворих з екстрасистолічною аритмією, насамперед, пов'язане з розвитком концепції стратифікації ризику, тобто розподілу пацієнтів на групи залежно від ступеня ризику смерті з усіх причин і, зокрема, раптової серцевої смерті. Крім того, активно впроваджуються сучасні інструментальні методи діагностики аритмій серця, перш за все — амбулаторне моніторування ЕКГ. У клінічній практиці існує очевидна потреба у створенні погоджених рекомендацій щодо ведення хворих з екстрасистолією, узагальненні діагностичних і терапевтичних підходів. У цих рекомендаціях розглядають принципи ЕКГ-діагностики екстрасистолії та парасистолії, основні методи обстеження хворих, а також шляхи вибору тактики лікування. Публікація підготовлена на основі сучасних настанов з ЕКГ-діагностики, сучасних погоджених рекомендацій діагностики та лікування аритмій серця і стратифікації ризику.

ЕТІОЛОГІЯ

Появу екстрасистолії можуть викликати будь-які структурні захворювання серця. Особливо часто її виявляють у хворих із гострим ІМ і хронічною ІХС. Втім, екстрасистолія може виникати також при інших ураженнях міокарда, в тому числі субклінічних. У багатьох хворих з екстрасистолією за допомогою доступних інструментальних методів дослідження не знаходять будь-яких ознак ураження серця.

Найчастішими причинами і факторами, асоційованими з екстрасистолією є:

1. Хвороби міокарда, ендокарда і коронарних артерій серця: ІХС, міокардити, міокардіофіброз, кардіоміопатії, вади серця. АГ або гіпотензія, СН, а також порушення коронарного кровообігу також спричиняють появу екстрасистолії.

2. Електролітний дисбаланс (гіпокаліємія, гіперкаліємія, гіпомагніємія, гіпокальціємія), порушення кислотно-лужного балансу.

3. Гіпоксія: захворювання легень, легенева гіповентиляція (наприклад під час проведення операції).

4. Травматичні впливи: травма грудної клітки, операція на серці, катетеризація порожнин серця, травми головного й спинного мозку.

5. Порушення вегетативної регуляції: НЦД, неврози, діенцефаліт, симпатичний гангліоніт і трунцит, психоемоційне напруження.

6. Патологічні рефлекси, зумовлені захворюваннями органів травлення (пептична виразка, жовчнокам'яна хвороба, панкреатит, діафрагмальна грижа, коліт та ентероколіт, особливо якщо вони супроводжуються метеоризмом, закрепом або порушенням електролітного балансу); дистрофічні зміни у шийному і грудному відділах хребта (остеохондроз, спондилоартроз); хвороби бронхів та легень, особливо які супрово-

джуються виснажливим кашлем; аденома передміхурової залози.

7. Діагностичні процедури: ендоскопія (бронхоскопія, гастроскопія, лапароскопія, цистоскопія, кольпоскопія, ректоскопія), пункція, масаж каротидного синуса, натискання на очні яблука, затримка дихання на глибокому вдиху.

8. Алергія: харчова, медикаментозна, мікробна, професійна, побутова.

9. Фармакодинамічна і токсична дія лікарських засобів, таких як серцеві глікозиди, хінідин, прокаїнамід, засоби для наркозу (особливо циклопропан, фторотан, ефір), морфін, глюкокортикоїди, препарати калію, кальцію, трициклічні антидепресанти (амітриптилін), похідні фенотіазину, дифрил, фенілбутазон, саліцилати, гідразид ізонікотинової кислоти, атропін, ефедрин, епінефрин, едепіран, орципреналін.

ПАТОГЕНЕЗ

Електрофізіологічні механізми. Основні електрофізіологічні механізми екстрасистолії — re-entry (зворотний вхід збудження) і постдеполяризація. В основі виникнення екстрасистол можуть лежати також механізми асинхронного відновлення збудливості міокарда і патологічного автоматизму.

Умови формування механізму re-entry:

а) наявність стійкої замкнутої петлі, довжина якої залежить від периметра незбудливої анатомічної перешкоди, навколо якої рухається імпульс;

б) односпрямована блокада проведення в одному із сегментів петлі re-entry;

в) ретроградне повернення збудження по раніше заблокованому сегменту до точки вихідної деполяризації, що до цього часу вийшла зі стану рефрактерності.

Рання постдеполяризація виникає при зупинці чи уповільненні реполяризації ПД, що починається при потенціалі спокою 75–90 мВ. Існує два підвиди ранньої постдеполяризації. При першому вона формується при затримці реполяризації у фазі 2-го ПД, тобто на рівні мембранних потенціалів від –3 мВ до –30 мВ; при другому підвиді реполяризація затримується у фазі 3-го ПД, тобто на рівні мембранних потенціалів від –50 до –70 мВ. ПД може змінюватися під впливом таких факторів, як гіперкатехоламінемія, гіпокаліємія, ацидоз, гіпокальціємія, ішемія, дія аконітину, метаболіту прокаїнаміду, соталолу тощо. Під впливом цих факторів посилюється деполяризуючий потік іонів, що входять у клітину (так званий потік Na^+-вікна) у фазі плато з подовженням ПД та одночасним гальмуванням реполяризації у фазі 3. Встановлено також зв'язок ранньої постдеполяризації з електрогенним кальцій-іонообмінним механізмом і, можливо, зі збільшенням входу іонів кальцію, що підтверджується можливістю пригнічення верапамілом коливань потенціалу у фазах 2 і 3 ПД.

Пізня постдеполяризація — електричні осциляції в фазі 4 ПД, яким зазвичай передує гіперполяризація клітинної мембрани. Якщо амплітуда цих осциляцій збільшується і досягає порогу збудження, виникає наведений імпульс — новий передчасний ПД. Збільшення амплітуди затриманої постдеполяризації виникає при підвищенні концентрації іонів кальцію у клітинах. Затримана постдеполяризація стимулюється прискоренням серцевого ритму. Такий феномен можна виявити при синусовій тахікардії у пацієнтів з ІХС, ГЛШ, кардіоміопатією.

ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ

Обстеження хворих з екстрасистолічною аритмією повинно включати методи, що забезпечують діагностику порушень серцевого ритму, визначення клінічного і прогностичного значення аритмії, вибір лікування та оцінку його ефективності.

Анамнез. При опитуванні хворого з'ясовують таку інформацію:

1. Суб'єктивні прояви аритмії (серцебиття, перебої в роботі серця, поштовхи або «завмирання» серця, дискомфорт у грудях, відчуття нестачі повітря, задишка, запаморочення, синкопальні стани), тривалість існування порушень ритму.

2. Наявність факторів, що провокують аритмію (фізичне навантаження, психоемоційний стрес, певний час доби, положення тіла, прийом їжі, алкоголь, тютюнопаління).

3. Перенесені за останній час захворювання.

4. Фонова кардіальна патологія.

5. Попередній прийом антиаритмічних препаратів (яких саме, їх разові й добові дози, тривалість прийому, ефективність, побічні явища).

Клінічне обстеження. Виявлення аритмій при аускультації серця чи при пальпації периферичних артерій. Наявність клінічних ознак СН.

Лабораторні методи дослідження. Визначення вмісту калію, натрію, креатиніну в сироватці крові, активності тиреотропного гормону.

ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ МЕТОДИ — ЕКГ-ДІАГНОСТИКА ЕКСТРАСИСТОЛІЇ

Екстрасистоли — передчасні комплекси, що зазвичай мають фіксований інтервал зчеплення

з попереднім імпульсом базисного ритму. За локалізацією розрізняють суправентрикулярні (синусові, передсердні, з AV-з'єднання) і шлуночкові екстрасистоли.

Синусові екстрасистоли та екстрасистоли з AV-з'єднання виявляють рідко, відповідно у 0,2 і 2% випадків. Значно частіше, за даними М.С. Кушаковского (1992), реєструють передсердні (25%) і шлуночкові (62,6%) екстрасистоли. Синусові екстрасистоли характеризуються незмінною формою зубця *P* та відсутністю компенсаторної паузи. Точно діагностувати синусову екстрасистолію можна лише за допомогою інвазивного ЕКГ-обстеження.

Передсердні екстрасистоли ідентифікують за двома основними ознаками: передчасним (щодо основного ритму), зміненим за формою і/чи полярністю зубцем *P*, а також дещо збільшеною порівняно зі звичайним серцевим циклом постекстрасистолічною паузою. Частіше відзначають нижньопередсердні екстрасистоли з негативним зубцем *P* перед комплексом *QRS* у відведеннях II, III, aVF (рис. 1.1). При лівонижньопередсердних екстрасистолах негативний зубець *P* реєструють також у відведеннях I, aVL, V_5–V_6, а у відведенні V_1 іноді екстрасистолічний зубець *P* має двогорбу форму («щит і меч» або «купол і шпиль»). Інтервал *P*–*Q* передсердних екстрасистол може бути вкорочений — до 0,09 с, нормальної тривалості чи подовжений (>0,20 с), що залежить від місця виникнення та умов AV-проведення ектопічного імпульсу.

Комплекс *QRS* передсердної екстрасистоли іноді має аберантну (змінену) форму внаслідок функціональної внутрішньошлуночкової блокади, що виникає при проведенні передчасного імпульсу (рис. 1.1–1.2). Такі екстрасистоли необхідно диференціювати із шлуночковими екстрасистолами, особливо якщо ектопічний зубець *P* нашаровується на зубець *T* попереднього комплексу, який при цьому дещо деформується. Аберантні комплекси *QRS* суправентрикулярних екстрасистол найчастіше мають вигляд неповної чи повної блокади правої ніжки пучка Гіса і трифазну форму у відведеннях V_1 (*rSr'* або *rSR'*) і V_6 (*QRS*). Іноді вони можуть мати форму інших порушень внутрішньошлуночкової провідності (див. рис. 1.1). Імовірність виникнення аберантного шлуночкового комплексу підвищується при ранніх передсердних екстрасистолах (при інтервалі зчеплення <44% попереднього *P*–*P*) і екстрасистолах, що виникають при низькій частоті базисного ритму або коли передектопічному інтервалу передує подовжений *R*–*R* (феномен Ашмана) (див. рис. 1.1).

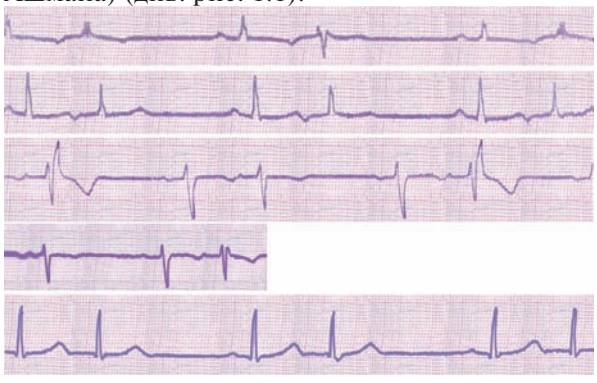


Рис. 1.1. *Часта поодинока, нижньопередсердна екстрасистолія з періодами бігемінії та аберантним проведенням за типом блокади передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса. Феномен Ашмана: аберантні комплекси реєструють лише після більш тривалих серцевих циклів*

Рис. 1.2. *Передсердні екстрасистоли з аберантним проведенням (2-й, 6-й комплекси) і шлуночкова екстрасистола (4-й комплекс). Зменшення інтервалу зчеплення екстрасистоли асоціюється з вищим ступенем аберації*

Блокована передсердна екстрасистола (передчасне збудження передсердь без подальшого збудження шлуночків) виникає внаслідок блокади ектопічного імпульсу в AV-з'єднанні, що перебуває у стані абсолютної рефрактерності. Глибоке проникнення екстрасистолічного імпульсу в ділянку AV-з'єднання може призводити до подовження інтервалу *P*–*Q* у наступних комплексах, появи періодики Венкебаха і навіть виникнення короткочасної субтотальної чи повної AV-блокади (рис. 1.3). Блокована передсердна екстрасистолія може імітувати синоатріальну блокаду чи синусову брадикардію (блокована передсердна бігемінія) у тих випадках, коли екстрасистолічний зубець *P* нашаровується на зубець *T* попереднього комплексу.

Екстрасистоли з AV-з'єднання поділяють на такі ЕКГ-варіанти:

а) з одночасним збудженням передсердь і шлуночків;

б) з попереднім збудженням шлуночків;

в) з вентрикуло-атріальною блокадою I ступеня;

г) приховані екстрасистоли.

Рис. 1.3. *Блокована передсердна екстрасистола (6-й зубець P)*

При екстрасистолії з AV-з'єднання імпульс одночасно поширюється вгору до передсердь (ретроградно) і вниз (антероградно) до шлуночків. Співвідношення швидкості ретроградного і антероградного проведення визначає ЕКГ-картину AV-екстрасистолії. При AV-екстрасистолії з одночасним збудженням передсердь і шлуночків на ЕКГ зазвичай реєструють передчасний комплекс *QRS* суправентрикулярної форми; зубець *P'* на поверхневій ЕКГ непомітний, але його можна ідентифікувати іншими методами (посилена, черезстравохідна чи внутрішньопередсердна електрограми). Для екстрасистол з AV-з'єднання з попереднім порушенням шлуночків характерна реєстрація на ЕКГ передчасного комплексу *QRS*, частіше суправентрикулярної форми, на сегменті *ST* або зубці *T* якого розміщений негативний (у відведеннях II, III, aVF) зубець *P'*.

Якщо в AV-екстрасистолі інтервал *R–P'* триває >0,20 с, то говорять про сповільнення ретроградного проведення, що може бути провісником виникнення реципрокних імпульсів і ритмів. У разі повної ретроградної блокади екстрасистолічного імпульсу можлива поява вставної екстрасистоли з AV-з'єднання чи реєстрація екстрасистоли з повною компенсаторною паузою (вузлові екстрасистоли). Для екстрасистол з AV-з'єднання вважається типовою суправентрикулярна форма комплексу *QRS*, але він може мати також аберантний вид, частіше за типом блокади правої ніжки пучка Гіса (повної чи неповної), що ускладнює диференційну діагностику аберантних AV-екстрасистол із шлуночковими. Імпульс AV-екстрасистоли може блокуватися одночасно в антеро- та ретроградному напрямку — приховані AV-екстрасистоли. Ці екстрасистоли не реєструють на ЕКГ, але вони імітують різні форми порушення AV-провідності: AV-блокаду I ступеня, що з'являється періодично; чергування нормальних і подовжених інтервалів *P–Q* при прихованій AV-тригемінії; AV-блокаду II ступеня 1-го типу, II ступеня 2-го типу (блокада псевдо-Мобітц I) або II ступеня з проведенням 2:1. Наявність прихованої AV-екстрасистолії можна припустити у разі чергування на ЕКГ порушень AV-провідності та реалізованих в антероградному напрямку AV-екстрасистол. У цих випадках внутрішньосерцеве електрофізіологічне дослідження дозволяє виявити приховані AV-екстрасистоли чи виявити іншу причину порушення провідності.

Основні ЕКГ-ознаки шлуночкових екстрасистол:

1) передчасна поява розширеного та деформованого відносно основного ритму комплексу *QRS* без попереднього зубця *P*, крім пізніх екстрасистол, перед якими реєструються зубці *P*, що не мають електрофізіологічного зв'язку із шлуночковими екстрасистолами;

2) найчастіше — наявність повної компенсаторної паузи.

Форма шлуночкових екстрасистол залежить не лише від локалізації джерела екстрасистолії, але й від швидкості та шляху поширення імпульсу в шлуночках. Тому ЕКГ дає можливість орієнтовно встановити розташування ектопічного вогнища за морфологією екстрасистолічного комплексу. Якщо шлуночкова екстрасистола має вигляд блокади правої ніжки і лівої передньої гілки пучка Гіса, джерело її перебуває в системі лівої задньої гілки пучка Гіса, тобто в задній стінці ЛШ; якщо шлуночкова екстрасистола має вигляд блокади правої ніжки і задньої нижньої гілки пучка Гіса, джерело її перебуває у лівій передній гілці пучка Гіса; якщо шлуночкова екстрасистола має вигляд повної блокади лівої ніжки пучка Гіса, джерело її перебуває у правій ніжці пучка Гіса.

Комплекс *QRS* лівошлуночкової екстрасистоли у правих грудних відведеннях має моно- чи біфазну форму: *R, q, RR', RS, Rs*; а в лівих — *rS* або *QS*. Комплекс *QRS* правошлуночкової екстрасистоли у правих грудних відведеннях має форму r або *QS*, а в лівих — *R* (табл. 1.1). Якщо шлуночкова екстрасистола виникає в ділянці міжшлуночкової перегородки, зазвичай тривалість і форма її незначно відрізняються від комплексу *QRS* основного ритму. Форма *QRS* типу *rSR'* у відведенні V_1 характерна для екстрасистоли з лівої половини міжшлуночкової перегородки, а тип *R* або *q* у відведенні V_6 — для екстрасистол із правої половини перегородки. Спрямованість комплексу *QRS* екстрасистолічного комплексу у всіх грудних відведеннях вгору дозволяє припустити локалізацію джерела шлуночкової екстрасистоли в базальних відділах серця, а спрямованість комплексу *QRS* вниз — у ділянці верхів-

ки (див. табл. 1.1). У складних для топічної діагностики випадках точне джерело екстрасистоли не вказують, обмежуючись висновком про наявність шлуночкових екстрасистол.

Інтервали зчеплення монотопних шлуночкових екстрасистол однакові, незважаючи на те що форма їх може бути різною (у цьому разі вони є поліморфними). Коливання інтервалів зчеплення монотопних екстрасистол зазвичай не перевищує 0,06–0,10 с. Політопні шлуночкові екстрасистоли мають різні за тривалістю інтервали зчеплення й, як правило, різну форму комплексів *QRS*. Дві екстрасистоли підряд називаються парними (рис. 1.4), а 3–5 — груповими, «залповими» (рис. 1.5), або пробіжками шлуночкової тахікардії. Виділяють також ранні та дуже ранні шлуночкові екстрасистоли (*R* на *T*) (рис. 1.6). Екстрасистолія може бути нерегулярною (монотопна чи політопна), а поява її з певною закономірністю визначається як алоритмія (бігемінія, тригемінія, квадригемінія тощо).

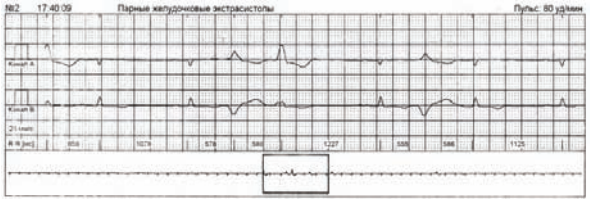


Рис. 1.4. *Поодинока і парна політопна шлуночкова екстрасистолія*

Рис. 1.5. *Групові політопні шлуночкові екстрасистоли*

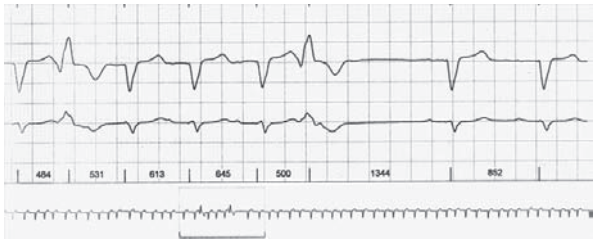


Рис. 1.6. *Рання шлуночкова екстрасистола R на T*

Інтерпольовані передсердні або шлуночкові екстрасистоли реєструють між двома нормальними комплексами *QRS*, зазвичай на фоні брадикардії (рис. 1.7).

Рис. 1.7. *Інтерпольована передсердна екстрасистола*

Шлуночкову екстрасистолію на фоні фібриляції передсердь необхідно диференціювати з аберантними шлуночковими комплексами. Укорочений кардіоцикл при фібриляції передсердь, що закінчується аберантним шлуночковим комплексом, на відміну від передекстрасистолічного інтервалу, не супроводжується компенсаторною паузою і йому передує подовжений інтервал *R–R*. Аберантні комплекси *QRS*, як правило, мають форму блокади правої ніжки пучка Гіса різного ступеня вираженості у відведенні V_1 *(rSR', rSr')*, а лівошлуночкові екстрасистоли — форму *R, RS, Rs, q, RR'* або *Rr'* (табл. 1.2).

Екстрасистолія нерідко супроводжується різними змінами хроно- і дромотропної функцій серця (постекстрасистолічні феномени). Серед них найчастіше відзначають неспецифічні зміни

Таблиця 1.1

Характерні форми комплексів шлуночкових екстраситол у грудних відведеннях ЕКГ при базальній, проміжній та верхівковій їх локалізації

Локалізація екстрасистол	Форми комплексів шлуночкових екстраситол у відведеннях ЕКГ						
		V_1	V_2	V_3	V_4	V_5	V_6
Правошлуночкові	Базальні	*Rs, RS*	*RS*	*R*	*R*	*R*	*R*
	Проміжні	*rS, QS*	*rS*	*rS*	*rS, RS*	*R*	*R*
	Верхівкові	*rS, QS*	*rS, QS*	*rS*	*rS*	*rS, RS*	*Rs, RS*
Лівошлуночкові	Базальні	*R*	*R*	*R*	*R*	*Rs*	*RS, Rs*
	Проміжні	*R, qR, RR', RS, Rs*	*R, Rs*	*RS*	*RS, rS*	*rS*	*rS, QS*
	Верхівкові	*RS, Rs*	*rS, RS*	*rS*	*rS*	*rS*	*rS*
Базальні		*R*	*R*	*R*	*R*	*R*	*R*
Верхівкові		*rS*	*rS*	*rS*	*rS*	*rS*	*rS*

зубця *T*, зворотні (реципрокні) імпульси, збільшення тривалості серцевого циклу більше ніж на 0,3 с, а також AV-блокада I ступеня. Не частіше ніж у 1% випадків визначають постекстрасистолічну AV-дисоціацію, AV-блокаду II ступеня (рис. 1.8), активацію передсердного або AV-ритму, зникнення блокади ніжки пучка Гіса, зникнення чи появу феномену преекзитації, зникнення чи появу пароксизмальної AV-вузлової реципрокної тахікардії, зміни сегмента *ST*.

ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ МЕТОДИ — ЕКГ-ДІАГНОСТИКА ПАРАСИСТОЛІЇ

Парасистолія — автономна активність ектопічного центру, що не залежить від основного серцевого ритму і співіснує з ним. Подвійне ритмоутворення стає можливим завдяки захисту парацентру від розрядки більш частими імпульсами основного ритму, зазвичай — синоатріального вузла (так звана блокада входу чи захисна блокада). Проте внаслідок блокади виходу не всі імпульси парацентру викликають порушення міокарда. Парацентр — це група уражених клітин, здатних до спонтанної діастолічної деполяризації. Клітини, розміщені навколо ядра парацентру, настільки гіпополяризовані, що створюють умови для виникнення одно- чи двонаправленої блокади.

За локалізацією парацентру розрізняють парасистолії: шлуночкові, з AV-з'єднання, передсердні, синусові, з додаткових передсердно-шлуночкових шляхів, об'єднані (з різних відділів провідної системи серця) і дубльовані чи множинні (з тієї ж камери серця). Виділяють такі ЕКГ-варіанти парасистолічних ритмів: брадикардична парасистолія з блокадою входу, тахікардична парасистолія із блокадою виходу, інтермітуюча парасистолія, перехідна між екстра- і парасистолією (атипова) форма множинної парасистолії (з декількох камер серця), штучна парасистолія (на фоні штучного водія ритму).

Характерні ознаки парасистолії (рис. 1.9):

1. Коливання передектопічних інтервалів мономорфних комплексів *QRST* або *PQRST*, що не перевищують у спокої 80–100 мс.

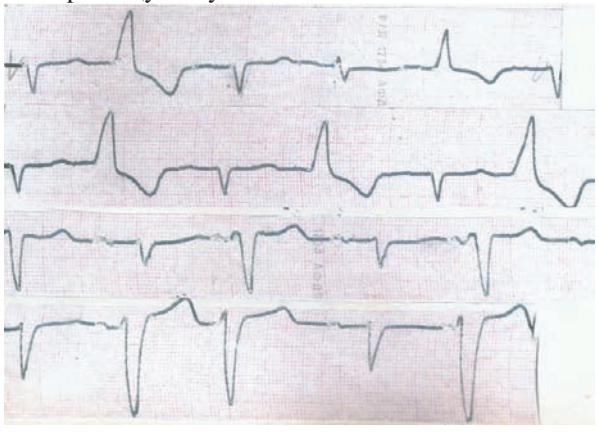


Рис. 1.9. *Шлуночкова парасистолія, брадикардитична форма парасистолічного алгоритму: коливання передектопічного інтервалу, фіксований міжектопічний інтервал, зливні комплекси QRS (4-й і 6-й III відведення)*

2. Правило кратності: довжина міжектопічних інтервалів кратна найбільш короткому інтервалу між двома послідовними парасистолами, що відображає автоматизм парацентру. Проте нерідко відзначають відхилення від цього правила, зумовлені помірними коливаннями автоматизму парацентру та порушеннями провідності в міокарді, що оточує парацентр.

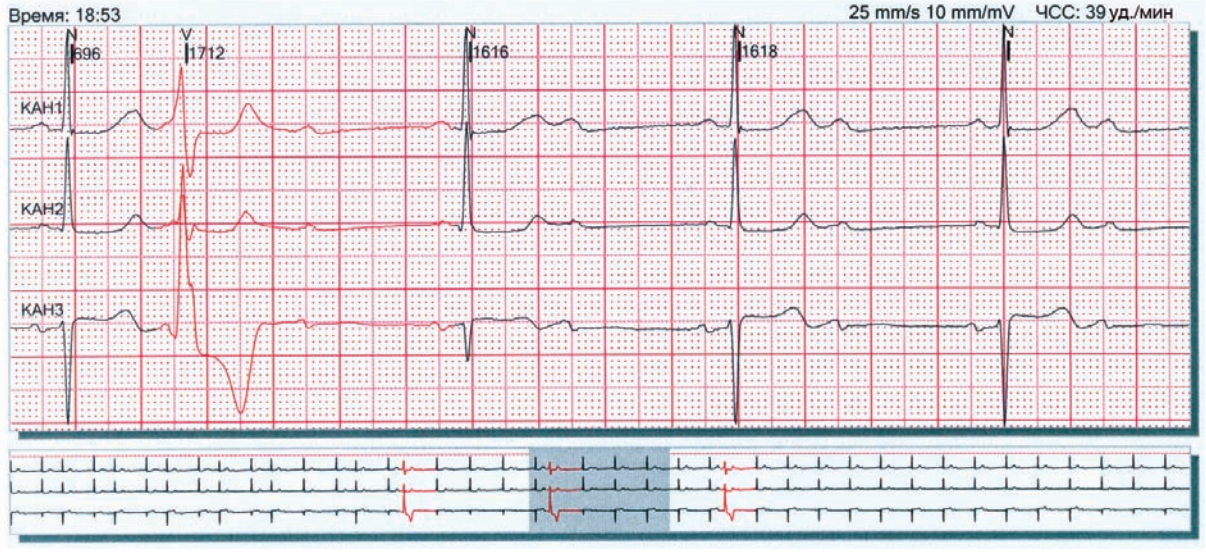


Рис. 1.8. *AV-блокада II ступеня після шлуночкової екстрасистоли*

Таблиця 1.2

Диференційна діагностика суправентрикулярних екстрасистол з аберацією внутрішньошлуночкової провідності та шлуночкових екстрасистол

Ознаки	Суправентрикулярна екстрасистолія з аберацією	Шлуночкова екстрасистолія
Морфологія *QRS* у відведенні V_1:		
- *rSR', rsR'*	Характерно	Не характерно
- *qR, R, rR'* з розщепленням на висхідному коліні	Дуже рідко	Не характерно
- *qR, R, RS, Rsr', RR'* з розщепленням на низхідному коліні	Не характерно	Характерно
- *rS, QS*	Не характерно	Характерно
Морфологія *QRS* у відведенні V_6:		
- *qRS*	Характерно	Не характерно
- *rS, QS*	Не характерно	Характерно
Домінування позитивних чи негативних зубців комплексу *QRS* у всіх грудних відведеннях	Не характерно	Характерно

3. Зливні комплекси, що вказують на те, що частина міокарда збуджується синусовим, а інша його частина — парасистолічним імпульсом. При шлуночковій парасистолії реєструють зливні комплекси *QRS*, а при суправентрикулярній — зливні зубці *P*.

Найчастіше виявляють безперервну брадикардитичну (<60 імпульсів/хв) шлуночкову парасистолію. Зазвичай автоматизм парацентру нижчий від автоматизму синусного вузла. Імпульси з парацентру викликають збудження міокарда шлуночків у тому разі, якщо вони потрапляють у нерефрактерну фазу. При відсутності розрядки синусного вузла після шлуночкової парасистолії, як правило, відзначають компенсаторну паузу. Якщо парасистола проводиться ретроградно на передсердя, то за парасистолічним комплексом *QRS* виявляють негативний зубець *P* у II, III, aVF-відведеннях і неповну компенсаторну паузу.

Безперервна тахікардитична шлуночкова парасистолія з блокадою виходу — рідший варіант парасистолії, при якому парацентр генерує імпульси частіше, ніж основний водій ритму. Блокада виходу II ступеня 1-го типу проявляється періодикою Венкебаха міжектопічних інтервалів. Вони стають прогресивно коротшими і закінчуються тривалою паузою, меншою від подвоєного найкоротшого інтервалу між парасистолами.

Для блокади виходу II ступеня 2-го типу характерна відсутність чергової парасистоли або кількох підряд, причому інтервал між парасистолами кратний найкоротшому інтервалу між ними. При зникненні блокади виходу виникає парасистолічна тахікардія (з частотою >100 імпульсів/хв) або прискорений парасистолічний ритм (з частотою <100 імпульсів/хв).

Інтермітуючу шлуночкову парасистолію відзначають при непостійній активності парацентру. В основі цієї форми парасистолії лежить справжня, більш-менш тривала зупинка парацентру з подальшим відновленням його активності. Інтермітування виникає при тимчасовому зникненні блокади входу і розрядці парацентру.

Парасистолію з ділянки AV-з'єднання частіше відзначають у двох варіантах: з одночасним збудженням передсердь і шлуночків або з попереднім збудженням шлуночків. В останньому випадку зубці *P'* інвертовані у відведеннях II, III, aVF і можуть формуватися зливні зубці *P*. Передсердну парасистолію найчастіше виявляють у брадикардитичній формі. Ектопічні зубці *P* відрізняються формою, а іноді полярністю від синусових. При передсердній парасистолії також можуть формуватися зливні зубці *P*. Парасистолія з фіксованим передектопічним інтервалом — атипова форма парасистолії. Ця ситуація виникає при збігу автоматизму незалежних водіїв ритму або внаслідок барорецепторного рефлексу із синокаротидних зон. При виконанні хворим фізичного навантаження або після атропінової проби відбувається відновлення зміненого передектопічного інтервалу.

ІНШІ МЕТОДИ ІНСТРУМЕНТАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ

Ритмографія — реєстрація тривалості інтервалів *R–R* у вигляді вертикальних штрихів на паперовій стрічці при швидкості її руху 10 мм/с, що дозволяє провести кількісну характеристику

екстрасистолії у спокої та при функціональних пробах; виявити наявну і приховану алоритмію, пароксизмальний характер екстрасистолії, визначити коливання інтервалів зчеплення; чітко розпізнати парасистолію; оцінити стан вегетативної регуляції серцевого ритму. Домінування на ритмограмі дихальних хвиль (коливання тривалості серцевих циклів з періодом 3–7 с) свідчить про перевагу парасимпатичного тонічного впливу на серце. Відсутність дихальної аритмії і домінування повільних хвиль серцевого ритму (коливання тривалості серцевих циклів з періодами >10 с) вказує на посилення симпатичного тонусу на фоні зниження парасимпатичних впливів.

Визначення вихідного вегетативного тонусу доцільно проводити у хворих з екстрасистолією з двох причин: по-перше, у багатьох пацієнтів відзначають різні варіанти порушень вегетативної регуляції, по-друге, більшість відомих антиаритмічних препаратів можуть цілеспрямовано змінювати функціональний стан симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи, що може потенціювати або знижувати антиаритмічну дію лікарських засобів. Більш точні дані про стан вегетативної регуляції можна одержати при оцінці варіабельності ритму серця методом добового моніторування ЕКГ.

Холтерівське моніторування ЕКГ дозволяє реєструвати ЕКГ без обмеження рухового режиму хворого протягом ⩾24 год з подальшим автоматизованим аналізом запису. Оцінюють загальну кількість екстрасистол за час спостереження, їх розподіл протягом доби, зв'язок із фізичними чи емоційними навантаженнями, ЧСС, прийомом їжі, зміною положення тіла, минущими епізодами ішемії міокарда.

Холтерівське моніторування ЕКГ — еталонний метод діагностики щодо нечастої екстрасистолії, а також оцінки тяжкості передчасних шлуночкових або надшлуночкових скорочень, виявлених під час реєстрації ЕКГ. Холтерівське моніторування ЕКГ дозволяє точніше, ніж короткочасна реєстрація ЕКГ, здійснювати якісну та кількісну оцінку порушень серцевого ритму внаслідок значно більшої кількості оцінюваних ектопічних комплексів. Поодинокі суправентрикулярні або шлуночкові екстрасистоли — досить часта знахідка при холтерівському моніторуванні ЕКГ у практично здорових осіб.

Для виявлення екстрасистол при автоматичній обробці сигналу ЕКГ використовують коефіцієнт передчасності — відношення різниці між базовим інтервалом *R–R (RRn)* і передекстрасистолічним інтервалом *R–R (RRex)* до базового інтервалу *R–R* (рис. 1.10).

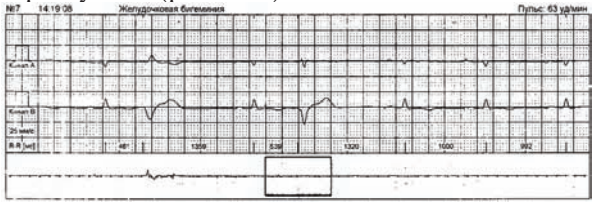


Рис. 1.10. *Визначення коефіцієнта передчасності*

Скорочення розцінюється як передчасне, якщо цей показник >20%.

$$КП = \frac{RRn - RRex}{RRn} \cdot 100.$$

Порівняння циркадних змін кількості екстрасистол і ЧСС дозволяє відрізняти тахі- і брадизалежні форми екстрасистолії. Одним із найпоширеніших добових типів розподілу екстрасистолії є вагусний (вагозалежний або нічний), коли передчасні комплекси реєструють більше ніж у 1,5 раза частіше в пасивний період доби на фоні сповільнення синусового ритму. Вагозалежну шлуночкову екстрасистолію частіше виявляють у людей молодого віку без ознак патології серця, нерідко випадково, пацієнти її не відчувають. Така форма екстрасистолії переважно не має потреби в антиаритмічній терапії. При адренергічному (симпатозалежному чи денному типі) середня кількість екстрасистол за годину в 1,5 раза більша в активний період доби, а екстрасистоли часто пов'язані з прискоренням синусового ритму. Адренергічний тип шлуночкової екстрасистолії більш характерний для людей похилого віку, особливо з ІХС, АГ, вадами серця, ДКМП і ГКМП, міокардіофіброзом. На відміну від вагусного типу така екстрасистолія не є доброякісною, нерідко при цьому захворюванні необхідне призначення антиаритмічних препаратів. Дуже часто немає зв'язку між кількістю екстрасистол, періодом доби та ЧСС. Можуть також відзначати гектичний тип розподілу екстрасистол зі значним коливанням їх кількості в різний час. Така висока ектопічна активність протягом короткого періоду іноді може бути пов'язана з рецидивною ішемією міокарда. Загалом застосування холтерівського моніторування ЕКГ істотно підвищує можливість виявлення екстрасистолії та парасистолії, залежність від часу доби, уточнення її форм і варіантів.

Метод холтерівського моніторування ЕКГ дозволяє оцінювати зміни варіабельності серцевого ритму протягом доби. Зокрема, зниження стандартного показника варіабельності серцевого ритму — стандартного відхилення інтервалів *R–R* протягом доби (SDNN) <50 мс свідчить

про дисбаланс вегетативної регуляції серцевого ритму і є одним із предикторів виникнення раптової судинної смерті у хворих із постінфарктним кардіосклерозом, систолічною дисфункцією ЛШ і СН і збереженим синусовим ритмом. Найбільш потужним провісником ризику виникнення життєво небезпечної аритмії було поєднання низької варіабельності серцевого ритму зі зниженою ФВ ЛШ і порушеною чутливістю барорефлексу (дослідження ATRAMI, 1998). Підкреслимо, що часта шлуночкова екстрасистолія — обмеження для оцінки тимчасових і спектральних показників варіабельності серцевого ритму.

При холтерівському моніторуванні ЕКГ звертають увагу також на тривалість і варіабельність інтервалу зчеплення, а також тривалість інтервалу *Q–T*. Важлива оцінка добових коливань коригованого інтервалу *Q–T*, навіть при його незначному збільшенні може збільшуватися тривалість чутливого періоду серцевого циклу та схильність до виникнення пароксизмів пірует-тахікардії.

Повторне холтерівське моніторування ЕКГ на фоні лікування дозволяє оцінити ефективність призначеної терапії. З урахуванням виражених спонтанних коливань частоти виникнення аритмій серця розроблені критерії ефективності антиаритмічної терапії у хворих із шлуночковими аритміями:

а) зменшення загальної кількості шлуночкових екстрасистол за 1 добу на >50–75%;

б) зменшення кількості парних і ранніх шлуночкових екстрасистол на ⩾90%;

в) повне усунення епізодів шлуночкової тахікардії;

г) при поліморфній шлуночковій екстрасистолії — зменшення кількості морфологічних типів екстрасистол до 1–2.

Про аритмогенну дію антиаритмічного препарату свідчать:

- збільшення загальної кількості екстрасистол у 3–4 рази;

- збільшення кількості парних шлуночкових екстрасистол та епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії протягом 1 доби в 10 разів;

- поява раніше не документованої стійкої шлуночкової тахікардії.

Оцінюючи адекватність лікування антиаритмічним препаратом, крім наведених критеріїв, необхідно також враховувати особливості його впливу на синусовий ритм, провідність, частоту ішемічних епізодів.

Інтерпретація даних холтерівського моніторування ЕКГ при оцінці ефективності антиаритмічної терапії має певні обмеження. При застосуванні антиаритмічних препаратів 1-го класу за класифікацією V. Williams оцінка ефективності за зазначеними кількісними критеріями не дозволяє передбачити поліпшення прогнозу виживаності хворих при тривалому лікуванні. Більше того, використання деяких препаратів (флекаїніду, енкаїніду) у контрольованих дослідженнях асоціювалося зі значним підвищенням імовірності раптової судинної смерті. З огляду на це у пацієнтів із тяжким структурним ураженням міокарда (дисфункція ЛШ після перенесеного ІМ або при ДКМП, з/без СН) лікування починають із проведення терапії етіопатогенетичної спрямованості: коригують ішемію та гемодинамічні порушення. За наявності дисфункції ЛШ і частих симптомних шлуночкових екстрасистолій до базисної превентивної терапії (інгібітори АПФ, блокатори β-адренорецепторів, ацетилсаліцилова кислота, статини) додають аміодарон або соталол — засоби з доведеною ефективністю у профілактиці злоякісних шлуночкових аритмій. Слід зазначити, що блокатори β-адренорецепторів і аміодарон можуть призначати емпірично, з урахуванням доведеної здатності цих препаратів поліпшувати прогноз виживаності хворих і незалежно від зміни кількості порушень серцевого ритму. У цьому разі холтерівське моніторування ЕКГ доцільно проводити в динаміці для оцінки перебігу порушень серцевого ритму на фоні антиаритмічної терапії. А в ситуаціях, коли застосування антиаритмічних препаратів викликано перш за все клінічною значимістю порушень ритму, а не їх прогностичним значенням, визначальним критерієм ефективності препарату є зменшення вираженості симптомів, зумовлених аритмією. Відзначимо також, що найбільш ефективним засобом профілактики раптової серцевої смерті у пацієнтів із критеріями її високого ризику є імплантація внутрішнього кардіовертера-дефібрилятора.

Проби з фізичним навантаженням (проба Майстра, степ-тест, ВЕМ, тредміл-тест) можуть провокувати появу екстрасистолічної аритмії під час навантаження та у ранній відновлювальний період внаслідок підвищення активності САС, збільшення викиду катехоламінів, розвитку тканинної гіпоксії, ацидозу. У пацієнтів із хронічною ІХС під час проведення ВЕМ шлуночкові екстрасистоли виявляють у 60% обстежених, а їх частота нерідко корелює зі зміщенням сегмента *ST*. Під впливом фізичного навантаження можуть змінитися кількість і градація екстрасистолії: збільшення кількості екстрасистол під

час навантаження при високій ЧСС або в першу хвилину після її припинення свідчить про можливий її зв'язок з ІХС; доброякісні екстрасистоли, як правило, зникають під час навантаження і відновлюються через 3–5 хв після її закінчення. Слід враховувати діагностичне обмеження проби з навантаженням: у частини хворих не вдається спровокувати екстрасистолію, діагностовану раніше; у 11–40% пацієнтів зі здоровим серцем при фізичному навантаженні може з'явитися поодинока екстрасистолія, а у 5% — парна; у деяких хворих при фізичному навантаженні можуть зникати навіть групові й ранні екстрасистоли.

Ортостатична проба дозволяє уточнити характер екстрасистолічної аритмії: стабільна екстрасистолія існує у спокої та при функціональних пробах; лабільна екстрасистолія напруження з'являється чи посилюється при ортостатичній пробі і стандартному навантаженню потужністю 50 Вт; лабільна екстрасистолія спокою зникає при ортостатичній пробі та фізичному навантаженні потужністю 50 Вт і з'являється після переходу в горизонтальне положення. Вважається, що лабільна екстрасистолія напруження і стабільна екстрасистолія найбільш імовірно пов'язані з наявністю захворювання серця і/або стійкого субстрату аритмії, а лабільна екстрасистолія спокою, як правило, — функціональна (вагусна).

Для уточнення зв'язку екстрасистолічної аритмії з впливом симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи проводять також деякі фармакологічні проби.

Проба з атропіном дозволяє виявити вплив вагуса на характер екстрасистолії. Після запису вихідної ЕКГ внутрішньовенно вводять атропіну сульфат в дозі 0,02 мг/кг маси тіла з постійною реєстрацією ЕКГ на фоні дії препарату. У перші 15–30 с після введення препарату проявляється холіноміметична фаза дії, а потім починається холінолітична. При вираженій ваготонії ЧСС зростає до ⩾40%, а кількість екстрасистол зменшується або вони зникають.

Пробу із пропранололом проводять для уточнення впливу симпатичного відділу вегетативної нервової системи на характер екстрасистолії. Після запису вихідної ЕКГ препарат вводять внутрішньовенно в дозі 0,1 мг/кг маси тіла (але не більше 10 мг) з постійною реєстрацією ЕКГ на фоні дії препарату. Зміна характеру екстрасистолії може бути оцінена також після перорального прийому пропранолола в дозі 1 мг/кг та реєстрації ЕКГ через 60; 90 і 120 хв.

Пробу з ізопреналіном застосовують для провокації ектопічної активності міокарда шлуночків і/чи передсердь. Хворому під ЕКГ-контролем внутрішньовенно крапельно вводять ізопреналін 0,5 мг у 200,0 мл фізіологічного розчину зі швидкістю 30–40 крапель/хв до виникнення ектопічної активності міокарда чи досягнення субмаксимальної ЧСС. Пробу використовують також для оцінки індивідуальної ефективності антиаритмічних препаратів. З цією метою на очікуваному максимумі дії антиаритмічного препарату повторно внутрішньовенно в тій же дозі вводять ізопреналін. Препарат, на очікуваному максимумі дії якого не вдається спровокувати ектопічну активність міокарда, вважається ефективним. За відсутності антиаритмічного ефекту пробу повторюють з іншим препаратом. Необхідно враховувати те, що підвищення ЧСС при введенні ізопреналіну може призводити до пригнічення ектопічної активності міокарда. У цьому разі не вдається виявити джерело аритмії. Крім того, дія ізопреналіну припиняється лише через 30–40 хв після закінчення введення, що може призводити до стійкої шлуночкової тахіаритмії, а також до нестабільності гемодинаміки пацієнта. З огляду на це для провокації аритмії краще використовувати добутамінову пробу.

Добутамінова проба. Добутамін — селективний стимулятор β_1-адренорецепторів, дія якого припиняється через 3 хв після закінчення введення. Хворому під контролем ЕКГ і АТ вводять внутрішньовенно крапельно добутамін у дозі 250 мг в 250 мл 5% розчину глюкози до виникнення ектопічної активності міокарда. У разі провокування аритмії введення добутаміну припиняють. Пробу використовують також для підбору ефективного антиаритмічного препарату, аналогічно до проби з ізопреналіном. У сучасній кардіологічній клініці поширений метод стрес-ехоКГ з добутаміном, що дозволяє оцінити життєздатність міокарда у пацієнтів із ІХС при вирішенні питання про хірургічну або ендоваскулярну реваскуляризацію коронарних артерій.

Реєстрація ППШ спрямована на виявлення елементів електрокардіосигналу, що виникає під час систоли шлуночків, — прояв їх тригерної активності. Для реєстрації ППШ використовують біполярні ортогональні відведення X, Y, Z за Франко з посиленням, усередненням і фільтрацією комплексу *QRS* і подальшою комп'ютерною обробкою даних. ППШ за методикою M.B. Simson (1981) визначають у діапазоні 40–250 Гц при амплітуді сигналу до 40 мкВ за 40–60 мс до закінчення комплексу *QRS*.

Прогностично несприятливе виявлення ППШ у хворих із низькою ФВ ЛШ і пароксизмами шлуночкової тахікардії. Імовірність виникнення епізодів аритмії у цих пацієнтів у 10 разів вища, ніж у хворих із низькою ФВ без ППШ.

ЕхоКГ проводять для уточнення впливу як екстрасистолії, так і антиаритмічних препаратів на стан гемодинаміки. Метод дозволяє оцінити розміри камер серця в систолу та діастолу, ФВ, товщину стінок серця, масу міокарда ЛШ, співвідношення КДО і маси міокарда ЛШ, виявити зони гіпо- та акінезії, локальної гіпертрофії, клапанні дефекти, феномен постекстрасистолічного посилення, дисплазію міокарда ПШ. Зменшення ФВ ЛШ <40% у хворих із коронарною недостатністю асоціюється з підвищенням ризику раптової судинної смерті. Серцевий викид можна точніше визначити за допомогою радіоізотопної вентрикулографії чи коронаровентрикулографії.

Черезстравохідну електрограму (електрофізіологічне дослідження) реєструють із метою визначення характеру порушення передсердь, що дозволяє диференціювати шлуночкову і передсердну аберантну екстрасистолію, виявити блоковані передсердні екстрасистоли, не ідентифіковані на ЕКГ, а також вентрикулоатріальне проведення імпульсів. З огляду на важливу роль дисфункції синусного вузла та провідної системи серця у виникненні аритмій може з'явитися необхідність у проведенні електрофізіологічного обстеження. При проведенні черезстравохідного електрофізіологічного дослідження у хворих з екстрасистолією оцінюють функцію синусного вузла, стан AV-проведення, наявність додаткових шляхів проведення, точку екстрасистолії (мінімальна частота стимуляції, при якій екстрасистолія припиняється).

Внутрішньосерцеве електрофізіологічне дослідження — сучасний метод діагностики порушень ритму і провідності серця, визначення показань для кардіостимуляції, радіочастотної катетерної абляції та імплантації кардіовертера-дефібрилятора. Дослідження виконують у спеціально обладнаних лабораторіях. У хворих з екстрасистолією абсолютних показань для проведення внутрішньосерцевого електрофізіологічного дослідження немає. Це дослідження може бути здійснене лише за необхідності встановлення зв'язку порушень ритму серця з синкопальними та передсинкопальними станами. Хворим із безсимптомним перебігом екстрасистолії електрофізіологічне обстеження не показане.

КЛІНІЧНЕ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Екстрасистолії та парасистолії

Клінічне значення екстрасистолії в основному визначається її типом і градацією, наявністю симптомів, характером основного захворювання, ступенем ураження серця та функціональним станом міокарда. Часта політопна суправентрикулярна екстрасистолія на фоні синусової тахікардії, як правило, зумовлена структурним ураженням серця і може спровокувати виникнення тахіаритмії. Часта передсердна екстрасистолія — провісник виникнення згодом фібриляції передсердь. Наявність нечастої надшлуночкової екстрасистолії у осіб без патології серця вважається варіантом норми, за винятком тих випадків, коли вона провокує суправентрикулярні тахіаритмії.

Шлуночкові екстрасистоли у осіб без структурного ураження серця не становлять загрози для життя. Їх виявляють при холтерівському моніторуванні ЕКГ у більшості практично здорових осіб всіх вікових груп, причому у 10% вони політопні й рідко — групові. Таким чином, шлуночкова екстрасистолія не обов'язково свідчить про супутню кардіальну патологію, а за відсутності захворювання серця не є провісником підвищення захворюваності й смертності. З іншого боку, у хворих із вираженим структурним ураженням серця та дисфункцією міокарда, особливо на фоні постінфарктного кардіосклерозу або СН, виявлення частої шлуночкової екстрасистолії — додатковий прогностично несприятливий фактор.

Ектопічну активність шлуночків відзначають у 75–90% пацієнтів із гострим ІМ у перші 72 год захворювання, вона визначає високу частоту раптової серцевої смерті в цей момент, але не корелює з рівнем смерті протягом 1 року. Наявність шлуночкової екстрасистолії у більш пізній період захворювання свідчить про несприятливий довгостроковий прогноз. Так, частоту шлуночкових екстрасистол менше 1-ї за годину відзначають у 50% хворих при виписці із стаціонару, 2-річна смертність становить близько 5%. При більшій частоті шлуночкових екстрасистол (1–10 за год), що виявляється у 20% хворих, смертність досягає 20%. Короткі пароксизми шлуночкової тахікардії відзначають у 12% хворих, а смертність від всіх причин становить до 30% протягом 1-го року після перенесеного ІМ. Поява загрозливих для життя аритмій серця після ІМ зумовлена об'єднанням рецидивної

ішемії з метаболічними та електролітними порушеннями. Важливі фактори, що спричиняють аритмогенез, — СН і стенозивний коронарний атеросклероз.

Парні й політопні шлуночкові екстрасистоли відзначають у 70–90% хворих на СН, а короткі пароксизми шлуночкової тахікардії — у 40–80%. У цьому разі шлуночкові порушення серцевого ритму є несприятливим прогностичним фактором, причому 33–47% всіх випадків летального кінця у пацієнтів із СН становить раптова серцева смерть. Аритмогенні фактори при СН такі: дисфункція ЛШ (ФВ ЛШ<45%), ішемія міокарда, гіпоксія, електролітні порушення, а також аритмогенні ефекти прийнятих терапевтичних засобів, особливо серцевих глікозидів, діуретиків і периферичних вазодилататорів.

Дуже висока частота шлуночкових екстрасистол у хворих із ДКМП. Так, часті й політопні шлуночкові екстрасистоли відзначають у 80–90% хворих, короткі епізоди шлуночкової тахікардії — у 20–60%. Частота раптової серцевої смерті досягає 10% на рік; на неї доводиться половина всіх випадків смерті. Приблизно у 50% хворих виявляють передсердні екстрасистоли. Формування аритмій пов'язане з наявністю вираженої дисфункції ЛШ і СН.

Шлуночкові екстрасистоли реєструють у 50–65% хворих із ГКМП і з обструкцією виносного тракту ЛШ, в тому числі парні шлуночкові екстрасистоли — у 32%, а пароксизми шлуночкової тахікардії — у 14–25%. Частота раптової серцевої смерті у цих пацієнтів становить 2,5–9% на рік. Передсердну екстрасистолію виявляють рідше, ніж шлуночкові порушення ритму. Причини й фактори, що спричиняють аритмогенез,— клітинна дезорганізація в різних ділянках міокарда, гіпоксія, гіпокаліємія, обструкція виносного тракту ЛШ, діастолічна дисфункція ЛШ, СН, аритмогенні впливи препаратів, інтенсивне фізичне навантаження.

Ризик раптової серцевої смерті внаслідок шлуночкових порушень ритму особливо зростає у хворих з аритмогенною дисплазією ПШ, вродженим або надбаним синдромом подовженого інтервалу *Q–T*, клапанними вадами серця (включаючи пролапс мітрального клапана), АГ.

Про ступінь небезпеки, пов'язаної із шлуночковою екстрасистолією, можуть свідчити деякі особливості ЕКГ. Зазвичай безпечні екстрасистоли з конфігурацією блокади лівої ніжки пучка Гіса та вертикальним положенням електричної осі передчасного комплексу *QRS* (тип Розенбаума), або у разі, якщо комплекс *QRS* екстрасистоли у всіх грудних відведеннях спрямований вгору і нагадує графіку WPW-синдрому типу А(тип Вольфа). Комплекс *QRS* таких екстрасистол не має додаткових розщеплень, його амплітуда становить ⩾20 мм, тривалість може становити до 0,12 с, а сегмент *ST* та асиметричний зубець *T* спрямовані дискордантно до основного зубця шлуночкового комплексу. Перегородкові шлуночкові екстрасистоли з вузькими комплексами *QRS* частіше відзначають у пацієнтів молодого віку за відсутності структурного ураження серця, вони рідко мають клінічні симптоми. Потенційно загрозливі шлуночкові екстрасистоли в основному виникають на фоні структурного ураження серця, мають форму блокади правої ніжки пучка Гіса, незначну амплітуду комплексу *QRS* (часто до 10 мм) з додатковими розщепленнями, а його тривалість перевищує 0,12–0,14 с. Можуть відзначати аномалії реполяризації: горизонтальну депресію сегмента *ST* і конкордантний напрямок симетричного загостреного зубця *T*.

Клінічне значення парасистолії, як і екстрасистолії, переважно визначається клінічним перебігом основного захворювання серця. Парасистолію можуть виявляти у хворих зі структурним ураженням міокарда та у практично здорових осіб, а її поява не завжди погіршує перебіг основного захворювання і загальний прогноз. Залишається нез'ясованим питання, чи можуть шлуночкові парасистолії провокувати фібриляцію шлуночків у хворих з гострим ІМ.

КЛАСИФІКАЦІЇ ШЛУНОЧКОВОЇ ЕКСТРАСИСТОЛІЇ

Відповідно до рекомендацій Асоціації кардіологів України, створених на основі МКБ 10-го перегляду, виділяють такі види екстрасистолії: передсердну, атріовентрикулярну, шлуночкову (рідку, в тому числі одиночну — до 30 за годину; часту — ⩾30 за годину), алоритмію, поліморфну, парну, ранню — типу *R* на *T*.

В Україні при інтерпретації даних холтерівського моніторування ЕКГ у хворих із шлуночковими порушеннями ритму традиційно використовують класифікацію B. Lown і M. Wolf (1971). Відповідно до цієї класифікації розрізняють 5 класів шлуночкових екстрасистол: 1) рідка мономорфна <30 за годину; 2) часта мономорфна >30 за годину; 3) поліморфна; 4) парна (4a) і пробіжки шлуночкової тахікардії (4b); 5) рання (*R* на *T*). Ця класифікація розроблена для систематизації шлуночкових порушень серцевого ритму у хворих із гострим ІМ, але не від-

повідає потребам стратифікації ризику й вибору тактики диференційованого лікування пацієнтів у постінфарктний період.

Більш детально варіанти шлуночкових порушень серцевого ритму відображені у класифікації R. Myerburg (1984), яку зручно застосовувати при інтерпретації результатів холтерівського моніторування ЕКГ (табл. 1.3). Підкреслимо, що при стратифікації ризику у хворих у постінфарктний період вагомим є вже кількість шлуночкових екстрасистолій >10 за годину. До аритмій високих градацій належать парні шлуночкові екстрасистоли і пароксизми шлуночкової тахікардії будь-якої тривалості. Причому стійку шлуночкову тахікардію, незалежно від клінічних симптомів і характеру структурного захворювання серця, розглядають як злоякісне порушення ритму, тоді як прогностичне значення нестійкої шлуночкової тахікардії у значній мірі залежить від основного захворювання серця й функціонального стану міокарда. Морфологічний тип шлуночкової тахікардії також визначає суттєві відмінності механізмів виникнення й тактики ведення хворих, зокрема застосування антиаритмічних препаратів і катетерних методів лікування.

Добре відома прогностична класифікація шлуночкових аритмій, запропонована J.T. Bigger (1993), що розрізняє шлуночкові аритмії безпечні (доброякісні), небезпечні для життя (злоякісні летальні) й потенційно небезпечні (потенційно летальні).

1. Безпечні (доброякісні) аритмії — будь-які шлуночкові екстрасистолії (рідкі, часті, політопні, парні), а також короткі епізоди шлуночкової тахікардії за відсутності кардіальної патології, які не викликають порушень гемодинаміки. Прогноз таких шлуночкових аритмій такий самий, як і у здоровій популяції. Показань до антиаритмічної терапії немає.

2. Небезпечні для життя (злоякісні) шлуночкові аритмії — епізоди шлуночкової тахікардії, які призводять до порушення гемодинаміки або фібриляції шлуночків. Ці аритмії, як правило, відзначають у хворих з вираженим структурним ураженням серця (ІХС, застійна СН, кардіоміопатії, вади серця) і порушенням скоротності ЛШ. У таких хворих шлуночкові екстрасистолії є лише частиною спектра шлуночкових порушень ритму. Досить часто у них також виявляють нестійку і стійку шлуночкову тахікардію.

3. Потенційно небезпечні (потенційно злоякісні) шлуночкові аритмії — часті, політопні, парні шлуночкові екстрасистолії, короткі епізоди шлуночкової тахікардії у хворих зі структурним ураженням серця (ІХС, СН, кардіоміопатії, вади серця), що не призводять під час порушення ритму до виражених змін гемодинаміки. Маркер більшої імовірності виникнення життєво небезпечних аритмій серця у цих хворих — систолічна дисфункція ЛШ (ФВ ЛШ <45%).

КЛАСИФІКАЦІЇ АНТИАРИТМІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

Найпоширенішою класифікацією антиаритмічних препаратів (які потенційно можуть бути застосовані для лікування екстрасистолії), залишається класифікація Williams (1969) у модифікації D. Harrison (1979), відповідно до якої всі антиаритмічні препарати поділяють на 4 класи:

Клас I. Блокатори швидких натрієвих каналів

А. Препарати, що помірно сповільнюють деполяризацію та реполяризацію (хінідин, прокаїнамід, дизопірамід, аймалін).

Таблиця 1.3

Систематизація шлуночкових порушень серцевого ритму за R. Myerburg (1984)

Екстрасистоли		Форми шлуночкових аритмій		Морфологія шлуночкових тахікардій
Ступінь тяжкості	Кількість	Ступінь тяжкості	Характеристика	
0	Немає	0	Немає	• Мономорфна • Поліморфна • Пірует • З вихідного тракту ПШ • Двонаправлена
1	Рідка (<1 за год)	1	Поодинокі, мономорфні	
2	Нечаста (2–9 за год)	2	Поодинокі, поліморфні	
3	Проміжна (10–29 за год)	3	Парні, пробіжки (2 або 3–5 комплексів)	
4	Часта (30–59 за год)	4	Нестійка шлуночкова тахікардія (від 6 комплексів до 29 с)	
5	Дуже часта (⩾60 за год)	5	Стійка шлуночкова тахікардія (⩾30 с)	

В. Препарати, що незначно сповільнюють деполяризацію і прискорюють реполяризацію (лідокаїн, мексилетин, токаїнід, фенітоїн).

С. Препарати, що значно сповільнюють швидкість деполяризації і мінімально впливають на реполяризацію (пропафенон, флекаїнід, енкаїнід, етацизин, алапінін).

Клас II. Блокатори β-адренергічних рецепторів без внутрішньої симпатоміметичної активності (пропранолол, метопролол, атенолол, бетаксолол, бізопролол, небіволол, есмолол).

Клас III. Препарати, що сповільнюють реполяризацію і діють на калієві канали (аміодарон, соталол, ібутилід, дофетилід, азимілід, дронедарон).

Клас IV. Блокатори кальцієвих каналів (верапаміл, дилтіазем).

Новий підхід до класифікації антиаритмічних препаратів було запропоновано експертами Європейського кардіологічного товариства в доповіді «Сицилійський гамбіт» (1991). Авторами виділені провідні механізми аритмогенезу, які спричиняють виникнення та підтримку порушень серцевого ритму, а також електрофізіологічні параметри, усунення яких призведе до відновлення і підтримки синусового ритму (чутливі параметри аритмії). Для кожного із цих параметрів запропоновані препарати, здатні його коригувати. Допускається, що один препарат може мати властивості декількох класів антиаритмічних препаратів. Наприклад, пропафенон, що є блокатором натрієвих каналів, одночасно має β-блокуючі властивості; соталол — не лише блокатор β-адренорецепторів, але й блокатор калієвих каналів; аміодарон має властивості всіх чотирьох класів антиаритмічних препаратів, з огляду на його універсальну дію на іонні канали та рецептори.

Загалом для лікування екстрасистолії потенційно можна використовувати антиаритмічні препарати різних класів (табл. 1.4). Препарати класу IB застосовують лише при шлуночкових аритміях, тоді як препарати класу IV — при суправентрикулярних аритміях. Інші антиаритмічні препарати використовують і при шлуночкових, і при суправентрикулярних порушеннях серцевого ритму. Вибір оптимального антиаритмічного препарату у хворих з екстрасистолією має бути індивідуалізованим. Але насамперед варто оцінити доцільність усунення екстрасистолії, порівнявши потенційну користь і ризик призначення антиаритмічних препаратів.

Таблиця 1.4

Антиаритмічні засоби, які призначають для лікування екстрасистолії, та їх дози

Препарат	Середня разова доза *per os*, мг	Середня добова доза *per os*, мг	Максимальна добова доза *per os*, мг
Дизопірамід	100–300	400–800	2000
Хінідин сульфат у лікарській формі ретард	250–500	750–1500	2000
Аймалін	50	200–300	400
Мексилетин	200–400	600–900	1200
Фенітоїн	100–200	1000 у 1-шу добу, далі по 300–500	1000
Пропафенон	150–300	450–900	1200
Флекаїнід	50–100	200	400
Морацизин	200	600–800	1200
Етацизин	50–100	150–200	250
Алапінін	25	75–125	150
Пропранолол	40–80	120–200	400–500
Атенолол	25–50	100–200	200
Метопролол	25–50	100–200	300
Бетаксолол	10	20	40
Бізопролол	5	10	20
Небіволол	5	10	10
Аміодарон	100–200	600–1200	2000 у період насичення
Соталол	40–80	80–160	240
Верапаміл	40–120	200–320	600–720

ПРИНЦИПИ ВЕДЕННЯ ХВОРИХ З ЕКСТРАСИСТОЛІЄЮ

Тактика ведення хворих з екстрасистолією залежить від структурного захворювання серця; частоти виникнення екстрасистол, наявності групових екстрасистол або супутніх пароксизмів тахіаритмії; клінічних симптомів, пов'язаних з аритмією. Показаннями для призначення блокаторів β-адренорецепторів та/чи інших антиаритмічних препаратів при екстрасистолічній аритмії є такі клінічні ситуації:

1) прогресуючий перебіг захворювання серця зі значним збільшенням кількості екстрасистол;

2) часті, політопні, парні, групові й ранні (*R* на *T*) шлуночкові екстрасистолії, що становлять загрозу щодо виникнення у подальшому пароксизмальної шлуночкової тахікардії та фібриляції шлуночків;

3) алоритмія (бі-, три-, квадригемінія), короткі пробіжки передсердної тахікардії, що супроводжуються ознаками СН;

4) екстрасистолічна аритмія на фоні захворювань, що супроводжуються підвищенням ризику загрозливих для життя аритмій (пролапс мітрального клапана, синдром подовженого інтервалу *Q–T* тощо);

5) виникнення чи підвищення частоти екстрасистол під час нападів стенокардії або гострого ІМ;

6) збереження шлуночкових екстрасистол після припинення нападу шлуночкової тахікардії та фібриляції шлуночків;

7) екстрасистоли на фоні аномальних шляхів проведення (WPW-синдрому і синдрому Клерка — Леві — Кристеско).

Хворі з доброякісною шлуночковою екстрасистолією не потребують проведення спеціальної антиаритмічної терапії, але необхідне динамічне спостереження, оскільки у частини з них, за даним Фремінгемського дослідження, шлуночкова екстрасистолія може бути дебютом захворювання серця. У разі екстрасистолії особам молодого віку без структурного ураження серця, особливо при екстрасистолії, що зникає під час фізичного навантаження, антиаритмічні препарати зазвичай не призначають. При суб'єктивній непереносимості екстрасистолії показані раціональна психотерапія, седативні засоби, транквілізатори або антидепресанти. Тривалість лікування залежить від медичних показань і коливається від 3 тиж до 2–3 міс. У разі досягнення стійкого седативного й антиаритмічного ефекту добова доза препарату протягом кожних 6–7 днів знижується на $^1/_3$ до повної відміни. Якщо екстрасистолія виникає на фоні вегетативної дисфункції з ознаками симпатоадреналової активації, показані блокатори β-адренорецепторів, а при домінуванні вагоінсулярних симптомів — М-холінолітики (атропін, препарати беладони, іпатропію бромід). Пацієнти із захворюваннями внутрішніх органів і екстрасистолією насамперед потребують адекватного лікування основного захворювання. В кожному разі обстеження має бути спрямоване на виявлення та усунення потенційних провокуючих факторів екстрасистолії (таких як споживання кофеїну, певні життєві ситуації), а також супутніх порушень (АГ).

При безсимптомній надшлуночковій екстрасистолії антиаритмічні препарати призначати недоцільно. Для лікування симптомної, в тому числі групової, надшлуночкової екстрасистолії у хворих зі структурним ураженням серця без ознак СН терапію переважно починають з антагоністів кальцію (верапаміл, дилтіазем) або блокаторів β-адренорецепторів (пропранолол, метопролол, бізопролол, бетаксолол). У разі відсутності ефекту зазначених антиаритмічних препаратів призначають препарати I класу або комбінації антиаритмічних препаратів з різним механізмом дії. Найбільш апробовані такі комбінації антиаритмічних препаратів: дизопірамід + блокатор β-адренорецепторів; пропафенон + блокатор β-адренорецепторів; препарат IA або IB класу + верапаміл. Аміодарон розглядають як препарат резерву в ситуаціях, коли його призначення виправдане у зв'язку з груповою екстрасистолією та пов'язаних з нею важких клінічних симптомах. Крім того, у певних випадках пригнічення аміодароном передсердної екстрасистолії дозволяє запобігти пароксизмів фібриляції передсердь і суправентрикулярної тахікардії. У гострий період ІМ спеціальне лікування надшлуночкової екстрасистолії, як правило, не показане.

При поодиноких монофокусних шлуночкових екстрасистолах особам із серцево-судинними захворюваннями без порушень гемодинаміки і коронарного кровообігу призначати антиаритмічні препарати не потрібно. Стриманий підхід до призначення антиаритмічних препаратів зумовлений тим, що ризик побічних ефектів при медикаментозному лікуванні доброякісних аритмій вищий, ніж позитивні наслідки лікування. Насамперед ведення цих пацієнтів полягає в терапії основного захворювання, а також застосуванні седативних засобів і методів психотерапії при суб'єктивній непереносимості аритмії.

Потенційно злоякісні шлуночкові аритмії зазвичай виникають на фоні структурного захворювання серця, наприклад ІХС або після перенесеного ІМ. У цих пацієнтів із шлуночковими екстрасистоліями різних градацій існує небезпека виникнення у подальшому пароксизмів шлуночкової тахікардії, тріпотіння чи фібриляції шлуночків. З огляду на це хворі з потенційно злоякісними шлуночковими аритміями насамперед потребують адекватного лікування основного захворювання. З цією

метою проводять корекцію стандартних факторів ризику ІХС (АГ, тютюнопаління, гіперхолестеринемія, цукровий діабет), призначають засоби, ефективність яких доведена у пацієнтів із ІХС (ацетилсаліцилова кислота, блокатори β-адренорецепторів, статини) і СН (інгібітори АПФ, блокатори β-адренорецепторів, антагоністи альдостерону). При поєднанні кардіальної патології з частою шлуночковою екстрасистолією високих градацій здійснюють підбір адекватної антиаритмічної терапії. Препаратами вибору найчастіше є блокатори β-адренорецепторів, особливо за наявності додаткових показань: ІХС, АГ, синусова тахікардія. Високу ефективність цих препаратів пов'язують з їх антиангінальною, антиаритмічною і брадикардитичною дією. За необхідності блокатори β-адренорецепторів комбінують з антиаритмічними препаратами I класу (пропафенон, морацизин, етацизин, дизопірамід), з урахуванням доцільності їх подальшого тривалого застосування.

Гіпотезу про профілактичну ефективність антиаритмічних препаратів I класу при шлуночкових екстрасистоліях для запобігання раптової смерті переглянуто після обнародування результатів дослідження CAST (1989). Прийом флекаїніду й енкаїніду у хворих в постінфарктний період із безсимптомними шлуночковими екстрасистоліями високих градацій супроводжувався достовірним підвищенням ризику раптової смерті порівняно з плацебо. Зазначений феномен пов'язують з аритмогенною і негативною інотропною дією антиаритмічних препаратів I класу. Разом з тим негативні результати дослідження CAST та інших досліджень ефективності антиаритмічних препаратів I класу не виключають можливості їх ефективного нетривалого застосування для лікування шлуночкових екстрасистолій у пацієнтів із ІХС, а також шлуночкових аритмій, зумовлених іншими причинами.

У разі недостатньої ефективності блокаторів β-адренорецепторів та антиаритмічних препаратів I класу призначають аміодарон — один із найбільш ефективних антиаритмічних засобів із найбільш низькою імовірністю аритмогенних ефектів. Аміодарон застосовують при резистентності до інших антиаритмічних препаратів; крім того, він препарат вибору у пацієнтів із життєво небезпечними та клінічно вираженими аритміями на фоні тяжкого структурного захворювання серця.

Обнадійливі результати отримано при застосуванні аміодарону у хворих із частою шлуночковою екстрасистолією після перенесеного ІМ у метааналізі ATMA (1997). У групах пацієнтів, які одержували аміодарон, істотно знижувалася імовірність раптової серцевої смерті, але не відзначали достовірного зниження загальної смертності. Аміодарон — препарат вибору для лікування та попередження шлуночкових аритмій у хворих із систолічною дисфункцією міокарда і СН. Застосування аміодарону в низьких дозах (200 мг/добу) дозволяє зменшити до мінімуму кількість некардіальних побічних ефектів. Альтернативним засобом лікування хворих із шлуночковими аритміями на фоні ІХС є соталол — антиаритмічний препарат III класу з властивостями блокатора β-адренорецепторів.

Висока ефективність аміодарону і соталолу при лікуванні пацієнтів зі злоякісними шлуночковими аритміями не свідчить про відсутність проблеми безпеки цих засобів. Антиаритмічні препарати III класу подовжують коригований інтервал $Q-T$, безпечна границя якого становить 440–460 мс. Якщо показники інтервалу $Q-T$c перевищують зазначені границі, діагностують надбаний синдром подовженого інтервалу $Q-T$. Характерним і специфічним проявом цього стану є поліморфна шлуночкова тахікардія (тахікардія типу пірует), що може трансформуватися у фібриляцію шлуночків. Ризик розвитку аритмогенної дії соталолу найвищий у перші 3 дні прийому препарату. Загалом аритмогенні ефекти соталолу виявляють частіше, ніж при застосуванні аміодарону.

ЛІКУВАННЯ ЕКСТРАСИСТОЛІЇ В ОКРЕМИХ КЛІНІЧНИХ СИТУАЦІЯХ

У хворих із ІМ прогностичне значення і тактика лікування шлуночкових екстрасистолій залежать від терміну їх виникнення. В догоспітальний період ІМ призначають метопролол в дозі 5 мг внутрішньовенно до 3 разів з інтервалом 3–5 хв, далі — *per os* по 25–50 мг 2 рази на добу. При шлуночкових екстрасистоліях високих градацій в гострий період ІМ на фоні базисної терапії (нітрати, антиагреганти, антикоагулянти, інгібітори АПФ, статини тощо), призначають внутрішньовенне болюсне введення лідокаїну в дозі 1 мг/кг маси тіла, а потім переходять на постійну інфузію препарату зі швидкістю 2 мг/хв. Насичувальну та

підтримувальну дози знижують у 2 рази у хворих віком старше 70 років, при кардіогенному шоці та СН. Якщо через 10 хв після першого болюсного введення лідокаїну кількість шлуночкових екстрасистолій не зменшується, додатково струйно вводять 0,5 мг/кг лідокаїну, а швидкість інфузії препарату збільшують до 4мг/хв. За необхідності інфузію лідокаїну продовжують протягом доби. Профілактичне застосування лідокаїну не рекомендується, оскільки є повідомлення, що він може підвищувати смертність хворих з ІМ, насамперед у зв'язку з виникненням асистолії.

При збереженні шлуночкових аритмій високих градацій на фоні терапії лідокаїном і метопрололом застосовують аміодарон, починаючи з дози 600–1200 мг/добу, з подальшим переходом на підтримувальну дозу препарату. Крім того, аміодарон — резервний засіб лікування пароксизмів шлуночкової тахікардії на фоні ІМ.

Для терапії симптоматичних шлуночкових екстрасистолій у хворих із постінфарктним кардіосклерозом найдоцільніше використовувати блокатори β-адренорецепторів, аміодарон або соталол. У пацієнтів із СН застосування інгібіторів АПФ, калійзберігаючих діуретиків, периферичних вазодилататорів забезпечує опосередкований антиаритмічний ефект за рахунок корекції порушень гемодинаміки та нейрогуморального дисбалансу. Разом з тим серцеві глікозиди та петльові діуретики можуть проявляти аритмогенну дію. При поєднанні аміодарону з дигоксином дозу останнього необхідно знизити наполовину у зв'язку з підвищенням загрози глікозидної інтоксикації. Відповідно до рекомендацій Української асоціації кардіологів (2004) при злоякісних шлуночкових порушеннях ритму серця у хворих із низькою ФВ ЛШ і СН показане призначення аміодарону у поєднанні з блокаторами β-адренорецепторів у низьких дозах та інгібіторами АПФ.

Є 4 основні представники класу блокаторів β-адренорецепторів з доведеною здатністю поліпшувати прогноз виживаності та запобігати раптовій смерті у хворих із СН і дисфункцією ЛШ: бізопролол (дослідження CIBIS-II, 1998), метопролол CR/XL (MERIT-HF, 1999), карведилол (COPERNICUS, 2001), небіволол (SENIORS, 2005). Механізм позитивного впливу блокаторів β-адренорецепторів пов'язаний із впливом на РААС і вегетативний баланс, а також з їх антиішемічною дією.

Хворі з прогностично несприятливими аритміями, рефрактерними до антиаритмічної терапії, з вираженими порушеннями гемодинаміки, коронарного кровотоку чи при поєднанні з пароксизмами шлуночкової тахікардії та фібриляції шлуночків мають потребу в хірургічному лікуванні (деструкція ектопічного вогнища, імплантація антитахікардичних пристроїв або використання інших підходів).

Поява екстрасистолічної аритмії у пацієнтів із захворюваннями органів дихання може бути пов'язана із застосуванням β-стимуляторів і гіпертензією малого кола кровообігу. У цьому разі краще застосовувати антагоністи кальцію (верапаміл, дилтіазем), що зменшують вираженість легеневої гіпертензії. Можливе також обережне застосування високоселективних блокаторів β-адренорецепторів і аміодарону.

Принципи лікування парасистолії такі ж, як і екстрасистолії. Проте частіше відзначають рефрактерність до медикаментозної терапії. Застосування антиаритмічних препаратів показане при шлуночковій парасистолічній тахікардії, а також у разі симптоматичної парасистолії. Найбільш ефективний засіб лікування парасистолії — аміодарон.

ВИСНОВКИ

Екстрасистолія — найпоширеніше порушення ритму серця. Суправентрикулярна та шлуночкова екстрасистолія може виникати при багатьох кардіальних і екстракардіальних захворюваннях, її можуть випадково виявити у практично здорових осіб. Комплекс сучасних інструментальних і лабораторних методів обстеження пацієнтів з екстрасистолією спрямований на встановлення її причин і механізмів, кількості та градації, клінічного і прогностичного значення, проведення стратифікації ризику. Загальна стратегія ведення хворих з екстрасистолією й, зокрема, доцільність її усунення за допомогою антиаритмічних препаратів визначають залежно від співвідношення потенційної користі лікування для усунення аритмій, поліпшення прогнозу виживаності й ризику виникнення аритмогенних та інших побічних ефектів терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Голицын С.П. (2000) Грани пользы и риска при лечении желудочковых нарушений ритма сердца. Междунар. журн. мед. практ., 56–64.
2. Денисюк В.И., Дзяк Г.В., Мороз В.М. (2005) Лечение аритмий: пути повышения эффективности и безопасности антиаритмических препаратов. ГП ГКФ, Винница, 640 с.
3. Дощицин В.Л. (1999) Внезапная аритмическая смерть и угрожающие аритмии. Рос. кардиол. журн., 1: 43–49.

4. Кушаковский М.С. (1998) Аритмии сердца. ИКФ Фолиант, Санкт-Петербург, 640 с.
5. Мазур Н.А., Абдала А. (1995) Фармакотерапия аритмий. Оверлей, Москва, 224 с.
6. Мешков А.П. (1996) Аритмии сердца: диагностика и лечение. Нижний Новгород, 122 с.
7. Рейнгардене Д.И., Азаравичене А.П. (2004) Эффективность амиодарона (кордарона) при предсердной экстрасистолии. Терапевт. арх., 87–89.
8. Сычев О.С., Епанчинцева О.А., Левчук Е.В. (2005) Исследование эффективности бисопролола для лечения желудочковых аритмий у больных ишемической болезнью сердца с сердечной недостаточностью. Мистецтво лікування, 79–83.
9. Сычев О.С., Соловьян А.Н., Шуба О.В. и др. (2005) Применение небиволола у больных с нарушениями ритма сердца при ишемической болезни сердца и эссенциальной артериальной гипертензии. Укр. кардіол. журн., 57–64.
10. Фомина И.Г. (2003) Нарушения сердечного ритма. ИД Русский врач, Москва, 192 с.
11. Царегородцев Д.А. (2001) Проблема медикаментознорезистентных аритмий. Рос. кадиол. журн., 2: 51–60.

ГЛАВА 2 ■ ПОРУШЕННЯ РЕПОЛЯРИЗАЦІЇ ШЛУНОЧКІВ СЕРЦЯ: МЕХАНІЗМИ ВИНИКНЕННЯ, МЕТОДИ ВИЯВЛЕННЯ ТА КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

О.С. Сичов

МЕТОДИКА ВИЗНАЧЕННЯ ІНТЕРВАЛУ *Q–T* І ЙОГО ДИСПЕРСІЇ. НОРМАЛЬНІ ЗНАЧЕННЯ 1043
СИНДРОМ ПОДОВЖЕНОГО ІНТЕРВАЛУ *Q–T*: КЛАСИФІКАЦІЯ, ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКА 1045
СИНДРОМ УКОРОЧЕНОГО ІНТЕРВАЛУ *Q–T* 1048
ІНТЕРВАЛ *Q–T*, ДИСПЕРСІЯ *Q–T* У ПАЦІЄНТІВ З ІХС ІЗ ШЛУНОЧКОВИМИ АРИТМІЯМИ 1048
ІНТЕРВАЛ *Q–T* І СУПУТНІ ЗАХВОРЮВАННЯ (АГ, ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ) 1050
Q–T, ХСН І ДКМП 1051
Q–T І ГКМП 1051
ПРОГНОСТИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ ІНТЕРВАЛУ *Q–T* І ЙОГО ДИСПЕРСІЇ 1051
ІНТЕРВАЛ *Q–T*, ЙОГО ДИСПЕРСІЯ ТА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ 1053
РОЛЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ВИНИКНЕННІ НАБУТОГО СИНДРОМУ ПОДОВЖЕНОГО ІНТЕРВАЛУ *Q–T* 1053
ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ ПОДОВЖЕНОГО ІНТЕРВАЛУ *Q–T* 1054
ЛІТЕРАТУРА 1056

Актуальність проблеми стратифікації ризику пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, і, перш за все, з ІХС, зумовлена тим, що нині ця нозологічна група продовжує залишатися провідною причиною смерті у більшості розвинених країн. Важливим для прогнозу фактором є електрична нестабільність міокарда, що відображає вразливість міокарда для розвитку загрозливих для життя аритмій. Складові електричної нестабільності такі: аритмогенний субстрат (стійкий, нестійкий), що провокує фактори-тригери (шлуночкова екстрасистолія, ішемія міокарда). Негомогенна хвиля деполяризації міокарда, що виникає внаслідок порушення проведення імпульсу в зонах з вираженою ішемією міокарда, призводить до можливої багаторазової циркуляції хвилі та розвитку небезпечних для життя порушень ритму серця. Останнім часом велика увага приділяється розробці таких неінвазивних і простих маркерів аритмогенезу, як тривалість інтервалу *Q–T*, величина його дисперсії (*dQ–T*) і їх похідні.

Інтервал *Q–T* відображає тривалість ПД клітин міокарда (електрична систола шлуночків), включаючи як деполяризацію, так і реполяризацію, а його подовження — сповільнену й асинхронну реполяризацію міокарда шлуночків. ЕКГ записується у стані спокою на швидкості 50 мм/с, інтервал *Q–T* вимірюється не менше ніж у 3 послідовних циклах з обчисленням середніх значень. Не аналізують ЕКГ з нечіткою диференціацією зубця *T*, з блокадою ніжок пучка Гіса, частковим і повним порушенням внутрішньошлуночкової провідності, фібриляцією передсердь. Не оцінюють величини інтервалу *Q–T* у комплексах екстрасистол, комплексах перед екстрасистолами та наступних за екстрасистолами. Оптимальним для вимірювання на стандартній ЕКГ спокою вважають II стандартне відведення, а у разі вираженої хвилі U або згладженості зубця *T* — I стандартне чи грудне відведення V_5. У загальному вигляді цей інтервал визначають як відстань між початком зубця *Q* (або точкою відхилення кардіограми від ізолінії після закінчення зубця *P*) і закінченням зубця *T* і вимірюють у мілісекундах. При вимірі «вручну», найчастіше закінчення зубця *T* визначають як місце перетину ізоелектричної лінії ТР і дотичної, проведеної по максимальному нахилу низхідного коліна зубця *T* (класичний метод

E. Lepeshkin і B. Surawicz). Тривалість інтервалу *Q–T* змінюється залежно від ЧСС, статі, віку, стану нейрогормональної регуляції, психоемоційного та фізичного напруження.

Електрофізіологічною основою, що визначає тривалість кінцевої частини ПД, є стан іонних каналів мембрани кардіоміоцита (переважно повільні калієві канали ІК, менш значимі — IK_1 та ІСа).

У всіх клітин з обох боків їх мембрани існують електричні потенціали. Існування мембранних потенціалів зумовлене тим, що концентрація іонів у цитоплазмі значно відрізняється від такої в інтерстиціальній рідині й іони, що рухаються проти градієнта концентрації шляхом дифузії на напівпроникних мембранах, сприяють виникненню різниці потенціалів. Необхідно враховувати три найважливіші іони: натрій (Na^+), кальцій (Ca^{2+}), концентрація яких в інтерстиціальній рідини вища, ніж всередині клітин, і калій (K^+), розподіл якого протилежний. Дифузія іонів через мембрану клітини відбувається через канали, специфічні для певних іонів. На рис. 2.1 показано, як у відповідь на електричний синусовий або інший імпульс генерується ПД, що створюється спрямованим за градієнтом концентрації іонним потоком через іонні канали.

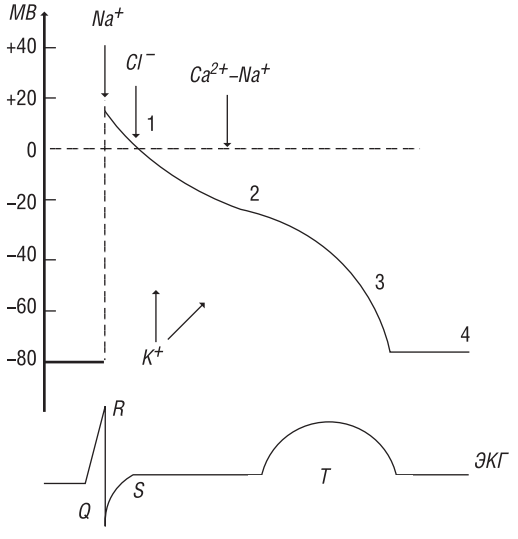


Рис. 2.1. *Трансмембранний ПД*

Фази ПД:

0 — фаза швидкої деполяризації (10 мс): початкова фаза порушення, активація швидких Na-каналів (іони Na^+ направляються всередину клітини).

1 — фаза ранньої швидкої реполяризації: відновлення початкової полярності мембрани кардіоміоцита (перенесення іонів хлору (Cl^-) всередину клітини).

2 — фаза плато: повільної реполяризації (200 мс): всередину клітини надходять іони Ca^{2+} і Na^+.

3 — кінцева частина швидкої реполяризації кардіоміоцитів: іони K^+ з клітини надходять у позаклітинну рідину).

4 — потенціал спокою — діастола на ЕКГ. В останній фазі концентрація іонів K^+ в 30 разів вища всередині клітини, ніж у позаклітинній рідині, а в позаклітинній рідині концентрація іонів Na^+ вища у 20 разів, Ca^{2+} — у 25 разів, завдяки чому відбувається підтримка активної функції іонних каналів.

При порушенні роботи іонних каналів (причинами можуть бути, зокрема, гіпертрофія чи ішемія м'язового волокна, порушення електролітного складу як всередині, так і поза клітиною, спрямована дія зовнішніх хімічних агентів), тривалість електричної систоли може збільшуватися, причому в ряді випадків тривалість ПД може в різних кардіоміоцитах збільшуватися по-різному, що створює умови для виникнення аритмій за типом «повторного входу». Проте на тому рівні досліджень, що доступний у клінічній практиці, ми стикаємся не з показниками електрофізіологічного стану окремих кардіоміоцитів, а з комбінованим ПД від цілої ділянки серцевого м'яза (а у разі з дискордантними відведеннями — з проекцією глобального вектора електричної осі серця, що практично виключає топографічну вибірковість у відображенні електричної активності серця). Отже, показники негомогенної реполяризації лише частково відображають електрофізіологічний статус кардіоміоцитів, великий вплив на них має стан магістральних відділів провідної системи серця та автономної нервової системи серця, питома вага фіброзної сполучної тканини у структурі ділянки міокарда (що особливо актуально за наявності рубцевих змін у міокарді) і маса ділянки фіброзу серцевого м'яза. Результати проведених досліджень демонструють зв'язок поверхово визначеної негомогенної реполяризації з різною міокардіальною патологією.Таким чином, можна вважати, що в різних ситуаціях цей показник може бути або причиною, або супутнім маркером, або наслідком патологічного стану міокарда.

Коригований інтервал *Q–T* (*Q–Tc*) — похідний показник від інтервалу *Q–T*. Коректне вимірювання цього інтервалу — обов'язковий компонент дослідження, необхідний для встановлення діагнозу, визначення тактики лікування, оцінки ефективності проведеної терапії.

Спроби знайти точне математичне співвідношення ЧСС і *Q–T* беруть початок з 1920 р., коли майже одночасно й незалежно один від одного L. Fridericia і H. Bazett запропонували ви-

користовувати практично однаковий спосіб обчислення належного значення інтервалу $Q–T$. Історично «вижили» дві формули H. Bazett, отримані на підставі результатів ЕКГ обстеження 39 здорових чоловіків молодого віку. Одну використовують для розрахунку належного інтервалу $Q–T\partial$ і розраховують за формулою:

$$Q–T\partial=k\sqrt{R–R},$$

де k — емпірично знайдений коефіцієнт, становить 0,37 для чоловіків і 0,40 — для жінок. Подовженням вважається перевищення належного значення інтервалу $Q–T\partial$ більше ніж на 0,02 с. Іншу формулу H. Bazett використовують для визначення коригованого інтервалу $Q–Tc$, розрахованого за формулою:

$$Q–Tc = Q–T/\sqrt{R–R},$$

де $Q–T$ і $R–R$ — інтервали, що вимірюються на ЕКГ, $Q–Tc$ —коригований інтервал $Q–T$. Зміст цього перетворення полягає от у чому: тривалість інтервалу $Q–T$ математично прирівнюється до такої при частоті 60 скорочень за хвилину. За даним методом розрахунку $Q–Tc$ у нормі у дорослих не має перевищувати 440 мс.

У 1985 р. P. Schwartz з використанням вищенаведеної формули ($Q–Tc=Q–T/\sqrt{R–R}$), запропонував великі й малі клініко-ЕКГ-критерії для встановлення діагнозу синдрому подовженого інтервалу $Q–T$ (див. далі табл. 2.2).

Відносно одиниць виміру цього показника та інших інтервалів ЕКГ, які коригуються формулою H. Bazett, існує кілька різних точок зору. Відповідно до вищенаведеної формули, були запропоновані виміри в одиницях $с^{-1}$, проте вимірювання у секундах і мілісекундах набагато зручніше у практичному плані й має логічне обґрунтування.

У наукових дослідженнях, крім ранніх рівнянь корекції (формула H. Bazett), використовують інші способи та формули, що ґрунтуються на рівняннях лінійної регресії (додатки 4–6).

Дисперсія інтервалу $Q–T$ ($dQ–T$) показує неоднорідність шлуночкової реполяризації міокарда. Її визначають як різницю між найбільшим і найменшим значеннями інтервалу $Q–T$ у 12 стандартних відведеннях ЕКГ:

$$dQ–T=Q–T_{max}—Q–T_{min}.$$

Стандартні 12 відведень ЕКГ рекомендується записувати у спокої, в денний час, при швидкості 50 мм/с на 12-канальному електрокардіографі, а інтервали $Q–T$ вимірювати у всіх 12 (мінімум 8) відведеннях, не менше 2 у кожному. Одиниці вимірювання — мілісекунди (мс).

Коригована дисперсія інтервалу $Q–T$ ($dQ–Tc$) — величина, що обчислюється при застосуванні формули визначення $dQ–T$ до коригованих інтервалів $Q–T$:

$$dQ–Tc=Q–Tc_{max}—Q–Tc_{min}.$$

При дослідженні 4866 осіб різних вікових груп встановлено, що і у здорових людей, і у пацієнтів з різною кардіальною патологією при використанні автоматичного методу обробки ЕКГ верхня границя нормального значення $dQ–T$ — 50 мс є досить достовірним критерієм. Граничне значення 50 мс, за даними D. Dabar і співавторів (1996), передбачає раптову серцеву смерть із 92% чутливістю і 43% специфічністю.

Стандартизована дисперсія $Q–T$ ($dQ–Tadj$) — дисперсія $Q–T$, яка ділиться на квадратний корінь з використаних у підрахунку відведень (N):

$$dQ–Tadj = dQ–T/v.$$

Зміст цієї формули полягає в тому, щоб мати можливість порівнювати між собою результати аналізів ЕКГ, при яких використали різну кількість відведень. Автори методу вважають, що чим менше відведень використовувалося в обчисленнях (за технічними чи будь-якими іншими причинами), тим вища ймовірність одержання заниженого значення $dQ–T$. Формула тим значніше зменшує результат підрахунку, чим більше відведень використовують в аналізі. Так само цю формулу застосовують і щодо частотно коригованих показників ($dQ–Tadj$).

Слід відзначити, що разом з цим найпоширенішим і найбільш простим з математичної точки зору маркером негомогенної реполяризації були запропоновані й інші більш складні показники, такі як коефіцієнт варіації та стандартне відхилення значень тривалості інтервалу $Q–T$ від його середнього значення. Одним із перспективних підходів до аналізу негомогенної реполяризації можна вважати дослідження неоднорідності морфології кінцевої частини зубця T, але цей метод потребує наявності відповідного апаратно-програмного забезпечення.

Інтервал $J–T$ — сучасний показник, що характеризує винятково процеси реполяризації міокарда шлуночків. На відміну від інтервалу $Q–T$, точкою відліку цього інтервалу є точка J (місце переходу кінцевої частини комплексу QRS у сегмент ST).

Коригований інтервал $J–T$ ($J–Tc$) — похідна від інтервалу $J–T$, отримана за формулою:

$$J–Tc = J–T/\sqrt{R–R},$$

де $J–T$ і $R–R$ — інтервали, що вимірюються на ЕКГ, $J–Tc$ — коригований інтервал $J–T$.

Коригована дисперсія інтервалу $J–T$ ($dJ–Tc$) обчислюється за формулою:

$$dJ–Tc = J–Tc_{max}—J–Tc_{min}.$$

МЕТОДИКА ВИЗНАЧЕННЯ ІНТЕРВАЛУ *Q–T* І ЙОГО ДИСПЕРСІЇ. НОРМАЛЬНІ ЗНАЧЕННЯ

Інтервал *Q–T* і його дисперсію можуть визначати при аналізі:

- 8–12 відведень поверхневої ЕКГ;
- ортогональних відведень X, Y, Z Франка ЕКГ високого розрізнення;
- даних добового холтерівського моніторування ЕКГ.

Інтервал Q–T, його дисперсія при поверхневій ЕКГ

В основі діагностики будь-яких форм синдрому подовженого інтервалу *Q–T* лежить коректне вимірювання точності оцінки тривалості інтервалу *Q–T*. Основні труднощі зазвичай виникають при визначенні початку зубця *Q* і кінця зубця *T*, а також за необхідності диференціації зубців *T* і *U*, при наявності останнього.

Проблема дисперсії початку комплексу *QRS*, що проявляється в неодночасному початку електричної систоли шлуночків у різних відведеннях, вирішується використанням такого стандарту: початком інтервалу *Q–T* вважають саму ранню точку комплексу *QRS*, що відповідає переходу ізоелектричної лінії сегмента *PQ* (*R*) у зубець *Q* (*R*).

Наступною технічною проблемою є необхідність коректного визначення закінчення зубця *T*. При синусовій брадикардії, гіпокаліємії, синдромах подовженого *Q–T* і при деяких інших станах зубець *U*, зазвичай не виражений на ЕКГ, досягає амплітуди, що дорівнює амплітуді зубця *T*. У ряді випадків ці два зубці настільки близько розміщені один до одного, що інтервал *T–U* не встигає досягти ізолінії — випадки так званого злиття *T* і *U*. У найбільш несприятливому варіанті такого злиття відсутня навіть западина між зубцями *T* і *U*, що практично виключає можливість визначити справжнє закінчення зубця *T* за морфологією кінцевої частини електричної систоли в одному кардіоциклі. На сьогодні ця проблема має кілька варіантів вирішення. При наявності розділової западини між зубцями *T* і *U* закінчення зубця *T* може бути визначено як найбільш поглиблене місце розділової западини і перетин з ізолінією, дотичною до найбільш стрімкої ділянки низхідної частини зубця *T* (класичний метод Лепешкіна), або відрізка, що сполучає вершину і найбільш стрімку ділянку низхідної частини зубця *T* (модифікований метод Лепешкіна), математичне продовження низхідної частини зубця *T* до перетину з ізолінією у вигляді експонентної чи параболічної кривої, результат комбінованого аналізу розбитого на сегменти кардіоциклу.

У разі потреби диференціювати двофазний зубець *T* або розщеплений зубець *T* з апікальною виїмкою від неповного злиття зубців *T* і *U*, використовують такі критерії (D. Pinsky і співавтори):

1) зубець *U* має найбільшу амплітуду у відведеннях V_2—V_3;

2) при багатоканальній реєстрації амплітуда зубця *U* у 98% випадків перебуває в межах 25% від найбільшого значення амплітуди зубця *T* у всіх відведеннях і, як правило, не перевищує 50% амплітуди зубця *T* у цьому ж відведенні;

3) амплітуда зубця *U* коливається відповідно до коливань зубця *T*;

4) при порівнянні суміжних відведень зубці *U* у них практично не відрізняються за амплітудою і тривалістю;

5) для розділового поглиблення між зубцями *T* і *U* типова різка зміна амплітуди;

6) тривалість розділової виїмки між зубцями *T* і *U* зазвичай перевищує 0,15 с, тоді як відстань між вершинами розщепленого зубця *T* менша цієї величини.

У разі ізоелектричного зубця *T* визначити дійсну тривалість інтервалу *Q–T* практично неможливо, тому в аналіз відведення з подібними комплексами *QRST* не включаються.

Ще одна проблема пов'язана з логічним обґрунтуванням вибору відведень стандартної ЕКГ для подальшого аналізу, оскільки виникає закономірне питання: чи правомірно зіставляти результати, отримані при аналізі 12 відведень і, скажімо, 7? Чи не занижується значення дисперсії при аналізі неповного набору відведень? Компромісним можна вважати рішення, запропоноване учасниками Роттердамского дослідження, які довели, що в комплект досліджуваних відведень необхідне включення лише 8 із 12 стандартних відведень (6 прекардіальних відведень за Вільсоном і I, II за Ейнтховеном), оскільки інші відведення за Ейнтховеном і Голдбергером можуть бути отримані математичним шляхом із двох вищезазначених:

III=II—I; aVR=(I+II):2; aVL=(I—III):2; aVF=(II+III):2.

Відповідно до вищенаведеного математичного узагальнення у ролі двох стандартних відведень за Ейнтховеном можуть бути використані будь-які два — I, II і III.

Джерелом погрішності при вимірюванні дисперсії *Q–T* у відведеннях є також використання в аналізі неодночасно отриманих записів щодо відведень. У разі реєстрації ЕКГ на одно-, дво-

або триканальному електрокардіографі відбувається змішування показників дисперсії та варіабельності $Q–T$, що може змінити результат виміру в непрогнозований бік.

Використання автоматизованих систем обробки ЕКГ для оцінки тривалості реполяризації міокарда та її негомогенності

Для більш точної оцінки реполяризації рекомендується використовувати динамічну ЕКГ (холтерівське моніторування).

Можна використовувати 3 псевдоортогональних відведення Франка: X, Y, Z ЕКГ високого розрізнення, які дозволяють проводити більш адекватну автоматичну калькуляцію тривалості інтервалу $Q–T$, уникати додаткових перешкод, використовувати інші можливості для аналізу серцевого циклу (оцінка дисперсії реполяризації та ППШ).

У зв'язку з обмеженою кількістю відведень, постуральних змін, дислокації електродів, артефактів і маловивченого впливу добових коливань вегетативної регуляції ритму серця на динаміку інтервалу $Q–T$, його оцінка при холтерівському моніторуванні складніша, ніж на ЕКГ спокою. Проте багатьма авторами показана перевага цього методу, пов'язана з можливістю автоматичного аналізу близько 100 тис. інтервалів $R–R$ і $Q–T$ ($Q–T_{max}$, $Q–T_{min}$, $Q–Tc$), вимірюваних в основному у відведенні CM_5 (V_5).

У ряді досліджень продемонстрована висока кореляція між тривалістю інтервалу $Q–T$, вимірюваного одночасно на стандартній ЕКГ і при холтерівському моніторуванні ЕКГ. Так, у роботі J. Christiansen і співавторів виміри проводили «вручну» двома незалежними експертами у відведеннях V_1 і V_5 у 14 хворих віком 4–36 років при швидкості запису 25 мм/с. Всього проаналізовано 100 пар вимірюваних інтервалів $Q–T$. При порівнянні двох методів виміру, особливо у відведенні V_5, відзначена висока кореляція: r від 0,872 до 0,988. При аналізі результатів холтерівського моніторування ЕКГ інтервал $Q–T$ максимальний ($Q–T_{max}$), мінімальний ($Q–T_{min}$), коригований ($Q–Tc$), вимірюють в основному у відведенні CM_1 (V_5). Аналізуючи результати 650 вимірів $Q–T$ з 18 холтерівських стрічок, P. Laguna і співавтори одержали відмінності між значеннями інтервалу $Q–T$ при автоматичному та «ручному» вимірюванні в середньому на 2,417 мс. R. Baranowski та співавтори, аналізуючи результати автоматичного визначення тривалості $Q–T$ інтервалу при холтерівському моніторуванні ЕКГ у здорових і пацієнтів із кардіальною патологією, вивчили відтворюваність вимірювання цього показника. Виявилося, що вона найбільш виражена в діапазонах ЧСС 75–80 і 95–100 уд./хв.

При холтерівському моніторуванні ЕКГ багато дослідників застосовують оцінку $dQ–T$ за аналізом двох стандартних каналів запису — CM_1 і CM_5. На жаль, на сьогодні відсутні єдині критерії оцінки допустимих значень $dQ–Tc$ у пацієнтів з ІХС при аналізі записів холтерівського моніторування ЕКГ. N. McLaughlin і співавтори (1996) порівняли у своїй роботі чотири алгоритми для автоматизованих систем, що найчастіше використовуються: простий і диференційний граничний (threshold) методи, метод перехоплення низхідної кривої зубця T (slope intercept) і метод продовження відрізка між верхівкою та точкою дотику спадної кривої зубця T з ізолінією (peak slope intercept). Перші два методи визначають кінець хвилі T як місце її останнього перетину з деяким граничним рівнем, що підбирається емпірично залежно від рівня шумів і ступеня посилення сигналу. Інші два алгоритми — модифікації тангенціального методу. В результаті встановлено, що похибка при використанні цих алгоритмів у пацієнтів із кардіальною патологією була у 2 рази вищою, ніж у здорових осіб, що автори пояснюють більш низьким середнім значенням амплітуди зубця T у 1-й групі. Також отримана більш висока вірогідність при використанні тангенціального методу. I. Savelieva і співавтори (1998) при дослідженні здорових добровольців, хворих, які перенесли ІМ, і пацієнтів із ГКМП граничний метод використовували лише для виключення з аналізу відведень з недостатньою амплітудою зубця T. У подальшому закінчення зубця T визначали алгоритмом підбору найменшого квадрата (least-square fitting), а верхівку зубця T — методом регіонального центрування (regional centering). При аналізі подібним методом серій ЕКГ того самого пацієнта і подальшій статистичній обробці результатів всіх пацієнтів отримано досить низький коефіцієнт варіабельності (до 2%) як прояв високої відтворюваності методу. Цими ж авторами проведено порівняння результатів автоматичного та мануального аналізу ЕКГ.

Цікаві одержані дані про добові ритми дисперсії $dQ–T$, отримані при холтерівському моніторуванні ЕКГ. Виявлене достовірне збільшення дисперсії інтервалу $dQ–T$ вночі та в ранкові години, що, ймовірно, і підвищує ризик раптової смерті в цей час у осіб із різними серцево-судинними захворюваннями (ішемія та ІМ, СН тощо).

Фізіологічні фактори (вік, стать, нейроендокринна система, фізичне навантаження, маса тіла, охолодження), що впливають на процеси реполяризації шлуночків

Клінічні та експериментальні роботи свідчать про те, що величина інтервалу $Q–T$ і його дисперсія залежать від статі обстежуваного. За да-

ними стандартної ЕКГ спокою у жінок довший інтервал $Q–Tc$, менша дисперсія цього інтервалу $dQ–Tc$, менша амплітуда і тривалість зубця T, ніж у чоловіків. Під час фізичного навантаження при підвищенні ЧСС $Q–T$-інтервал стає довшим у жінок порівняно з чоловіками, тобто є більш постійною величиною. Можливо, саме цим можна пояснити більш високий ризик виникнення torsade de pointes на фоні прийому антиаритмічних препаратів, здатних подовжувати цей інтервал, і більш часті проаритмогенні ефекти цієї групи препаратів у жінок. Подібні відмінності можуть бути пов'язані з впливом естрогену та прогестерону, а також особливостями вегетативної нервової системи у осіб жіночої статі.

Статеві відмінності тривалості й дисперсії інтервалу $Q–T$ стають помітними у пубертатний період, максимально виражені у віці 24–25 років і знову нівелюються до 70-річного віку. Зміни тонусу нейроендокринної регуляції серця виявляють при холтерівському моніторуванні ЕКГ, коли в добовому циклі відбувається постійна зміна рівня фізичної та емоційної активності, здійснюються складні перебудови функціональних систем організму при переході від сну до активності.

Значення дисперсії $dQ–T$ у період вагітності (36–40 тиж) перевищують показники здорових жінок. Відзначено наявність достовірної позитивної кореляції між дисперсією $Q–T$ і масою тіла. Хоча підвищення цього показника у важкоатлетів пов'язують із фізіологічною гіпертрофією міокарда ЛШ, характерною для спортсменів.

Встановлено вплив охолодження організму на негомогенність процесів реполяризації шлуночків у бік значного підвищення цього показника.

СИНДРОМ ПОДОВЖЕНОГО ІНТЕРВАЛУ $Q–T$: КЛАСИФІКАЦІЯ, ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКА

Класифікація синдрому подовженого інтервалу $Q–T$. Історія відкриття

Встановлено, що як вроджені, так і набуті форми подовження інтервалу $Q–T$ є предикторами фатальних порушень ритму, які, в свою чергу, призводять до раптової смерті хворих. Існує кілька критеріїв, закладених в основу класифікації подовження інтервалу $Q–T$:

Набуте подовження інтервалу Q–T

1. Гостре:

а) отруєння речовинами, що мають кардіотоксичну дія (плюмбум, арсен, гідраргірум) і сповільнюють процес реполяризації шлуночків:

- антиаритмічними препаратами (хінідину сульфат, дизопірамід, прокаїнамід, аміодарон, соталол, аймалін);
- психотропними засобами (амітриптилін, хлорпромазин);
- адреноміметиками (сальбутамол, фенотерол);
- артеріальними вазодилататорами (дигідропіридини, фентоламін);
- антибіотиками (еритроміцин, галофантрин, хлорохін);
- антигістамінними засобами (астемізол, терфенадин);
- діуретиками (фуросемід);
- прокінетиками (метоклопрамід, цизаприд);

б) гостре порушення електролітного балансу (гіпокаліємія, гіпокальціємія, гіпомагніємія) внаслідок застосування діуретиків;

в) порушення з боку ЦНС:

- травма головного мозку;
- субарахноїдальний крововилив;
- пухлина;
- тромбоз;
- емболія;

г) гострий ІМ;

д) інфекційний чи алергічний міокардит.

Відповідно до рекомендацій Асоціації кардіологів України з профілактики раптової кардіальної смерті неінвазивними провісниками пірует-тахікардії внаслідок проаритмогенної дії препаратів є тривалість інтервалу $Q–T$ >600 мс, подовження інтервалу $T–U$, наявність T-alternans (коливання конфігурації та амплітуди зубця T), зміна конфігурації $T–U$ у постекстрасистолічному комплексі, а також наявність маленьких піруетів (torsadelets).

2. Хронічне:

а) хронічні захворювання серцево-судинної системи (різні форми ІХС, АГ, ДКМП, ГКМП, застійна СН, пролапс мітрального клапана, вроджені вади серця);

б) патологічні стани, не пов'язані з первинним ураженням серця (цукровий діабет, ХОХЛ, термінальна стадія ХНН, хвороба Бехчета, неврогенна анорексія, низькобілкова дієта, хронічний алкоголізм, остеогенна саркома, карцинома легені, сімейний періодичний параліч, отрута скорпіонів, синдром Конна, феохромоцитома, гіпотермія, ваготонія).

Вроджене подовження інтервалу Q–T

1. За етіологією: спадкові форми: синдром Джервелла — Ланге-Нільсена (поєднання нападів втрати свідомості й раптової смерті з вродженою глухонімотою) і синдром Романо — Уорда (без вродженої глухонімоти).

2. За клінічними проявами:

- синкопе + подовження інтервалу *Q–T* (38%);
- ізольоване подовження інтервалу *Q–T* (40%);
- синкопе без подовження інтервалу *Q–T* (11%);
- прихована форма — латентний перебіг синдрому (11%).

3. Молекулярно-генетичні варіанти синдрому подовженого інтервалу *Q–T* (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Молекулярно-генетичні варіанти синдрому подовженого інтервалу Q–T

Варіант	Локалізація	Ген	Білковий продукт
LQ–T1	11p15.5	KCNQ1 (KvLQ–T1)	α-субодиниця калієвого каналу
LQ–T2	7q35–36	HERG	α-субодиниця калієвого каналу
LQ–T3	3p21–24	SCN5A	натрієвий канал
LQ–T4	4q25–27		
LQ–T5	21q22.1–22	KCNE1 (MinK)	β-субодиниця калієвого каналу
LQ–T6	21q22.1–22	KCNE2 (MiRP 1)	β-субодиниця калієвого каналу
JLN1	11p15.5	KCNQ1	α-субодиниця калієвого каналу
JLN2	21q22.1–22	KCNE1	β-субодиниця калієвого каналу

Історія відкриття синдрому, найбільш імовірно, починає відлік із 1856 р., коли T. Meissner описав раптову смерть під час стресової ситуації людини молодого віку, у родині якого ще двоє дітей померли за аналогічних обставин. Лише через 100 років, у 1957 р. A. Jervell і F. Lange-Nielsen надали повний клінічний опис синдрому подовженого інтервалу *Q–T* у чотирьох членів однієї родини з вродженою глухотою, частими нападами втрати свідомості та стійким подовженням інтервалу *Q–T* на ЕКГ. Незабаром C. Romano (1963) і O. Ward (1964) навели спостереження аналогічного синдрому, але без вродженої глухоти. Відтоді відомі два варіанти спадкового синдрому подовженого інтервалу *Q–T*: Романо — Уорда (аутосомно-домінантний і аутосомно-рецесивний) і Джервелла — Ланге-Нільсена. В останньому випадку подовження *Q–T* поєднується із вродженою глухотою.

Поширеність

Встановлено, що синдром Романо — Уорда визначають у популяції з частотою 1:10 000, а в дитячому віці 1:5000–1:7000. Синдром Джервелла — Ланге-Нільсена — найрідша патологія. За даними G. Fraser, цей синдром відзначали в популяції 4–10-річних дітей Об'єднаного Королівства з частотою 1,6 на 1 млн. За даними J. Bricker (1984), синдром подовженого інтервалу *Q–T* з високою частотою виявляють у осіб із пароксизмальними станами, а у дітей із вродженою глухотою — близько 0,8%. При обстеженні груп пацієнтів із кардіогенними синкопальними станами синдром відзначали у 36% випадків. Є дані щодо високої частоти виявлення патологічного подовження інтервалу *Q–T* при супутньому ЕКГ-обстеженні.

Етіологія та патогенетичні механізми спадкового синдрому подовженого інтервалу *Q–T*

Етіологія синдрому донедавна залишалася не повністю вивченою, хоча виявлення захворювання у декількох членів однієї родини дозволило практично з моменту першого опису розглядати його як спадкову патологію. В патогенезі синдрому подовженого інтервалу *Q–T* провідна роль належить кільком основним гіпотезам. Одна з них — гіпотеза симпатичного дисбалансу припускає порушення правобічної симпатичної іннервації серця з перевагою лівосторонніх симпатичних впливів. Проте як основна існує гіпотеза внутрішньосерцевих аномалій, яка погоджується з теорією про патологію іонних каналів. Мутації в генах, відповідальних за розвиток синдрому подовженого інтервалу *Q–T*, призводять до порушення функціонування іонних каналів (калієвого чи натрієвого) і збільшення тривалості ПД у кардіоміоциті, що полегшує появу ранніх або пізніх післядеполяризацій і, таким чином, поліморфної шлуночкової тахікардії типу пірует (torsades de pointes). За механізмом розвитку шлуночкових тахікардій всі вроджені синдроми подовженого інтервалу *Q–T* виділяють у групу адренергічно залежних (шлуночкова тахікардія у цих хворих розвивається на фоні підвищеного симпатичного тонусу), тоді як синдроми набутого подовження інтервалу *Q–T* становлять групу паузозалежних (шлуночкова тахікардія, переважно піруетна, виникає після подовженого інтервалу *R–R* у вигляді декількох повторень патерну, що прискорюється, «довгий *R–R* — короткий *R–R*»). Розподіл цей досить умовний, оскільки є дані про наявність, наприклад ідіопатичного паузозалежного синдрому подовженого *Q–T*. Крім того, зареєстровані випадки, коли прийом медикаментів призводить до маніфестації безсимптомного раніше вродженого синдрому подовженого інтервалу *Q–T*.

Критерії діагностики

У 1985 р. P. Schwartz запропонував застосовувати діагностичні критерії, які були доповнені в 1993 р.:

Великі:

- подовження *Q–Tc* >440 мс на ЕКГ спокою;
- синкопе;
- випадки виявлення подовження *Q–T* у родині.

Малі:

- вроджена глухота;

• альтернація зубця *T*;
• низька ЧСС;
• порушення процесу реполяризації міокарда шлуночків.

Синдром подовженого інтервалу *Q–T* діагностують за наявності двох великих або одного великого і двох малих критеріїв. Існує також бальна система для встановлення діагнозу синдрому подовженого інтервалу *Q–T* (табл. 2.2). При сумі ⩽1 бал діагноз малоймовірний; 2–3 бали — середня вірогідність синдрому подовженого інтервалу *Q–T*; >4 балів — висока вірогідність цього діагнозу.

Таблиця 2.2

Діагностичні критерії синдрому подовженого інтервалу Q–T відповідно до бальної системи (Schwartz P., 1985)

Критерій	Бал
Електрокардіографічний	
Q–Tc >480 мс	3
Q–Tc >460–470 мс	2
Q–Tc >450 мс	1
Тахікардія типу «пірует»	1
Альтернація зубця *T*	1
Двогорбий зубець *T* як мінімум у 3 відведеннях	1
Брадикардія (відповідно до віку)	0,5
Клінічний	
Синкопальні стани, що провокуються стресом	2
Синкопальні стани без стресу	1
Вроджена глухота	0,5
Випадки реєстрації синдрому подовженого інтервалу *Q–T* у родині	1
Випадки раптової смерті невстановленої етіології у членів родини у віці молодше 30 років	0,5

За відсутності можливості проведення молекулярно-генетичних досліджень досі клінічна діагностика залишається найбільш точною і надійною. При цьому найважчий саме перший крок — підтвердження наявності спадкового синдрому подовженого інтервалу *Q–T* у пробанда. Подальша діагностика у сумнівних клінічних випадках полегшена у зв'язку з високою імовірністю повторних випадків в уражених родинах. Синкопе — найбільш загальний прояв синдрому, вперше виникає в віці 5–15 років, у чоловіків частіше, ніж у жінок. Вік, у якому з'являється перший синкопе, має прогностичне значення — якщо у віці до 5 років, — це визначає тяжку форму хвороби, а якщо синкопе реєструють на 1-му році життя, то це асоціюється з надзвичайно поганим прогнозом. Наявність зупинки серця в анамнезі підвищує в 13 разів ризик зупинки серця чи раптової коронарної смерті надалі, що є твердою мотивацією для використання кардіовертера-дефібрилятора у цієї категорії хворих. При аналізі факторів, провокуючих синкопе, встановлено, що практично у 40% хворих їх реєструють на фоні сильного емоційного збудження (гнів, страх). Приблизно у 50% випадків напади провокуються фізичним навантаженням (крім плавання), у 20% дітей — плаванням, у 15% вони відбуваються під час пробудження від нічного сну, у 5% — як реакція на різкі звукові подразники (телефонний дзвінок, дзвінок у двері тощо). Таким чином, емоційне збудження та фізична активність рівною мірою є аритмогенними факторами для дітей із синдромом подовженого інтервалу *Q–T*.

ЕКГ має нерідко вирішальне значення в діагностиці основних клінічних варіантів синдрому. Збільшення тривалості інтервалу *Q–T* більше ніж на 50 мс щодо нормальних значень для даної ЧСС має навести дослідника на думку щодо виключення синдрому подовженого інтервалу *Q–T*. Практика свідчить, що за винятком дітей раннього віку, при спадковому синдромі подовженого інтервалу *Q–T* цей інтервал, як правило, завжди >400 мс. У сумнівних випадках необхідно диференціювати первинне та вторинне подовження *Q–T* за допомогою аналізу інших маркерів ранньої коронарної смерті. Величина інтервалу *Q–T* на ЕКГ спокою у пацієнтів із синкопальною формою захворювання коливається від 400 до 650 мс. У осіб із безсинкопальною формою синдрому тривалість цього інтервалу вірогідно менша і в середньому становить 440–450 мс.

Холтерівське моніторування дозволяє встановити значення максимальної тривалості інтервалу *Q–T*, що не має перевищувати:
• 400 мс — у дітей раннього віку;
• 460 мс — у дітей дошкільного віку;
• 480 мс — у дітей шкільного віку;
• 500 мс — у дорослих.

Слід зазначити, що критерії подовження інтервалу *Q–T* (за даними холтерівського моніторування ЕКГ) не входять у діагностичні критерії, запропоновані P. Schwartz (1985; 1993).

Аналіз предикторів синкопе та раптової смерті у хворих із синдромом подовженого інтервалу *Q–T* показав, що в дитячому віці маркери ризику дещо відрізняються від таких у дорослих. Так, якщо ризик раптової смерті при синдромі вищий серед жінок, то за даними клініки Федерального дитячого центру діагностики та лікування порушень ритму серця (Росія, Москва), найбільш злоякісний перебіг синдрому в дитячому віці відзначають саме

у хлопчиків. Неінформативним у дітей є інтервал *Q–Tc* >460 мс, оскільки може відзначатися не лише у всіх дітей із синкопе, але і в 90% — без синкопе. Крім того, відносна рідкість виявлення у дітей шлуночкової екстрасистолії на ЕКГ спокою затрудняє використання цієї ознаки як предиктора раптової смерті при цьому способі реєстрації.

Досі стратифікація ризику головним чином ґрунтується на наявності в анамнезі синкопальних епізодів, torsade de pointes (фібриляція-тріпотіння шлуночків) або зупинки серця. Тривалість коригованого інтервалу *Q–T* >600 мс — більш слабкий предиктор виникнення основних проявів. Таким чином, моніторування основних клініко-електрофізіологічних маркерів ризику ранньої коронарної смерті при синдромі подовженого інтервалу *Q–T* дозволяє вчасно призначити лікування і уникнути ускладнень, проводити профілактику загрозливих для життя аритмій у осіб із латентною і безсинкопальною формами захворювання.

СИНДРОМ УКОРОЧЕНОГО ІНТЕРВАЛУ *Q–T*

Протягом останніх 10 років укорочення інтервалу *Q–Tc* розглядають у хворих з ідіопатичною шлуночковою тахікардією. Існує дві форми цього синдрому:

1) постійна, ЧСС не впливає;

2) транзиторна, що визначається у зв'язку із сповільненням ритму серця. Зумовлена:

- генетичними порушеннями;
- гіпертермією;
- підвищенням вмісту кальцію чи калію у плазмі крові;
- ацидозом;
- порушенням тонусу автономної нервової системи.

Клінічні прояви цього синдрому такі: серцебиття, перебої в роботі серця, запаморочення, втрата свідомості, наявність у родині випадків раптової смерті в молодому віці, починаючи з самого раннього дитячого віку. Захворювання відзначають у осіб чоловічої та жіночої статі, успадковується за аутосомно-домінантним типом.

Молекулярно-генетичні порушення у цих хворих реєструють у міокарді шлуночків і передсерді. Тому у них виявляють як шлуночкові, так і надшлуночкові порушення ритму.

Критерії діагностики синдрому вкороченого інтервалу *Q–T*:

- тривалість інтервалу *Q–Tc* ⩽300 мс;
- сімейні випадки раптової смерті в молодому віці;
- наявність вкороченого інтервалу *Q–Tc* у деяких членів родини;
- вкорочення рефрактерних періодів передсердь і шлуночків, які виявляють за допомогою внутрішньосерцевої електрокардіостимуляції;
- зниження порогу фібриляції передсердь і шлуночків під час програмованої електрокардіостимуляції.

На сьогодні обґрунтованим методом лікування вважається лише імплантація кардіовертера-дефібрилятора.

ІНТЕРВАЛ *Q–T*, ДИСПЕРСІЯ *Q–T* У ПАЦІЄНТІВ З ІХС ІЗ ШЛУНОЧКОВИМИ АРИТМІЯМИ

Ішемія і *Q–T*

У дослідженні з вивчення діагностичного та прогностичного значення інтервалу *Q–T*, його дисперсії (*dQ–T*) у осіб з ІХС (Сычев О.С., Епанчинцева О.А., 2005) показано, що у хворих на стенокардію напруження II–III ФК збільшення дисперсії коригованого інтервалу *Q–T* >50 мс може служити маркером ішемії міокарда з вірогідно високою специфічністю. Збільшення *dQ–Tc* при стресовому тестуванні на висоті навантаження >50% початкового рівня — діагностична ознака ІХС. А у тому разі, якщо позитивними виявляються 2 критерії тесту (депресія сегмента *ST* >1 мм і підвищення *dQ–Tc* при навантаженні >50%) специфічність тесту різко зростає (96,6%). A. Demir і співавтори (2001) виявили, що між кількістю уражених коронарних артерій у осіб з ІХС і значенням *dQ–Tc* існує позитивна кореляція (r=0,49; p<0,0001). Крім того, за даними роботи О. Швеця (1998), при катетеризації серця хворим з установкою біполярного водія ритму відзначено, що ступінь зміни *dQ–T* пов'язаний зі ступенем тяжкості ІХС.

Інтервал *Q–T* і нестабільна стенокардія

У дослідженні B. Sredniawa і співавторів (2000) показано, що у осіб з ІХС із нестабільним перебігом аналіз неоднорідності шлуночкової реполяризації дозволив виділити пацієнтів з високим ризиком ранньої коронарної смерті. При цьому не виявлено високої асоціації *dQ–Tc* з розвитком ІМ і необхідністю ургентної реваскуляризації міокарда у обстежуваних хворих.

За даними роботи О.С. Сичова, О.А. Єпанчинцевої (2005), у осіб з ІХС із шлуночковими аритміями (n=193) провісником її несприятливого перебігу (нестабільної стенокардії) може бути інтервал *Q–Tc* >440 мс, а предикторами розвитку великих кардіальних подій (кардіальної смерті, що включає раптову кардіальну смерть, нефа-

тальний ІМ) у цих хворих може бути подовжений коригований інтервал $Q–Tc$ (>440 мс) і збільшена дисперсія $dQ–Tc$ (>50 мс). Ці дані підтверджують результати дослідження зв'язку збільшення негомогенної реполяризації з наявністю ішемії при нестабільній стенокардії, причому показник $dQ–T$ корелював у цій роботі з рівнем специфічного для ішемії міокарда тропоніну Т у плазмі крові (Ashikaga T., 1998).

Інтервал $Q–T$, його дисперсія у хворих на ІМ

У дослідженні H. Parikka та співавторів (1999) показано швидке зменшення $dQ–T$ і частоти шлуночкових аритмій на фоні внутрішньовенної інфузії сульфату магнію в гострій фазі ІМ. Автори не виявили впливу на вищезазначені зміни локалізації інфаркту, різниці за частотою ішемічних епізодів і за показниками варіабельності серцевого ритму між пацієнтами, у яких застосовували магній, і контрольною групою. Це дозволяє припустити, що однією з основних причин негомогенної реполяризації та наявності шлуночкових аритмій у цієї категорії хворих є електролітний дисбаланс, що розвивається місцево в зоні інфаркту. В дослідженнях, проведених за участю великої кількості хворих на ІМ з нормальним та зниженим значенням ФВ ЛШ (<40%) не встановлено чіткого зв'язку між підвищеним значенням $dQ–T$ у ранній період інфаркту та кардіальною смертністю, проте такий зв'язок виявлено для показників $dQ–T$ у підгострий період (1 міс з моменту розвитку захворювання). Встановлене достовірне зменшення $dQ–T$ на 10-ту добу ІМ при проведенні ефективної тромболітичної терапії, причому цей показник був значно вищим при ураженні передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії, тобто при передній локалізації ІМ.

У роботі О.М. Пархоменка, О.В. Шумакова (2003) отримані дані про відсутність подібної динаміки щодо тривалості самого інтервалу $Q–T$, не виявлено достовірного зв'язку між $dQ–T$ у підгострий період ІМ та локалізацією порушень коронарного кровотоку. На підставі аналізу негомогенної реполяризації за даними стандартної ЕКГ та усередненої ЕКГ високого розрізнення у псевдоортогональних відведеннях Франка X, Y, Z у хворих протягом перших 2 тиж гострого ІМ було запропоновано діагностичні критерії несприятливого перебігу гострого періоду ІМ (табл. 2.3).

Інтервал $Q–T$, його дисперсія у хворих із постінфарктним кардіосклерозом

При аналізі дисперсії в різні терміни після перенесеного ІМ виявили, що низькі значення $dQ–Tc$ пов'язані зі збереженою функцією ЛШ, водночас як прогресуюче підвищення показника негомогенної шлуночкової реполяризації асоціюється з дилатацією ЛШ, порушенням систолічної та діастолічної функцій ЛШ. Таким чином, у осіб з ІХС, які перенесли ІМ, відзначають збільшення $dQ–Tc$ як в гострий період, так і через 1 рік, що свідчить про порушення процесів реполяризації у цієї категорії хворих.

Дослідження C. Schneider та співавторів (1997) $dQ–T$ <70 мс із чутливістю 83% і специфічністю 71% дозволило виділити хворих, у яких відновлення коронарного кровотоку в постінфарктний період зумовило виражене поліпшення насосної функції ЛШ.

У дослідженнях продемонстроване значне зниження негомогенної реполяризації як у найближчий, так і у віддалений термін після реваскуляризації міокарда, виявлені значно вищі початкові показники і більш виражена динаміка зниження $dQ–T$ у хворих, проведення ангіопластики у яких було ускладнене розвитком летальних аритмій. Рестенозування асоціювалося з підвищенням, а повторна ангіопластика — зі зниженням значень $dQ–T$.

Шлуночкові аритмії та процеси реполяризації в міокарді

Негомогенність процесів реполяризації в міокарді шлуночків — причина його електричної нестабільності. Окремі ділянки міокарда перебувають в різних фазах як де-, так і реполяризації, створюючи умови для появи додаткових вогнищ збудження, що і є субстратом для виникнення небезпечних для життя аритмій і ранньої коронарної смерті. Дані про достовірний зв'язок між індукцією шлуночкової тахікардії та подовженням інтервалу $Q–T$ з підвищенням його дисперсії, отримані в дослідженнях, підтверджують цінність цих показників як неінвазивних маркерів шлуночкових еаритмій. Встановлено, що у осіб із шлуночковою екстрасистолією II–IV класу за B. Lown згідно з даними добового моніторування ЕКГ значення інтервалів $Q–T_{max}$, $Q–T_{min}$, $Q–Tc$ і $dQ–Tc$ були вірогідно більшими порівняно із хворими без шлуночкових порушень ритму. Частота виникнення епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії вища у осіб із подовженим інтервалом $Q–Tc$ (Сычев О.С., Епанчинцева О.А., 2005). На відміну від пацієнтів із хронічною формою ІХС, у осіб із гострим ІМ предикторна цінність часових параметрів інтервалу $Q–T$ із розпізнавання потенційно небезпечних порушень ритму серця значно зростала. Чутливість і специфічність збільшеної $dQ–T$ при її граничному значенні ⩾50 мс становили 82,2 і 85,8% відповідно. При граничному значенні даного

Таблиця 2.3

Діагностичні критерії, одержані на основі аналізу негомогенної реполяризації за даними стандартної ЕКГ та усередненої ЕКГ високого розрізнення (ВР) у псевдоортогональних відведеннях Франка X, Y, Z у динаміці перших 2 тиж гострого ІМ

Критерій	Дозволяє виявити	Показник діагностичної значимості, %				p
		Чутливість	Специфічність	Позитивна прогностична значимість	Негативна прогностична значимість	
dJ–Tc ортогональне відведення ЕКГ ВР >52 мс (3-тя доба гострого ІМ)	Ризик тривалого персистування гострої лівошлуночкової недостатності	71	59	19	94	<0,05
dJ–T ортогональне відведення ЕКГ ВР >38 мс (3-тя доба гострого ІМ)	Ризик розвитку ранньої (до 10 діб після гострого ІМ) постінфарктної стенокардії	100	51	14	100	<0,01
dQ–T ортогональне відведення ЕКГ ВР >50 мс (кінець 2-го тижня гострого ІМ)	Наявність електричної нестабільності міокарда (ризик розвитку стійкої шлуночкової тахікардії при проведенні програмованої стимуляції шлуночків серця)	67	82	40	93	<0,05
dQ–Tc ортогональне відведення ЕКГ ВР >31 мс (10-та доба гострого ІМ)	Наявність резидуальної ішемії в інфарктній зоні до кінця 2-го тижня гострого ІМ	81	58	61	79	<0,01

показника >70 мс чутливість зростала до 88,1%, а специфічність — до 94,5%.

Встановлено, що у осіб з ІХС подовження коригованого інтервалу *Q–Tc* >440 мс у комбінації зі зниженням варіабельності серцевого ритму <100 мс можна розглядати як предиктори розвитку шлуночкових аритмій і кардіоваскулярних подій.

Діагностична цінність подовження інтервалу *Q–Tc* >440 мс і збільшення *dQ–Tc* >50 мс для оцінки ризику виявлення шлуночкових аритмій IV класу за B. Lown протягом 4 років відповідно становить: чутливість 24 і 23%, специфічність — 86 і 91%, позитивна прогностична значимість — 37 і 74%, негативна прогностична значимість — 77 і 50%.

ІНТЕРВАЛ *Q–T* І СУПУТНІ ЗАХВОРЮВАННЯ (АГ, ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ)

Багато робіт вказують на прогностичну цінність подовженого інтервалу *Q–Tc* і збільшеної *dQ–Tc* за чутливістю щодо шлуночкових аритмій та ранньої коронарної смерті пацієнтів з ІХС і АГ. Прогресування АГ асоціюється зі збільшенням тривалості інтервалу *Q–Tc*, ступенем варіабельності ритму серця. Наявність підвищеного АТ, включаючи початковий період АГ «білого халата», супроводжується рядом несприятливих електрофізіологічних змін у міокарді ЛШ, які асоціюються з гіпертрофією міокарда та дисфункцією регуляції вегетативної нервової системи, мають достовірний зв'язок з віком і ступенем тяжкості захворювання. L. Oikarinen та співавтори (2001) показали, що ріст індексу маси міокарда ЛШ, незалежно від типу гіпертрофії, асоціювався з високими значеннями тривалості й дисперсії інтервалу *Q–T*. Таким чином, встановлено високу частоту виникнення шлуночкових аритмій III–IV класу за B. Lown і високу частоту ранньої коронарної смерті серед пацієнтів з надмірною масою тіла і зміненою геометрією ЛШ.

Моніторування інтервалу *Q–T* рекомендується як додатковий специфічний тест діагностики діабетичної вегетативної кардіальної нейропатії. У роботі І.Е. Сапожнікової зі співавторами (2001) найвищі показники дисперсії інтервалу *Q–T* відзначені у хворих на цукро-

вий діабет II типу. З наростанням вираженості метаболічних порушень розширюється спектр факторів, що впливають на посилення гетерогенності реполяризації, досягаючи максимуму при поєднанні АГ і цукрового діабету. Було виявлено чітку кореляцію порушень ритму серця з дисперсією інтервалу *Q–Tc*, а збільшення дисперсії інтервалу *Q–T* у пацієнтів із цукровим діабетом як I, так і II типу асоціюється лише з дисфункцією автономної нервової системи. Це підтверджується кореляцією між збільшенням негомогенної реполяризації та наявністю автономної нейропатії за даними радіоізотопних досліджень.

C. Cardoso та співавтори (2003) встановили, що подовжений *Q–Tc* (>470 мс) є незалежним предиктором гострого порушення мозкового кровообігу у хворих на цукровий діабет II типу (HR=2,2–2,9; 95% ДІ=1,1–6,0).

Q–T, ХСН І ДКМП

На підставі проспективного дослідження хворих на СН (Barr C., 1994) зроблено висновок, що *dQ–T* >79 мс вірогідно виділяє із загальної групи пацієнтів із високим ризиком ранньої коронарної смерті. У хворих на СН і ГЛШ існує взаємозв'язок між збільшенням *dQ–T* і схильністю до розвитку шлуночкових аритмій. Робота M. Galinier та співавторів (1998) показала достовірний зв'язок збільшення *dQ–T* із загальною та раптовою кардіальною смертю, аритмічними епізодами у хворих на ДКМП, тоді як при СН, спричиненій ІХС, збільшення *dQ–T* не дозволило виокремити пацієнтів високого ризику із загальної групи. Крім того, відзначено зменшення *dQ–T* при лікуванні СН антагоністами альдостерону.

Sakabe і співавтори (2001), порівнюючи прогностичну значимість збільшення дисперсії *Q–T* і зміненої морфології зубця *T* щодо розвитку небезпечних для життя шлуночкових аритмій у пацієнтів із ДКМП, пропонують використати змінену морфологію зубця *T* як цінний маркер аритмогенної готовності (чутливість — 100%, специфічність — 35%, позитивна прогностична значимість — 54%, негативна прогностична значимість — 100%).

Q–T І ГКМП

За даними багатьох досліджень виявлено, що великі значення *Q–T*, *dQ–T* асоціювалися з несприятливим прогнозом у хворих на ГКМП; проте чіткої кореляції між *dQ–T* і ранньою коронарною смертю не встановлено. Великі значення *dQ–T* (як абсолютні, так і кориговані) відзначають у хворих на ГКМП порівняно зі здоровими, а також у пацієнтів з наявністю тяжких шлуночкових порушень ритму порівняно з особами без аритмій. У дослідженні H. Elming (2001) у пацієнтів із СН IIA стадії та більше і зниженою систолічною функцією ЛШ проведене проспективне спостереження 1319 хворих протягом 18 міс. Граничне значення *dQ–T* становило 70 мс. При цьому аналіз виживаності не виявив прогностичного значення *dQ–Tc* щодо загальної (OR=1,0; 95% ДІ=1,00–1,00; p=0,74), кардіальної (OR=1,0; 95% ДІ=1,00–1,01; p=0,55) або аритмічної смертності (OR=1,0; 95% ДІ=0,99–1,01; p=0,38). Незважаючи на це, відмінність у величині показника *dQ–T* між хворими на ГКМП і здоровими особами підтверджується результатами різних авторів, проте не встановлено, чи є дисперсія інтервалу *Q–T* лише електрофізіологічним феноменом, що супроводжує цю патологію, або ж маркером, на підставі якого можна прогнозувати можливі аритмічні ускладнення у цих пацієнтів.

ПРОГНОСТИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ ІНТЕРВАЛУ *Q–T* І ЙОГО ДИСПЕРСІЇ

У цілому ряді проспективних досліджень показана прогностична роль значення інтервалу *Q–T* (440 мс). У Нідерландах у проспективному дослідженні осіб без кардіальної патології (1991) встановлено взаємозв'язок між тривалістю інтервалу *Q–T* і ризиком ранньої коронарної чи серцево-судинної смерті протягом 28-річного спостереження. В іншому нідерландському дослідженні (1994) виявлено, що чоловіки з інтервалом *Q–T* >420 мс мали більш високий ризик серцево-судинної смертності порівняно з чоловіками, у яких *Q–T* <420 мс. Надалі 28-річне спостереження нідерландських державних службовців показало, що при *Q–T* >440 мс істотно підвищувалася серцево-судинна смертність з OR=2,1 (1998). Результати дослідження італійських вчених (2002), що включало 1357 пацієнтів з ІХС і цукровим діабетом II типу, свідчать, що *Q–Tc* >440 мс і *dQ–Tc* >80 мс можуть використовувати для стратифікації ризику осіб з ІХС. Так, у дослідженні H. Elming (1998) тривалістю 11 років брали участь 3455 пацієнтів. При цьому виявлено, що коригований інтервал *Q–Tc* >440 мс вказував на підвищення ризику смерті від серцево-судинних захворювань у 8 разів. Подальші роботи підтвердили наявність збільшеної *dQ–T* у реанімованих хворих порівняно з адекватною контрольною групою. Також відзначено, що циркадний ритм, що описує варіабельність інтервалу *Q–T* і його дисперсії

в контрольній групі, був порушений у пацієнтів із ранньою коронарною смертю в анамнезі. Дані субаналізу Роттердамского (1998) дослідження загальної популяції свідчать, що збільшення *dQ–T* >60 мс у людей похилого віку є достовірним предиктором кардіальної смерті.

Дослідниками відділу аритмій серця Інституту кардіології ім. Н.Д. Стражеско АМН України у 2005 р. встановлено прогностичне значення інтервалу *Q–T* і його дисперсії *dQ–T* у 193 хворих зі стенокардією напруження, що пройшли проспективне 4-річне спостереження. У пацієнтів із розвитком великих кардіальних подій (кардіальної смерті, ІМ) протягом тривалого 4-річного спостереження значення *Q–Tc* і *dQ–Tc* суттєво перевищували нормальний граничний рівень і вірогідно відрізнялися від групи пацієнтів із відносно сприятливим перебігом ІХС. Також встановлено, що частка хворих із *Q–Tc* ⩾440 мс і *dQ–Tc* ⩾50 мс була вірогідно більшою у групі з розвитком кардіальної смерті та/чи нелетального ІМ. Частота розвитку великих кардіальних подій наростала з підвищенням показника коригованого інтервалу *Q–Tc*: при значенні *Q–Tc* <440 мс великі кардіальні події розвилися лише у 8,3% хворих, при *Q–Tc*=440–449 мс — у 17,4% хворих, при *Q–Tc*=450–469 мс — у 33,3%, а при *Q–Tc* >470 мс — у 62,5% пацієнтів (p<0,005).

Проранжировано загальновідомі фактори ризику розвитку несприятливого прогнозу у хворих обстежених груп. Для виміру значення незалежних предикторів обчислювали величину співвідношення шансів (OR) з 95% довірчим інтервалом (ДІ) (табл. 2.4). Показники розміщені в порядку зниження їх інформативності. Інтервал *Q–Tc* ⩾440 мс не є найбільш прогностично значимим. Проте його роль досить велика серед наведених факторів ризику розвитку великих кардіальних подій.

У роботі J. Perkiomaki та співавторів (2001) протягом 10-річного проспективного спостереження 330 пацієнтів віком старше 65 років збільшення дисперсії *Q–Tc* >70 мс зумовлювало ріст загальної смертності (OR=1,38; 95% ДІ=1,02–1,86), ранньої коронарної смерті (OR=2,7; 95% ДІ=1,29–5,73), а в комбінації з показниками ГЛШ ризик розвитку ранньої коронарної смерті різко зростав (OR=16,52; 95% ДІ=3,37–80,89).

Результати 6-річного дослідження AIREX (1999), що включало 605 пацієнтів у гострий період ІМ, ускладненого СН, свідчать, що збільшена дисперсія інтервалу *dQ–Tc* (>100 мс) при однофакторному (OR=1,07; 95% ДІ=1,03–1,10; p=0,001) і багатофакторному (OR=1,05; 95% ДІ=1,01–1,09; p=0,022) аналізах може бути незалежним предиктором ризику загальної смертності, але з низькою чутливістю даного ЕКГ-маркера, що обмежує його застосування для стратифікації ризику пацієнтів із різними формами ІХС із шлуночковими аритміями.

Таблиця 2.4

Незалежні фактори розвитку кардіальних подій (кардіальної смерті, нефатального ІМ) у осіб з ІХС (за даними однофакторного аналізу)

Фактор	OR із 95% ДІ
КСО ЛШ ⩾90 мл	OR=13,88 (3,45–56,43) p=0,0013
Сумарна тривалість ішемії міокарда за добу при холтерівському моніторуванні ЕКГ ⩾30 хв	OR=10,13 (2,06–49,92) p=0,0049
ІМ в анамнезі	OR=7,4 (2,29–23,68) p=0,0009
КДО ЛШ ⩾160 мл	OR=5,86 (1,37–25,08) p=0,0177
Німа ішемія міокарда при холтерівському моніторуванні ЕКГ	OR=5,80 (1,40–23,58) p=0,0157
ФВ ЛШ ⩽55%	OR=5,26 (1,45–19,49) p=0,05
Тривалість інтервалу *Q–Tc* ⩾440 мс	OR=4,95 (1,89–12,98) p=0,0013
Порогове навантаження за даними ВЕМ (⩽50 Вт)	OR=4,0 (1,19–13,46) p=0,0257
Клас шлуночкових екстрасистол за B. Lown	OR=3,49 (0,84–14,46) p=0,054

У табл. 2.5 показана прогностична значимість інтервалу *Q–Tc* ⩾440 мс і *dQ–Tc* ⩾50 мс для оцінки ймовірності розвитку великих коронарних подій протягом 4 років.

Отримані результати свідчать про необхідність найбільш раннього виявлення факторів ризику, використання інтервалу *Q–Tc* і його дисперсії для стратифікації ризику хворих стенокардією напруження I–III ФК із шлуночковими аритміями.

Таблиця 2.5

Чутливість, специфічність, прогностична значимість Q–Tc і dQ–Tc для оцінки вірогідності розвитку великих кардіальних подій (кардіальної смерті, ІМ) протягом 4 років

Показник	Чутливість, %	Специфічність, %	Позитивна прогностична значимість, %	Негативна прогностична значимість, %
Q–Tc ⩾440 мс	31	92	56	80
dQ–Tc ⩾50 мс	18	91	70	46

ІНТЕРВАЛ *Q–T*, ЙОГО ДИСПЕРСІЯ ТА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ

Зниження адаптації інтервалу *Q–T* до добових змін ЧСС розглядається як патологія й асоціюється з підвищеним ризиком розвитку фібриляції шлуночків. Слід зазначити, що у хворих із трансплантованим серцем і редукуванням вегетативних впливів на серце різниці між денною та нічною динамікою інтервалу *Q–T* не виявлено. Інформація щодо тривалості адаптації *Q–T* до ЧСС (*Q–T/R–R*) може також служити неінвазивним маркером порушень автономної регуляції серця. Збільшення *Q–T/R–R* у хворих у постінфарктний період відображає схильність до шлуночкової тахікардії. У пацієнтів із фібриляцією шлуночків в анамнезі без органічної патології, незважаючи на нормальні показники варіабельності серцевого ритму, відзначають збільшення *dQ–T* і *Q–T/R–R*, особливо вночі та вранці.

Знижена варіабельність ритму серця є індикатором зміни вегетативної інервації серця, що може зумовлювати раптовий початок шлуночкових аритмій, але не є специфічним маркером аритмогенного субстрату. І навпаки, подовжений *Q–Tc*, що відображає сповільнену й асинхронну реполяризацію міокарда шлуночків, і збільшена дисперсія *dQ–Tc*, що відображає негомогенну шлуночкову реполяризацію, є електрофізіологічним субстратом появи тригерної активності внаслідок ранніх слідових деполяризацій і виникнення механізму re-entry, і, як наслідок, появи шлуночкових аритмій.

РОЛЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ВИНИКНЕННІ НАБУТОГО СИНДРОМУ ПОДОВЖЕНОГО ІНТЕРВАЛУ *Q–T*

Обсяг споживання лікарських засобів в економічно розвинених країнах постійно збільшується, разом з тим з'являється все більше повідомлень про кардіотоксичність препаратів різних фармакотерапевтичних груп. Список лікарських препаратів, застосування яких може призвести до подовження інтервалу *Q–T*, наведено у табл. 2.6.

Таблиця 2.6

Лікарські засоби, здатні викликати подовження інтервалу Q–T

Антиаритмічні	IA клас — хінідин, прокаїнамід, дизопірамід, аймалін IB клас — лідокаїн, априндин, мексилетин IC клас — флекаїнід, енкаїнід, пропафенон III клас — соталол, аміодарон, бретилію тозилат, дофетилід, сематилід, ібутилід, азимілід IV класс — бепридил
Серцево-судинні	Епінефрин, ефедрин, вінпоцетин
Антигістамінні	Астемізол, терфенадин, дифенгідрамін, ебастин, гідроксизин
Антибіотики й сульфаніламіди	Еритроміцин, кларитроміцин, азитроміцин, спіраміцин, кліндаміцин, ко-тримоксазол, антраміцин, даунорубіцин, епірубіцин, пентамідин (внутрішньовенно), тролеандоміцин
Антималярійні	Галофантрин
Три- і тетрациклічні антидепресанти	Амітриптилін, нортриптилін, іміпрамін, доксепін, мапротилін, фенотіазин, хлорпромазин, флувоксамін
Нейролептики	Галоперидол, хлоралгідрат, дроперидол, пімозид
Антагоністи серотоніну	Кетансерин, зимелідин
Гастроентерологічні	Цизаприд
Діуретики	Індапамід, фуросемід
Протигрибкові	Кетоконазол, флуконазол, ітраконазол
Інші препарати	Кокаїн, пробукол, папаверин, аденозину фосфат, лідофлазин, теродилін, бепридил, будипін, вазопресин, препарати літію
Отруєння	Гідраргірум, органотропні інсектициди

У ході сучасних досліджень виявлено наявність 3 типів клітин у міокарді шлуночків: епі-, ендокардіальних і М-клітин, які відрізняються тривалістю ПД. На відміну від інших видів М-клітини характеризуються невеликим сповільненням пізнього K^+ току і значним сповільненням току іонів Na^+ і натрій-кальцієвого обміну. Ці відмінності іонних потоків лежать в основі подовження ПД і появи пізніх деполяризацій, особливо під час терапії антиаритмічними засобами III класу, в той час як проаритмогенна дія препаратів IA класу асоціювалася зі збільшенням дисперсії *dQ–T*. Збільшення тривалості ПД М-клітин призводить до появи дисперсії реполяризації в міокарді шлуночків, які C. Antzelevitch і J. Fish пропонують оцінювати за поверхневою ЕКГ як інтервал між вершиною і закінченням зубця *T*.

Антиаритмічний препарат дизопірамід, що досить часто використовується у клінічній практиці, у високих дозах пригнічує швидкі калієві канали, які кодуються геном HERG, що може бути молекулярною основою набутого синдрому подовженого інтервалу *Q–T*. Аналогічно аймалін, похідне раувольфії, що застосовується для купірування тахікардії з широкими комплексами *QRS*, здатний подовжувати інтервал *Q–T* і провокувати шлуночкову тахіаритмію. Підвищена чутливість HERG до антиаритмічних препаратів III класу, протигрибкових або антигістамінних засобів, антибіотиків групи макролідів також відповідальна за виникнення аритмій.

Жіноча стать — додатковий чинник ризику появи шлуночкових тахіаритмій. Експериментально встановлена здатність жіночих статевих гормонів (естрогену і прогестерону) моделювати процеси реполяризації *in vivo*. Подовження коригованого *Q–Tc* на фоні інфузії ібутиліду виявлено саме в першу фазу менструального циклу. Передбачається, що замісна терапія прогестинами в період менопаузи може нормалізувати реполяризацію різних відділів шлуночка.

Особливу небезпеку становить наявність декількох факторів ризику розвитку набутого синдрому подовженого інтервалу *Q–T*. Одночасне застосування антибіотиків, антигістамінних і протигрибкових препаратів (див. табл. 2.6) значно підвищує ризик розвитку небезпечних для життя аритмій. У табл. 2.7 наведено предиктори проаритмогенної дії антиаритмічних препаратів.

Таблиця 2.7

Предиктори аритмогенної дії антиаритмічних препаратів (ААП) (виникнення препаратзалежної шлуночкової проаритмії)

ААП IA і III класа	ААП IC класа
Подовжений *Q–T* (*Q–T* >460 мс) Синдром подовженого інтервалу *Q–T* Структурні захворювання серця, ГКМП Дисфункція ЛШ Гіпокаліємія/гіпомагніємія Жіноча стать Дисфункція нирок Синусова брадикардія: - (препаратзалежна) дисфункція синусного вузла чи AV-блокада; - (препаратзалежна) конверсія фібриляції передсердь у синусовий ритм; - короткі-довгі послідовні інтервали *R–R*, що викликають ектопію Швидке підвищення дози Високі дози (соталол, дофетилід) Кумуляція препаратів Додавання препаратів: - діуретики; - інші антиаритмічні, що подовжують інтервал *Q–T*; - неаритмічні препарати, що подовжують інтервал *Q–T*, Проаритмії в анамнезі Значне подовження інтервалу *Q–T* після прийому (введення) препарату	Широкий комплекс *QRS* (>120 мс); Надмірне (більше ніж на 150%) збільшення комплексу *QRS* порівняно з первинним (на момент призначення терапії) Шлуночкові тахіаритмії, асоційовані зі структурними захворюваннями серця Дисфункція ЛШ Висока ЧСС: - під час фізичного навантаження; - за рахунок прискорення провідності через AV-вузол Швидке підвищення дози Додаткові препарати у високих дозах Препарати, що проявляють негативну інотропну дію

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ ПОДОВЖЕНОГО ІНТЕРВАЛУ *Q–T*

Існують основні напрямки терапії хворих із синдромом подовженого інтервалу *Q–T*:

- запобігання нападів шлуночкової тахіаритмії;
- купірування цих нападів;
- реанімаційні заходи при виникненні фібриляції шлуночків чи асистолії.

Для здійснення такої терапії використовують лікарські засоби, хірургічні методи, електролікування.

Існують особливості ведення пацієнтів із поліморфною шлуночковою тахіаритмією залежно від тривалості інтервалу *Q–T* (пірует-тахікардія) (схема 2.1).

ПОЛІМОРФНА ШЛУНОЧКОВА ТАХІАРИТМІЯ	
Подовжений *Q–T*	Нормальний *Q–T*
1. Відмінити препарат, що спричинив подовження *Q–T* 2. Коригувати рівень електролітів 3. Внутрішньовенне введення препаратів магнію 4. Кардіостимуляція для підвищення ЧСС	1. Внутрішньовенне введення блокаторів β-адренорецепторів 2. Внутрішньовенне введення лідокаїну 3. Внутрішньовенне введення аміодарону

Схема 2.1. *Особливості ведення пацієнтів із поліморфною шлуночковою тахіаритмією залежно від тривалості інтервалу Q–T (за Kowey P.R. et al., 1999)*

Загальновизнаною вважається терапія блокаторами β-адренорецепторів у високих дозах (у дітей до 2 мг/кг/добу). Позитивний ефект цих препаратів зумовлений блокадою симпатичних впливів на серце та зниженням ступеня дисперсії реполяризації міокарда шлуночків, що попереджає напади небезпечних для життя аритмій.

На сьогодні розробляється генспецифічна терапія синдрому подовженого інтервалу *Q–T*. Так, блокатори β-адренорецепторів найбільш ефективні при 1-му типі синдрому подовженого інтервалу *Q–T*, при 2-му — препарати калію, при 3-му — блокатори натрієвих каналів (мексилетин). Новим лікарським засобом для лікування хворих з 1-м і 2-м типом вродженого синдрому подовженого інтервалу *Q–T* є нікорандил, що сприяє відкриттю АТФ-чутливих калієвих каналів кардіоміоцитів. Але, на жаль, реальних можливостей обстежити хворих за допомогою методів генетичної діагностики для підбору генспецифічної терапії немає.

Використовують комбінації блокаторів β-адренорецепторів з препаратами магнію (сульфат магнію), калію та блокаторами натрієвих каналів (мексилетин, флекаїнід).

За наявності у хворого, який переніс синкопе або стан клінічної смерті, тривожності, схильності до акцентування уваги на своїх відчуттях, іпохондричних страхів, можна додати до лікування короткі курси (не більше 1 міс) терапії транквілізаторами (діазепам, феназепам).

При неефективності медикаментозного лікування цим хворим проводять імплантацію електрокардіостимуляторів (мінімальна ефективна частота кардіостимуляції для запобігання torsade de pointes становить ⩾70 уд./хв), які працюють у режимах AAIR, VVIR, DDDR, або кардіовертерів-дефібриляторів у поєднанні з прийомом блокаторів β-адренорецепторів (табл. 2.8). Показанням для імплантації електрокардіостимулятора є виражена брадикардія у період між нападами, частіше при 3-му типі вродженого синдрому подовженого інтервалу *Q–T* (при цьому генетичному варіанті вродженого синдрому подовженого інтервалу *Q–T* з підвищенням ЧСС інтервал *Q–T* стає коротшими і знижується ризик розвитку небезпечних для життя аритмій).

Таблиця 2.8

Попередження ранньої коронарної смерті у хворих із синдромом подовженого інтервалу Q–T

Спосіб	Дуже важливо	Важливо	Менш важливо
Стратифікація ризику	Зупинка серця Фібриляція шлуночків Тахікардія за типом torsade de pointes Синкопе JLN LQ–T3-генетичний варіант	*Q–T* коригований — 600 мс Кардіоподії у новонароджених Період після пологів AV-блокада Альтернація зубця *T* Жіноча стать	Сімейний анамнез ранньої коронарної смерті Збільшення дисперсії інтервалу *Q–T*
Первинна профілактика	Виключати засоби, що подовжують інтервал *Q–T*; Виключення фізичного навантаження# Блокатори β-адренорецепторів#		Денервація лівого серцевого симпатичного вузла Пейсмейкер
Вторинна профілактика	Імплантований кардіовертер-дефібрилятор*, блокатори β-адренорецепторів# Виключати засоби, що подовжують інтервал *Q–T*#		Блокатори β-адренорецепторів

#Ефективний у пацієнтів без синкопе чи носіїв гена без клінічних проявів; *можна рекомендувати хворому.

У хворих із вродженим синдромом подовженого інтервалу *Q–T* при непереносимості або неефективності блокаторів β-адренорецепторів, відсутності ефекту від електрокардіостимулятора і неможливості імплантування кардіовертера-дефібрилятора виконують ліву шийно-грудну симпатичну ганглійектомію, що усуває симпатичний дисбаланс іннервації серця. Рекомендований рівень симпатектомії: Т1–Т4 і зірчастий ганглій або його нижня третина. Однак існують відомості про те, що цей метод при високій ефективності в ранній термін після операції призводить до рецидиву захворювання у віддалений період.

Відповідно до рекомендацій Асоціації кардіологів України блокатори β-адренорецепторів є препаратами вибору для профілактики (первинної та вторинної) ранньої коронарної смерті у хворих із синдромом подовженого інтервалу *Q–T*.

Невідкладна допомога при раптовій зупинці кровообігу проводиться за загальноприйнятими методиками.

ЛІТЕРАТУРА

1. Antzelevitch C., Dumaine R. (2002) Electrical heterogeneity in the heart: physiological, pharmacological and clinical implications. Handbook of electrophysiology: The Heart. Eds. E. Page, H. Fozzard, R.G. Solaro. N.Y.: Oxford University press, p. 654–692.
2. Antzelevitch C., Fish J. (2001) Electrical heterogeneity within the ventricular wall. Basic Res Cardiol., 96 (6): 517–527.
3. Balser J.R. (1998) The Long QT Syndrom: Basic Cardiac Electrophysiology: What the Fellow and Practicing Clinical Electrophysiologist Should Know I: Molecular and Ionic Basis of Arrhythmias: Pharmacology of Cardiac Ion Channels. G. V. Nacarelly. 19th Annual Scientific Sessions Hihglights, Program Chair. NASPE, May 6–9.
4. Belhassen B., Glick A., Viskin S. (2004) Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome. Circulation, 110 (13): 1731–1737.
5. Bonnemeier H., Hartmann F., Wiegand U.K.H. et al. (2000) Course and prognostic implicatios of QT interval and QT interval variability afterprimary coronary angioplasty in acute myocardial infarction. JACC, 37 (1): 44–50.
6. Chevalier P., Rodriguez C., Bontemps L. et al. (2001) Non-invasive testing of acquired long QT syndrome: Evidence for multiple arrhythmogenic substrates. Cardivasc Res., 50 (2): 386–398.
7. Gadaleta F.L., Llois S.C., Sinisi V.A. et al. (2008) [Corrected *QT* interval prolongation: a new predictor of cardiovascular risk in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome]. Rev. Esp. Cardiol., 61 (6): 572–578.
8. Hisamatsu K., Kusano K.F., Morita H. et al. (2004) Relationships between depolarization abnormality and repolarization abnormality in patients with Brugada syndrome: using body surface signal-averaged electrocardiography and body surface maps. J. Cardiovasc. Electrophysiol., 15 (8): 870–876.
9. Hong K., Brugada J., Oliva A. et al. (2004) Value of electrocardiographic parameters and ajmaline test in the diagnosis of Brugada syndrome caused by SCN5A mutations. Circulation, 110 (19): 3023–3027.
10. Hu D., Viskin S., Oliva A. (2007) C.Genetic predisposition and cellular basis for ischemia-induced ST-segment changes and arrhythmias. J. Electrocardiol., 40 (6 Suppl.): S26–29.
11. Kanki H., Yang P., Xie H.G. et al. (2002) Polymorphisms in beta-adrenergic receptor genes in the acquired long QT syndrome. J. Cardiovasc. Electrophysiol., 13 (3): 252–256.
12. Masaki N., Takase B., Matsui T. (2006) QT peak dispersion, not QT dispersion, is a more useful diagnostic marker for detecting exercise-induced myocardial ischemia. Heart Rhythm., 3 (4): 424–432.
13. McNair W.P., Ku L., Taylor M.R. et al.; Familial Cardiomyopathy Registry Research Group (2004) SCN5A mutation associated with dilated cardiomyopathy, conduction disorder, and arrhythmia. Circulation, 110 (15): 2163–2167.
14. Morita H., Zipes D.P., Fukushima-Kusano K. et al. (2008) Repolarization heterogeneity in the right ventricular outflow tract: correlation with ventricular arrhythmias in Brugada patients and in an *in vitro* canine Brugada model. Heart Rhythm., 5 (5): 725–733.
15. Nishida K., Fujiki A., Mizumaki K. et al. (2004) Canine model of Brugada syndrome using regional epicardial cooling of the right ventricular outflow tract. J. Cardiovasc. Electrophysiol., 15 (8): 936–941.
16. Ortega-Carnicer J., Benezet J., Calderon-Jimenez P. et al. (2008) Hypothermia-induced Brugada-like electrocardiogram pattern. J. Electrocardiol. Jun 3.
17. Schwartz P.J., Priori S.G., Spazzolini C. et al. (2001) Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: genespecific triggers for life-threatening arrhythmias. Circulation., 103: 89–95.
18. Sreeram N., Simmers T., Brockmeier K. (2004) The brugada syndromelts relevance to paediatric practice. Z. Kardiol., 93 (10): 784–790.
19. Tanabe Y., Inagaki M., Kurita T. et al. (2001) Sympathetic stimulation produces a greater increase in both transmural and spatial dispersion of repolarization in L QT1 then L QT2 forms of congential long-QT syndrome. J. Amer. Cool. Cardiol., 37: 911–919.
20. Towbin J.A. (2004) Molecular genetic basis of sudden cardiac death. Pediatr Clin North Am., 51 (5): 1229–1255.
21. Vitasalo M., Oikarinen A., Swan H. et al. (2006) Effects of beta-blocker therapy on ventricular repolarization documentedby 24-th electrocardiography on patients with type 1 long-QT syndrome. Amer. Coll. Cardiology, 48: 747–753.
22. Watanabe H., Chinushi M., Hao K. et al. (2004) Postprandial Variations in *ST*-Segment in a Patient with Brugada Syndrome and Partial Gastrectomy. Pacing Clin Electrophysiol., 27 (11): 1560–1562.
23. Yamaguchi M., Shimizu M., Ino H. et al. (2003) T wave peak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: a new index for arrhythmogenicity. Clin. Sci., 105: 671–676.

ГЛАВА 3 ■ ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ СИНКОПАЛЬНИХ СТАНІВ

О.С. Сичов, О.І. Фролов

КЛАСИФІКАЦІЯ 1057
ЕТІОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ СИНКОПАЛЬНИХ СТАНІВ 1058
КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ СИНКОПАЛЬНИХ СТАНІВ 1059
МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ТА ОБ'ЄКТИВІЗАЦІЇ СИНКОПАЛЬНИХ СТАНІВ 1060
ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА КАРДІОГЕННИХ НЕПРИТОМНОСТЕЙ .. 1061
СИНКОПАЛЬНІ СТАНИ ПРИ ОКРЕМИХ ФОРМАХ КАРДІАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ 1062
ІРИТАТИВНІ СИНКОПАЛЬНІ СТАНИ ... 1064
ДЕЗАДАПТИВНІ СИНКОПАЛЬНІ СТАНИ 1065
ДИСЦИРКУЛЯТОРНІ НЕПРИТОМНОСТІ 1066
НЕПРИТОМНОСТІ ПРИ АНОМАЛІЇ АРНОЛЬДА — КІАРІ 1067
СИНКОПАЛЬНІ СТАНИ ПРИ ПУХЛИНАХ МОЗКУ 1068
НЕПРИТОМНОПОДІБНА ФОРМА ЕПІЛЕПСІЇ 1068
ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ СИНКОПАЛЬНИМИ СТАНАМИ 1069
ЛІТЕРАТУРА 1071

Раптові порушення свідомості — одна з найважливіших проблем клінічної медицини, оскільки вони можуть бути проявами різної церебральної та соматичної патології. Одним із найчастіших варіантів пароксизмальних розладів свідомості є синкопальні (непритомні) стани, що становлять напади короткочасної втрати свідомості й порушення постурального тонусу з розладами діяльності серцево-судинної і дихальної систем, та мають різноманітні патогенетичні механізми.

За даними популяційних досліджень, приблизно 30% дорослих відзначали хоча б одну непритомність, синкопальні стани — у 4–6% донорів, у 1,1% пацієнтів стоматологічних клінік, при проведенні окремих медичних маніпуляцій (гастро-, езофаго-, бронхо-, ректороманоскопія), безконтрольному застосуванні деяких лікарських засобів (вазоактивних, антиаритмічних, гіпотензивних і т.п.). Проте найчастіша причина непритомностей — різна церебральна і соматична патологія. Наведені дані підкреслюють актуальність і мультидисциплінарність проблеми і потребують своєчасної правильної синдромологічної та нозологічної діагностики з метою вибору адекватних методів терапії. Водночас є значні труднощі щодо з'ясування причин синкопальних станів, що зумовлено не тільки епізодичним характером непритомностей та їх короткочасністю, але й різноманіттям причин і патогенетичних механізмів їх розвитку. Навіть при ретельному обстеженні хворих в умовах стаціонару приблизно в половині випадків синкопальних станів їх причину встановити не вдається, і лише динамічне спостереження хворого дозволяє виділити основні патогенетичні механізми розвитку непритомності.

КЛАСИФІКАЦІЯ

З огляду на той факт, що синкопальні стани трапляються у клінічній практиці лікарів-інтерністів будь-якого профілю, необхідний єдиний підхід до їх класифікації. На сьогодні виділяють: 1) неврогенні непритомності: психогенні, іритативні, дезадаптаційні, дисциркуляторні; 2) соматогенні непритомності: кардіогенні, вазодепресорні, анемічні, гіпоглікемічні, респіраторні; 3) синкопальні стани при екстремальних впливах: гіпоксичні, гіповолемічні, інтоксикаційні, медикаментозні, гіпербаричні; 4) такі, що рідко виникають і поліфакторні синкопальні стани: ніктуричні, кашльові.

Крім того, розглядаючи непритомність як розгорнутий у часі процес, виділяють ступінь вираженості синкопальних станів: 1) пресинкопальний стан: I ступеня — слабкість, нудота, «мушки» перед очима; II ступеня — більш виражені вищеописані симптоми з елементами по-

рушення постурального тонусу; 2) синкопальний стан: I ступеня — короткочасне виключення свідомості на кілька секунд без вираженого постнападного синдрому; II ступеня — більш тривала втрата свідомості й виражені постнападні прояви.

У наведеній класифікації підкреслюється, що синкопальний пароксизм — поетапний процес, в якому можна виділити перехідні стани.

ЕТІОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ СИНКОПАЛЬНИХ СТАНІВ

Розвиток синкопальних станів пов'язують із гострим порушенням церебрального метаболізму внаслідок глибокої гіпоксії. У більшості випадків синкопе має первинно неврогенний генез, проте водночас може бути зумовлене соматичними захворюваннями. В певному відсотку випадків непритомності можуть виникати і у практично здорових людей в екстремальних умовах, що перевищують межі фізіологічних можливостей адаптації. У зв'язку з цим виявляється доцільним виділення синкопальної реакції, що характеризується одноразовим розвитком непритомності в екстремальних умовах і не потребує проведення лікувальних заходів, і синкопального синдрому, що виникає при певному поєднанні церебральних порушень і патології внутрішніх органів. Для синкопального синдрому характерне розгортання за часом в плані зростання частоти, тяжкості, кількості провокуючих факторів, можливостей розвитку перехідних від непритомностей до епілепсії станів внаслідок формування гіпоксичної енцефалопатії.

Патогенетичні механізми непритомності досить різноманітні: недостатність кровопостачання мозку при розладах системної гемодинаміки; локальна ішемія мозку при патології магістральних і церебральних судин, редукція мозкового метаболізму, викликана негемодинамічними порушеннями (анемія, гіпоглікемія, порушення газового та електролітного складу крові тощо). Основна в патогенезі синкопальних станів — церебральна гіпоксія. Істотне значення мають і рефлекторні вазомоторні порушення, а також різні вісцеральні рефлекси, особливо блукаючого нерва, принципова можливість яких зумовлена наявністю великої кількості фізіологічних зв'язків між гастроінтестинальною і кардіоваскулярною системами.

При аналізі патогенезу синкопальних станів необхідно виділяти не лише механізми, що реалізують непритомність, але й фактори, що її зумовлюють. Перш за все слід враховувати спадкову схильність. При вивченні сімейного анамнезу у родичів можна діагностувати серцево-судинну патологію, судинно-вегетативні порушення, рідше — епілепсію та параепілептичні феномени. За нашими даними, непритомність відзначають у 30% родичів хворих, що страждають синкопальними станами, при цьому простежується тенденція до більш ранньої появи їх у дітей порівняно з батьками та виникнення у батьків і синів або матерів і дочок (рідше — у братів і сестер).

Наступним важливим моментом, що зумовлює виникнення синкопальних станів, є диспластичний розвиток, що відзначають за нашими даними у 63% пацієнтів із непритомністю. Поєднання у них 5–7 стигм може свідчити про високу ймовірність дисплазії нервової системи як можливого патогенетичного фактора розвитку синкопальних станів. Найчастіше відзначають такі дефекти, як неправильна будова стоп, вузьке високе піднебіння, неправильне розташування та форма зубів, деформації грудної клітки, невідповідність мозкового і лицьового відділів черепа, зміна форми, величини та розміщення вушних раковин, гетерохромія райдужки тощо.

Істотне значення в розвитку синкопальних станів має перенесена перинатальна патологія, яку діагностують у 17% хворих. Найчастіше відзначають гіпоксію чи асфіксію плода і новонародженого в результаті різних захворювань матері у період вагітності й акушерської патології. Нерідко родова травма поєднується із клінічними ознаками дисембріогенезу, тобто частіше уражується нервова система плода, що аномально розвивається. Непритомності у цих дітей розвиваються у більш ранньому віці порівняно з дітьми без родової травми в анамнезі.

Таким чином, можна виділити такі патофізіологічні основи розвитку синкопальних станів:

- вихідна неповноцінність церебральних структур, що забезпечують гемодинаміку, адекватну різним формам діяльності, що зумовлена спадковою схильністю, диспластичним розвитком і перенесеною перинатальною патологією;
- формування синкопальної готовності внаслідок дисфункції стовбурових структур , що наростає, на фоні повторних гіпоксичних станів;
- розвиток стійкого патологічного стану мозку з дефектом систем, що забезпечують адекватний загальний і церебральний кровотік.

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ СИНКОПАЛЬНИХ СТАНІВ

Синкопальні стани, незважаючи на їх короткочасність, становлять розгорнутий у часі процес, в якому можна виділити стадії, що послідовно змінюють одна одну: провісників (пресинкопальний стан), розпалу (власне синкопальний стан) і відновлення (постсинкопальний стан). Ступінь вираженості клінічних проявів і тривалість кожної із цих стадій досить різноманітні й залежать головним чином від патогенетичних механізмів синкопе, що розвивається. Це робить надзвичайно важливим для диференційної діагностики ретельний аналіз симптомів на кожному етапі розвитку непритомності, а також провокуючих її факторів. Так, більшість кардіогенних непритомностей виникає при фізичному навантаженні або відразу після його припинення, непритомності при міксомі, кулястому тромбі в лівому передсерді та ортостатичній гіпотонії виникають при переході з горизонтального положення у вертикальне, вазодепресорні синкопе відзначають при тривалому стоянні, у приміщенні із задушливим повітрям, гіпоглікемічні — при тривалих перервах у прийомі їжі, психогенні — на фоні значимих для хворого емоційних впливів тощо.

Відразу після провокуючої ситуації виникає пресинкопальний (ліпотимічний) стан тривалістю від декількох секунд до декількох хвилин. На цій стадії відзначають різку загальну слабість, несистемне запаморочення, нудоту, мерехтіння «мушок», завісу перед очима. Симптоми швидко наростають, виникає передчуття можливої втрати свідомості, шум або дзвін у вухах. На цій стадії хворі встигають покликати на допомогу, вжити заходів, що дозволяють запобігти втраті свідомості (сісти або лягти, опустити голову, вийти на повітря, прийняти солодке тощо). На фоні загальних для всіх непритомностей клінічних проявів пресинкопального стану при окремих синкопе вдається відзначити деякі його особливості, важливі для диференційної діагностики. Так, при кардіогенних непритомностях можливі біль і неприємні відчуття в ділянці серця, відчуття нестачі повітря, завмирання, зупинки серця. У пацієнтів із непритомноподібними епілептичними пароксизмами перед розвитком втрати свідомості можливе виникнення відчуття «великої голови», немотивованого страху, смакових і слухових порушень, болю в животі з позивом до дефекації тощо. Розвиток інтенсивного больового синдрому в епігастральній ділянці чи за грудиною у поєднанні з відчуттям нестачі повітря відзначають під час непритомності при ковтанні. Особливий кашель характерний для бетолепсії (кашльові непритомності). При синкопальних станах, зумовлених вертебрально-базилярною судинною недостатністю, на стадії провісників відзначають наростаюче системне запаморочення, головний біль із локалізацією в потиличній ділянці, нудоту, можливі зорові порушення у вигляді мерехтливих скотом, геміанопсії і т.п.

Об'єктивно у пресинкопальний період відзначають блідість шкірних покривів, локальний або загальний гіпергідроз, зниження АТ, нестійкість пульсу, дихальну аритмію, порушення координації рухів, зниження м'язового тонусу. Пароксизм може завершитися на цій стадії чи перейти в наступну — власне синкопальний стан, при якому всі описані симптоми наростають, хворі повільно падають, намагаючись утриматися за навколишні предмети, порушується свідомість. Глибина втрати свідомості варіює від легкого потьмарення до глибокого порушення, що триває кілька хвилин. У цей період відзначається подальше зниження АТ, пульс слабкого наповнення, дихання поверхневе, м'язи повністю розслаблені, зіниці розширені, реакція їх на світло сповільнена, сухожильні рефлекси збережені. При глибокій втраті свідомості можливий розвиток короткочасних судом, частіше тонічних, і мимовільного сечовипускання, що саме по собі не є підставою для діагностики епілептичного нападу, а вказує лише на тяжку гіпоксію мозку.

Істотне значення для диференційної діагностики має і аналіз клінічних проявів у постсинкопальний період. Як правило, відновлення свідомості відбувається швидко й повністю, хворі відразу орієнтуються у тому, що відбулося і в навколишній обстановці, пам'ятають обставини, що передували втраті свідомості. Тривалість постсинкопального періоду — від декількох хвилин до декількох годин. У цей період відзначають загальну слабість, несистемне запаморочення, сухість у роті, зберігається блідість шкірних покривів, гіпергідроз, знижений АТ, непевність рухів. У пацієнтів із кардіогенною непритомністю у відновлювальний період можуть зберігатися неприємні відчуття в ділянці серця, загальмованість, сонливість; дифузний головний біль відзначається після непритомностей, що розвинулися на фоні гіпоглікемії. Загальмозкові та вогнищеві неврологічні симптоми (зорові розлади, парестезії, слабкість у кінцівках, вестибулярні порушення) можуть зберi-

гатися в постсинкопальний період у пацієнтів з органічним ураженням мозку (пухлини мозку, аневризми церебральних судин, вертебрально-базилярна недостатність тощо).

Таким чином, ретельне вивчення особливостей розвитку синкопальних станів на різних стадіях дає можливість говорити про патогенетичні механізми, що їх запускають і реалізують.

МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ТА ОБ'ЄКТИВІЗАЦІЇ СИНКОПАЛЬНИХ СТАНІВ

Завдання діагностики включає два основні моменти — визначення приналежності пароксизму до синкопального стану і його генез. При цьому основне завдання на перших етапах — встановити, чи не є непритомність одним із симптомів ургентної соматичної патології (ІМ, ТЕЛА, кровотеча тощо) чи органічного ураження нервової системи (пухлини мозку, аневризми церебральних судин і т.д.), що може бути досягнуто лише при комплексному обстеженні хворого невропатологом і терапевтом. Короткочасність непритомності, звернення за медичною допомогою в постсинкопальний або міжнападний період значно ускладнюють діагностику та підвищують важливість ретельного вивчення анамнестичних даних не лише структури пароксизму, але й спадкових факторів, перенесених захворювань, лікарських засобів, що застосовувалися. При цьому слід, по можливості, уточнити у хворого й очевидців особливості пресинкопального періоду і власне непритомності, а також клінічних проявів захворювання в міжнападний період. Далі необхідно провести ретельне дослідження соматичного та неврологічного статусу, що дозволить визначити подальший план обстеження пацієнта для уточнення патогенетичних механізмів і причин синкопе.

Проводити обстеження хворого рекомендуємо за такою схемою:

I. Анамнез:

1) вік, у якому виникли перші непритомності;

2) фактори, які передують першому синкопе;

3) частота, періодичність, стереотипність і серійність нападів;

4) провокуючі фактори:

- біль;
- тривале збереження стоячого положення;
- перебування у приміщенні із задушливим повітрям;
- різка зміна положення голови і тіла;
- фізичне навантаження;
- емоційне напруження;
- тривалі перерви у прийомі їжі;
- натужування;
- кашель;
- сечовипускання;
- ковтання;
- інші (уточнити які);

5) способи та прийоми, що дозволяють запобігти розвитку втрати свідомості:

- перехід у горизонтальне положення;
- зміна положення голови;
- прийом їжі, вживання води;
- свіже повітря;
- інші (уточнити які);

6) клінічні прояви у пресинкопальний період;

- запаморочення і його характер;
- головний біль;
- біль або неприємні відчуття у грудній клітці;
- біль у животі;
- серцебиття, відчуття зупинки, завмирання серця, перебої;
- відчуття нестачі повітря;
- дзвін у вухах;
- потемніння в очах;
- інші симптоми (уточнити які);
- тривалість пресинкопального періоду;

7) клінічні прояви під час непритомності:

- положення хворого;
- колір шкірних покривів (блідість, ціаноз);
- сухість шкіри, гіпергідроз;
- ритмічність і частота дихання;
- наповнення, ритм, частота пульсу;
- рівень АТ;
- стан м'язів (гіпотонія, судоми тонічні, клонічні);
- прикушення язика;
- сечовипускання;
- положення очних яблук, стан зіниць;
- тривалість втрати свідомості;

8) клінічні прояви в постсинкопальний період:

- швидкість і характер повернення свідомості;
- амнезія нападу;
- сонливість;
- головний біль;
- запаморочення;
- неприємні відчуття у грудній клітці;
- затруднення дихання;
- серцебиття, перебої;
- загальна слабкість
- інші прояви (уточнити які);
- тривалість постсинкопального періоду;

9) стан і прояви захворювання поза непритомністю;

10) перенесені та супутні захворювання;

11) лікарські засоби, які застосовувалися раніше;

12) параепілептичні феномени в дитинстві й на сьогодні (нічний головний біль, страх, крик, сноговоріння, сноходіння, енурез, фебрильні судоми, пароксизми розладів мовлення);

13) спадкові фактори (наявність аналогічних нападів втрати свідомості у родичів, наявність у сімейному анамнезі серцево-судинної патології, вегетативно-судинних порушень, епілепсії, параепілептичних феноменів тощо).

II. Дослідження соматичного та неврологічного статусу:

1) зовнішній огляд хворого з акцентом на конституціональні особливості, ознаки диспластичного розвитку;

2) пальпація та аускультація периферичних судин;

3) аускультація серця;

4) вимір АТ на обох руках у горизонтальному і вертикальному положенні;

5) дослідження неврологічного статусу з акцентом на виявлення мікровогнищевої симптоматики;

6) дослідження стану вегетативної нервової системи:

• визначення вегетативного тонусу за таблицями А.М. Вейна;

• визначення вегетативної реактивності (місцевий і рефлекторний дермографізм, окосерцевий рефлекс Ашнера — Даніні, температурні криві, ортокліностатична проба і т.п.);

• визначення вегетативного забезпечення діяльності з використанням проб із фізичним і психоемоційним навантаженням;

III. Інструментальні методи дослідження, обов'язкові для всіх хворих:

1) загальний аналіз крові та сечі;

2) рівень глюкози у крові під час непритомності, натще, тест толерантності до глюкози;

3) ЕКГ у період між нападами в динаміці, при можливості під час непритомності;

4) рентгенологічне дослідження серця, аорти, легень;

IV. Додаткове обстеження хворих за показаннями:

1) при підозрі на кардіогенну непритомність і при синкопальних станах нез'ясованого генезу:

• рентгенологічне обстеження серця з контрастуванням стравоходу;

• фонокардіографія;

• ехоКГ;

• моніторне ЕКГ-спостереження;

• ЕКГ-проби з фізичним навантаженням (проба Майстра, ВЕМ тощо);

• ЕФД серця за спеціальною програмою (в умовах спеціалізованих відділень);

2) при підозрі на органічну церебральну патологію та при синкопальних станах нез'ясованого генезу:

• рентгенографія черепа і шийного відділу хребта, зокрема і при спеціальних укладках;

• дослідження очного дна та полів зору;

• електроенцефалографія (ЕЕГ);

• наведені потенціали мозку, моніторне ЕЕГ-дослідження (при підозрі на епілептичний генез пароксизмів);

• ехоенцефалоскопія і КТ (при підозрі на об'ємні процеси мозку та внутрішньочерепну гіпертензію);

• ультразвукова допплєрографія (при підозрі на патологію екстра- та інтракраніальних судин).

У результаті ретельного соматичного і неврологічного обстеження хворого формується остаточний діагноз, що включає не лише основне захворювання, але й клінічний варіант непритомності з його провідними патогенетичними механізмами, що орієнтує лікаря на можливість етіологічного та патогенетичного лікування в кожному конкретному випадку.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА КАРДІОГЕННИХ НЕПРИТОМНОСТЕЙ

Синкопальні стани можуть розвиватися при різній кардіальній патології (ІМ, вади розвитку, СН, кардіоміопатія тощо), що призводить до порушень системної та церебральної гемодинаміки і минущих розладів церебрального метаболізму. Найчастіші причини виникнення зазначених порушень — механічна перешкода кровотоку (при аортальному стенозі, кардіоміопатії, легеневій гіпертензії, міксомі передсердь тощо) і порушення серцевого ритму, а також їх поєднання. Необхідно враховувати, що непритомність може бути першим, а часом і єдиним клінічним проявом захворювання, будучи, зокрема, сигналом-симптомом при розладах ритму серця. У подібних випадках хворих, яких раніше не спостерігали лікарі-інтерністи, нерідко направляють у неврологічні стаціонари з діагнозами «стан після невідомого нападу», «церебральний судинний криз», «дисциркуляція у вертебрально-базилярній системі» та ін. У людей молодого віку в таких випадках нерідко діагностують епілепсію і призначають протисудомні препарати без ретельного кардіологічного

обстеження, в той час як пароксизмальні розлади свідомості зумовлені порушенням ритму серця. З урахуванням наведених даних стає очевидною необхідність ретельного дослідження серцево-судинної системи із застосуванням всіх сучасних методів дослідження не лише у хворих із вказівками в анамнезі на можливу кардіальну патологію, але й при синкопальних, судомних станах нез'ясованого генезу. З іншого боку, навіть при ретельному кардіологічному обстеженні пацієнтів у частини з них не відзначають будь-якої кардіальної патології, що призводить до порушень серцевого ритму. Це дає підставу говорити про те, що аритмії можуть бути зумовлені не лише первинним ураженням серця, але й екстракардіальними факторами (підвищення внутрішньочерепного тиску, подразнення судин віллізієва кола, ураження гіпоталамічної та скроневої ділянок, ретикулярної формації, вегетативно-судинні та нейроендокринні порушення і т.д.), що, в свою чергу, диктує необхідність ретельного неврологічного обстеження хворих із синкопальними станами внаслідок розладів серцевого ритму.

Вперше синкопальні стани в результаті порушення серцевого ритму можуть виникати в різні вікові періоди залежно від етіологічних факторів. Проте слід зазначити їх високу частоту в дитячому віці (при вроджених вадах серця, синдромі Джервелл — Ланге-Нільсена; Романо — Уорда та ін.) і у осіб старших вікових груп. Провокуючими факторами для таких непритомностей є фізичне чи емоційне напруження, рідше вони виникають при тривалому стоянні в задушливому приміщенні, при дії больових подразників. Як правило, хворі не вказують на прийоми, що дозволяють запобігти пароксизмам, лише в окремих випадках може бути ефективним перехід у горизонтальне положення. Непритомність може розвиватися в різному положенні хворого, нерідко — лежачи, повторюється при спробі встати після першого пароксизму за відсутності стабілізації серцевого ритму. При аналізі стадійності розвитку непритомності відзначають короткий пресинкопальний період із неприємними відчуттями чи болем в ділянці серця, відчуттями зупинки, завмирання серця або серцебиттям, несистемним запамороченням, різкою загальною слабкістю, потемнінням в очах, дзвоном у вухах, відчуттям жару в голові, неприємними відчуттями в епігастральній ділянці. У деяких хворих пресинкопальний період може бути відсутнім, внаслідок чого виникають швидке падіння і травматизація, що робить ці пароксизми подібними до епілептичних нападів. Під час непритомності відзначається блідість шкірних покривів, нерідко з акроціанозом, липкий холодний піт, часте поверхневе дихання із затрудненням видиху, брадикардія з ЧСС 32–48 уд./ хв, порушення ритму, рідше — тахікардія до 150–180 уд./хв, що передує розвитку асистолії, АТ знижується до 90/60 мм рт. ст., у подальшому не визначається. У більшості хворих під час втрати свідомості відзначається дифузна м'язова гіпотонія, проте при глибокій втраті свідомості можливі судоми, мимовільне сечовипускання, прикушення язика, що також надає їм подібність до епілептичних нападів. Тривалість втрати свідомості становить звичайно 1–2 хв, рідше — до 3 хв, ступінь тяжкості непритомності — I–II, рідше відзначають більш тяжкі напади. На відміну від епілептичних нападів свідомість повертається відразу і повністю, амнезії нападів немає. У постсинкопальний період тривалістю від 5 хв до 1 год відзначають різку загальну слабкість, дифузний головний біль, несистемне запаморочення, біль і неприємні відчуття в ділянці серця; в окремих спостереженнях постсинкопальний період може бути відсутнім. Як правило, всі синкопе розвиваються стереотипно, часто відзначається їх серійність (по 3–4 підряд при спробі встати після першого пароксизму в умовах відсутності стабілізації серцевого ритму). Частота синкопальних станів коливається від 1–2 на рік до 1–2 на 2–3 міс.

Таким чином, кардіогенні непритомності виникають переважно після фізичного чи емоційного напруження, характеризуються швидким розвитком ознак циркуляторної недостатності та серійністю перебігу.

СИНКОПАЛЬНІ СТАНИ ПРИ ОКРЕМИХ ФОРМАХ КАРДІАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ

Непритомність у пацієнтів із пролапсом мітрального клапана відзначають у 4–6% випадків. Найчастіше їх розвиток пов'язаний із минущими розладами серцевого ритму (шлуночковою екстрасистолією, пароксизмальною тахікардією тощо), які діагностують у стані спокою у 50% хворих, а при фізичному навантаженні — у 75%. Клінічна картина синкопальних станів при пролапсі мітрального клапана, як правило, не відрізняється від такої при кардіогенних непритомностях іншої етіології. Слід враховувати, що непритомності можуть бути першим, а часом і

єдиним проявом пролапсу, а також передувати раптовій смерті внаслідок фібриляції шлуночків. Водночас вони можуть поєднуватися з іншими неврологічними проявами пролапсу мітрального клапана: головним болем мігренозного характеру, вегетативно-судинними порушеннями з перевагою симпатоадреналової активності, транзиторними ішемічними атаками, переважно у вертебрально-базилярній системі. При обстеженні хворих виявляють множинні диспластичні стигми, астенічну статуру, швидку стомлюваність при фізичному і розумовому напруженні, зниження працездатності, появу болю в ділянці серця, серцебиття, перебої, задишку при фізичному навантаженні. У деяких пацієнтів можна вислухати систолічний шум на верхівці, зареєструвати зміни на ЕКГ (синусова тахікардія, WPW-синдром, ознаки змін міокарда в ділянці задньої стінки тощо). При неврологічному обстеженні визначають мікровогнищеву симптоматику, що зумовлена неповноцінністю церебральних структур вродженого характеру (з огляду на ознаки дисембріогенетичного розвитку) і повторними гіпоксичними станами мозку.

Синкопальні стани у пацієнтів із синдромом подовження інтервалу $Q–T$ вродженого (синдром Джервелла — Ланге-Нільсена та Романо — Уорда) і набутого характеру (гіпокаліємія, гіпокальціємія, інтоксикація серцевими глікозидами, хінідину сульфатом, фенотіазидами, інфекційно-токсичні стани, гіпоксія міокарда і т.д.) є провідними у клінічній картині захворювання. Своєрідність пароксизмів, відсутність порушень серцевого ритму в період між нападами часто призводять до гіпердіагностики епілепсії у цих хворих, особливо в дитячому віці, частота помилкових діагнозів сягає 20%. Синкопальні стани у пацієнтів із вродженим синдромом подовження інтервалу $Q–T$ з'являються вже в ранньому дитячому віці. Виникають напади при фізичному та емоційному напруженні, зумовлені розвитком тріпотіння шлуночків, рідше — шлуночковою тахікардією, ще рідше — асистолією шлуночків, що призводить до недостатності серцевого викиду та тяжкої церебральної гіпоксії. Клінічна картина непритомності аналогічна такій при інших аритмогенних синкопе, нерідко відзначаються тонічні та клонічні судоми, мимовільне сечовипускання. Частота пароксизмів може бути різною: від одного за кілька років до декількох разів на добу, з віком непритомності можуть ставати частішими. Крім синкопальних станів, у цих хворих можуть відзначатися напади без втрати свідомості з раптовим припиненням рухів, болем у грудній клітці (іноді абдомінальним), порушенням серцевого ритму, запамороченням. Крім того, можливий розвиток раптової смерті внаслідок тяжких розладів серцевого ритму (асистолії та фібриляції шлуночків). Пароксизмальні стани при синдромі Джервелла — Ланге-Нільсена поєднуються із вродженою глухонімотою; при синдромі Романо — Уорда такого не відзначають. У тих та інших пацієнтів має місце спадковий шлях передачі захворювання, при цьому вираженого накопичення тяжких форм у низхідних поколіннях не відзначається.

Критеріями диференційної діагностики вродженого синдрому подовження інтервалу $Q–T$ є:

- розвиток перших синкопе у ранньому дитячому віці;
- виникнення їх при фізичних або психоемоційних навантаженнях;
- наявність болю у грудній клітці під час деяких пароксизмів;
- виявлення у сімейному анамнезі непритомностей, що з'явилися в дитячому віці, випадків викиднів і мертвонароджень, а також раптової смерті в дитячому та молодому віці;
- зміни на ЕКГ (подовження інтервалу $Q–T$, зміна зубця Т), які відзначають при фізичному навантаженні, рідше — у стані спокою, під час непритомності;
- фібриляція і тріпотіння шлуночків, рідше — шлуночкова тахікардія.

При набутому синдромі подовження інтервалу $Q–T$ непритомність має ту ж клінічну картину, може виникати в різних вікових групах, провокується фізичним та емоційним напруженням, але може розвитися і без будь-яких зовнішніх впливів. Виявлення у хворих із синкопальними станами вищенаведених клініко-анамнестичних даних потребує проведення ретельного дослідження стану серцевої діяльності із застосуванням навантажувальних проб і моніторного ЕКГ-спостереження.

Синкопальні стани при ГКМП зумовлені в основному наявністю механічної перешкоди кровотоку, порушення серцевого ритму є додатковими факторами їх розвитку. Ці непритомності розвиваються переважно у чоловіків віком 40–50 років при фізичному навантаженні, супроводжуються болем у серці, відчуттям нестачі повітря; під час нападу реєструється зниження АТ, слабкий повільний пульс. Судоми і мимовільне сечовипускання відзначають рідко.

У постсинкопальний період можуть зберігатися неприємні відчуття в ділянці серця, загальна слабкість, амнезії нападів не буває. Непритомності повторюються з частотою від 1–2 на місяць до декількох разів у житті, підвищення частоти нападів — прогностично несприятлива ознака. Необхідно враховувати, що застосування препаратів із позитивною інотропною дією, вазодилататорів і діуретиків у цих хворих може призвести до підвищення ступеня динамічної обструкції і появи чи підвищення частоти нападів.

Крім непритомності, у хворих із ГКМП можуть відзначати й інші неврологічні розлади: мігренеподібний головний біль, запаморочення, минущі порушення мозкового кровообігу, зниження пам'яті, працездатності та ін. У міжнападний період на ЕКГ відзначають ознаки гіпертрофії міокарда з формуванням блокади лівої ніжки пучка Гіса, при рентгенологічному дослідженні — ГЛШ, розширення висхідної аорти; діагноз підтверджується при ехоКГ.

Рідко причиною виникнення синкопальних станів може бути міксома чи кулястий тромб у лівому передсерді; непритомності в таких випадках розвиваються внаслідок механічної перешкоди кровотоку (обструкція AV-отвору). Особливістю синкопальних станів у цих хворих є їх розвиток при зміні положення тіла (при переході з горизонтального положення у вертикальне). Під час нападу відзначають виражений ціаноз, ознаки припинення серцевої діяльності. Діагноз підтверджується проведенням ехоКГ.

Синкопальні стани при ІМ розвиваються внаслідок церебральної гіпоксії, зумовленої гемодинамічними порушеннями, і відзначаються у 13% хворих. Як правило, непритомність виникає при ІМ задньої стінки, при цьому нерідко відсутній больовий синдром і ЕКГ-ознаки реєструються лише на 2–5-ту добу захворювання. Втрата свідомості може бути першим симптомом інфаркту, що розвивається, передувати виникненню кардіогенного шоку, ускладнювати його перебіг та утруднювати діагностику. У клінічній картині синкопальних станів при ІМ можна відзначити деякі особливості: розвиток непритомності у будь-якому положенні хворого, поєднання з ознаками кардіогенного колапсу (блідість шкірних покривів, липкий холодний піт, задишка, зниження АТ, блювання, олігурія), глибока втрата свідомості, схильність до серійного перебігу при спробі встати після першого пароксизму. Діагностика можлива при динамічному дослідженні ЕКГ і виявленні біохімічного резорбтивно-некротичного синдрому.

ІРИТАТИВНІ СИНКОПАЛЬНІ СТАНИ

Виникають внаслідок іритації та реперкусії з рецепторних зон блукаючого нерва із формуванням патологічних вісцеро-вісцеральних рефлексів. До цієї групи належать синкопальні стани, що розвиваються при невралгії язикоглоткового нерва, гіперсенситивності каротидного синуса, ковтанні, деяких формах патології внутрішніх органів (ахалазія кардії, езофагокардіоспазм, ураження жовчних шляхів, дванадцятипалої кишки тощо), а також при проведенні ендоскопічних досліджень. Непритомність у цих випадках розвивається лише при впливі специфічного для кожної форми провокуючого фактора (ковтання, подразнення каротидного синуса, особливий болючий напад і т.д.) мають короткий (кілька секунд) пресинкопальний період із больовим синдромом, відчуттям нестачі повітря. Під час втрати свідомості тривалістю не більше 1 хв відзначають блідість шкірних покривів, липкий холодний піт, нечасте дихання, відсутність пульсу, дифузну м'язову гіпотонію. Постпароксизмальний період, як правило, відсутній, виявляється чітка стереотипність нападів.

Синкопальні стани при невралгії язикоглоткового нерва розвиваються на фоні інтенсивного больового синдрому (пекучий, стріляючий біль у ділянці кореня язика, зіву, верхнього відділу глотки, нерідко у вусі), іноді непритомність передує болю, що утруднює їх диференційну діагностику. На ЕКГ під час такої непритомності вдається зареєструвати брадикардію з асистолією протягом декількох секунд.

При гіперсенситивності каротидного синуса непритомності розвиваються внаслідок його подразнення і можуть бути трьох типів: кардіоінгібіторного (зупинка серцевої діяльності з подальшим зниженням АТ), вазодепресорного (з вираженим первинним зниженням АТ) і церебрального (швидка втрата свідомості без виражених змін пульсу і АТ).

Непритомності при ковтанні провокуються прийомом їжі й виникають на фоні хронічної ІХС зі стенокардією спокою чи напруження в поєднанні з патологією ШКТ (дивертикул стравоходу, грижа стравохідного отвору діафрагми та ін.). На ЕКГ реєструються ознаки ішемії міокарда, а під час синкопе можливе виявлення порушень серцевого ритму. Вдається відзначити залежність частоти виникнення непритомностей від стану

серцевої діяльності (наростання частоти пароксизмів при підвищенні частоти нападів стенокардії та погіршенні коронарного кровотоку). Водночас непритомності при ковтанні описані й у практично здорових людей при прийомі холодних і газованих напоїв в умовах перегріву.

Вестибулярні непритомності відзначають у пацієнтів із хворобою чи синдромом Меньєра, при травмах лабіринту, периферичних вестибулопатіях. У пресинкопальний період відзначається системне запаморочення, виражене похитування в сторони. Часто такі непритомності розвиваються безпосередньо без причини, хворі раптово падають, нерідко в одному й тому самому напрямку, що спричиняє забиття. Постсинкопальний період часто відсутній. Це робить зазначені непритомності подібними до епілептичних нападів. Критерії діагностики — раптовість падіння і дуже короткий період втрати свідомості, системне запаморочення в поєднанні з порушенням координації, відсутність виражених вегетативних проявів (слабкості, потемніння в очах, виражених змін АТ, пульсу тощо).

Непритомності при езофагокардіоспазмі та ахалазії кардії виникають при прийомі їжі під час проходження її стравоходом, що нерідко супроводжується болем в ділянці серця за типом стенокардії. Водночас при тривалому захворюванні непритомності можуть провокуватися і емоційним напруженням, і різними больовими кризами, не пов'язаними із проходженням їжі. При реєстрації ЕКГ під час нападу втрати свідомості відзначають також різні порушення серцевого ритму. Таким чином, для визначення основних патогенетичних механізмів іритативних синкопальних станів необхідне проведення ретельного соматичного обстеження, перш за все кардіологічного, а також обстеження функції органів ШКТ у поєднанні з неврологічним обстеженням і записом ЕЕГ для діагностування дисфункції серединних структур мозку.

ДЕЗАДАПТАЦІЙНІ СИНКОПАЛЬНІ СТАНИ

Основний фактор патогенезу цієї групи синкопальних станів — недостатність ерготропної функції нервової системи, що проявляється в умовах наростаючих навантажень (рухових, ортостатичних, теплових), а також несприятливі умови зовнішнього середовища. До цієї групи входять вазовагальні непритомності, а також ортостатичні та гіпертермічні синкопальні стани.

Вазовагальні непритомності — найчастіший варіант короткочасної втрати свідомості, становлять, за даними різних авторів, від 28 до 93% синкопальних станів. Провідний фактор патогенезу таких непритомностей — різке зниження загального периферичного опору з дилатацією периферичних судин. У більшості пацієнтів перші непритомності виникають у період інтенсивного росту і статевого дозрівання, у жінок іноді відзначають зв'язок синкопальних станів із менструальним циклом і вагітністю. Непритомності розвиваються під впливом різних провокуючих факторів:

- перебування у приміщенні із задушливим повітрям;
- тривале збереження положення стоячи, больові подразнення;
- емоційні реакції (вигляд крові, підготовка до ін'єкцій, лікування зубів);
- перевтома і фізичне перенапруження;
- перегрівання на сонці, у лазні;
- тривалі перерви у прийомі їжі.

У частини пацієнтів з часом відзначається збільшення кількості провокуючих факторів. Для запобігання синкопе хворі намагаються сісти чи лягти, вийти на свіже повітря, усунути психотравмуючу ситуацію, больові подразнення, зробити кілька кроків на місці. Внаслідок використання таких прийомів іноді вдається перервати розвиток пароксизму на стадії ліпотимії. Вазовагальні непритомності розвиваються лише у вертикальному положенні й мають чітку стадійність. У пресинкопальний період тривалістю 1–3 хв виникає потемніння в очах, різка загальна слабкість, дзвін у вухах, відчуття нудоти. Хворі встигають сісти, покликати на допомогу, перш ніж розвивається втрата свідомості. Під час непритомності вони бліднуть, відзначається локальний або загальний гіпергідроз, повільне дихання, зниження АТ, потім пульс стає ниткоподібним і зникає, відзначається дифузна м'язова гіпотонія. Тривалість втрати свідомості — 1–2 хв. У постсинкопальний період протягом 5–60 хв відзначається різка загальна слабкість, можливий дифузний або локалізований в лобно-скроневих ділянках головний біль, несистемне запаморочення, сухість у роті. Серійність у розвитку нападів відзначається рідко, частота їх коливається від 1–2 на міс до 2–3 на рік. Найбільшу кількість нападів відзначають у віковій групі 16–20 років. У міжнападний період у хворих відзначають перманентні та пароксизмальні вегетативні порушення:

- загальна слабкість;
- підвищена втомлюваність;
- зниження працездатності;
- нестійкий АТ;

• погана переносимість високих і низьких температур;

• підвищена мерзлякуватість;

• тривалий субфебрилітет;

• обмінно-ендокринні порушення (ожиріння, схуднення, пізній початок менструацій, альгодисменорея, гіпо- або гіперфункція щитовидної залози);

• порушення ритму сну і активності, утруднення засинання, поверхневий сон із частими пробудженнями, відсутність відчуття відпочинку після нічного сну;

• схильність до алергічних реакцій.

Непритомності у частини хворих можуть поєднуватися з головним болем мігреноподібного характеру, симпатоадреналовими кризами. У більшості пацієнтів у неврологічному статусі відзначають мікровогнищеву симптоматику: ністагмоїдна реакція при крайніх відведеннях очних яблук, слабкість конвергенції, дифузна м'язова гіпотонія, сухожильна анізорефлексія, асиметрія обличчя та ін. Крім того, у них діагностується виражена нестійкість вегетативних реакцій, судинного тонусу, перевага парасимпатичних реакцій при визначенні вегетативних рефлексів положення і проби Ашнера — Даньїні. Відзначають також різні варіанти емоційних порушень (підвищена дратівливість, фобічні прояви, знижений фон настрою, істеричні стигми).

Критерії діагностики вазовагальних непритомностей:

• наявність чітких провокуючих факторів та умов розвитку непритомності;

• стадійність;

• ознаки психовегетативного синдрому в міжнападний період;

• повільнохвильова активність на ЕЕГ під час непритомності.

Синкопальні стани при ідіопатичній ортостатичній гіпотонії (синдромі Шая — Дрейджера) — домінуючі у клінічній картині захворювання. Ідіопатична ортостатична гіпотонія — захворювання нервової системи невідомої етіології прогресуючого перебігу, проявом якого є зниження АТ у вертикальному положенні. Непритомності розвиваються при переході хворого з горизонтального положення у вертикальне або тривалому перебуванні у вертикальному положенні. У легких випадках після переходу з горизонтального положення у хворих з'являються відчуття нудоти, завіса перед очима, відчуття жару в голові, дзвону у вухах, передчуття можливої втрати свідомості, при цьому відзначається блідість шкірних покривів і зниження АТ; зазначений стан триває кілька секунд і називається ліпотимія. У тяжких випадках слідом за ліпотимічним станом розвивається втрата свідомості різної тривалості, під час якої відзначають виражену блідість і сухість шкірних покривів, зниження АТ (іноді до нуля), ниткоподібний, але стабільний за частотою пульс, розширення зіниць, різке зниження м'язового тонусу, при глибокій втраті свідомості можливо мимовільне сечовипускання і тонічні судоми. При переході в горизонтальне положення АТ поступово підвищується, свідомість повертається, відзначається різка загальна слабкість, іноді сонливість. У міжнападний період за відсутності грубої вогнищевої неврологічної симптоматики характерна своєрідна хода пацієнта — широкий швидкий крок, ноги злегка зігнуті в колінних суглобах, тулуб нахилений вперед, голова опущена. З метою збільшення венозного повернення крові до серця хворі напружують м'язи ніг, схрещують їх, присідають. Крім ліпотинічних і синкопальних станів, у хворих нерідко відзначають й інші симптоми прогресуючої вегетативної недостатності: гіпо- або ангідроз, фіксований пульс, неспецифічні шлунково-кишкові симптоми (діарея, запор, анорексія, відчуття переповнення шлунка після їжі), імпотенція.

Критерії диференційної діагностики:

• розвиток синкопальних станів при переході з горизонтального положення у вертикальне;

• зниження АТ під час непритомності при нормальній ЧСС;

• виявлення постуральної гіпотензії у міжнападний період (зниження систолічного тиску не менше ніж на 30 мм рт. ст. при переході з горизонтального положення у вертикальне);

• позитивна ортостатична проба (різке зниження АТ під час переходу з горизонтального положення за відсутності компенсаторної тахікардії);

• поступове зниження АТ при пробі з 30-хвилинним стоянням;

• відсутність збільшення концентрації альдостерону і катехоламінів та екскреції їх із сечею при переході з горизонтального положення.

ДИСЦИРКУЛЯТОРНІ НЕПРИТОМНОСТІ

Синкопальний вертебральний синдром Унтерхарншайдта розвивається при остеохондрозі, деформуючому спондильозі та деяких інших ураженнях шийного відділу хребта. Синкопальні стани — основні у клінічній картині захворювання, їх діагностують у осіб різних вікових груп. Вони провокуються поворотами та гіперекстензією голови. У пресинкопальний період іноді відзначають сильний головний біль, шум у вухах, фотопсії, потім настає раптова й повна

втрата свідомості зі зниженням АТ і різко вираженою м'язовою гіпотонією, що зберігається і в постсинкопальний період. Цей синдром пов'язують із первинною іритацією хребетного нерва і вторинними судинними порушеннями у вертебрально-базилярній системі, що призводять до гострої ішемії ретикулярної формації та перехрестя пірамід. У деяких випадках розвитку тяжких синкопальних пароксизмів передують напади падіння — drop attacks — без втрати свідомості, що також пов'язують із раптовою ішемією стовбура мозку, а також особливим функціональним станом ретикулярної формації, що призводить до періодичних зривів регуляції м'язового тонусу навіть при незначній ішемії.

Діагностика ґрунтується, крім ретельного аналізу особливостей непритомностей, на рентгенологічному дослідженні хребта, на якому відзначають явища остеохондрозу шийного відділу хребта у вигляді унковертебрального артрозу, підвивиху за Ковачем тощо. В ряді випадків виникає необхідність у проведенні ангіографії, що виявляє перегини, стиснення артерій остеофітами, аномалії їх розвитку (патологічна звивистість), стенози та ін.

Синкопальні стани при судинній недостатності в басейні сонних артерій (найчастіше внаслідок оклюзії однієї з них) розвиваються при стисненні шиї, іноді без явної причини і відзначаються значно рідше, ніж при недостатності кровообігу у вертебрально-базилярній системі. Найчастіше втрата свідомості виникає у вертикальному положенні хворого, але може — і в положенні сидячи і лежачи. Пресинкопальний період нерідко відсутній, але може виникати несистемне запаморочення, загальна слабкість. Під час втрати свідомості відзначають блідість шкірних покривів, іноді — з акроціанозом, поверхневе дихання, рідкий пульс, АТ може як підвищуватися, так і знижуватися. Судом, уринації, прикушення язика, забиття при падінні не буває, серійність нападів не відзначена. У постсинкопальний період розвиваються дифузний головний біль, різка загальна слабкість, можлива діагностика вогнищевої неврологічної симптоматики (парези, порушення чутливості, мовлення і т.п.). Окрім синкопальних станів, у хворих відзначають головний біль, минущі геміпарези, геміанопсію, гемігіпестезію. Діагностика полегшується за наявності ослабленої пульсації сонної артерії; при притисненні здорової судини вогнищеві симптоми наростають. Підтверджується оклюзія сонної артерії методом допплєрографії.

Непритомності при аневризмах церебральних судин виникають рідко, можуть бути при артеріальних аневризмах у вертебрально-базилярній системі й артеріовенозних аневризмах. Втрата свідомості виникає внаслідок порушень ліквороциркуляції при гігантських аневризмах, а також в результаті їх надриву чи розриву. За наявності гігантських аневризм у догеморагічний період втрата свідомості з вираженою слабкістю м'язів ніг виникає при різких змінах положення голови й тулуба. Хворі падають, зазнають травм; судом, уринації, прикушення язика, як правило, не відзначають. Під час втрати свідомості, а також у постсинкопальний період вдається діагностувати минущу вогнищеву неврологічну симптоматику (анізокорія, косоокість, асиметрія обличчя, анізорефлексія, патологічні рефлекси з боку стопи та ін.). Зазначені напади можуть поєднуватися з епізодами падіння внаслідок різкої м'язової слабкості без втрати свідомості. Можливий розвиток синкопальних станів ще до розриву аневризми з подальшим субарахноїдальним крововиливом в результаті дрібних, діапедезних крововиливів через стінку аневризми чи надриву її стінки, що супроводжуються вазоспазмом. У цих випадках короткочасна втрата свідомості виникає на фоні головного болю, що супроводжується світлобоязню, блюванням, несистемним запамороченням, диплопією, порушенням зору, іноді вдається діагностувати ригідність м'язів потилиці. Частіше втрата свідомості виникає при розриві аневризм із розвитком субарахноїдального крововиливу, при цьому, крім виражених загальмозкових симптомів (головний біль, блювання), відзначають менінгеальний синдром і вогнищеву неврологічну симптоматику залежно від локалізації та виду аневризми.

Діагностика синкопальних станів, що розвиваються на фоні церебральних аневризм, вкрай складна, особливо в тих випадках, коли непритомності рідкі і в міжнападний період не відзначається будь-якої іншої симптоматики. Водночас розвиток втрати свідомості на фоні головного болю у поєднанні з менінгеальним синдромом має насторожувати щодо можливої наявності аневризми церебральних судин з надривом або розривом її стінки. Важливе для діагностики проведення люмбальної пункції й ангіографії.

НЕПРИТОМНОСТІ ПРИ АНОМАЛІЇ АРНОЛЬДА — КІАРІ

Аномалія Арнольда — Кіарі характеризується зміщенням ділянок мозочка чи мозкового стовбура у хребетний канал внаслідок порушення розвитку задньої черепної ямки. Синкопальні стани при цій формі патології можуть виникати

на фоні розгорнутої клінічної картини захворювання, рідше — при його дебюті. Непритомності розвиваються при зміні положення голови, натужуванні, фізичному навантаженні. Особливістю їх є збереження ЧСС і АТ під час втрати свідомості. На ЕЕГ можна зареєструвати уповільнення ритму під час нападу. Патогенетичні механізми зазначених пароксизмів — порушення ліквороводтоку та компресія середнього мозку, що викликає дисфункцію висхідних активуючих систем ретикулярної формації. У міжнападний період хворі скаржаться на головний біль потиличної локалізації, запаморочення, нудоту, зорові порушення. При обстеженні відзначають ознаки диспластичного розвитку, вогнищеву неврологічну симптоматику у вигляді звуження полів зору, ністагму, дизартрії, симетричне підвищення сухожильних і періостальних рефлексів, порушення больової і температурної чутливості, атаксії.

Для уточнення діагнозу необхідне ретельне рентгенологічне дослідження краніовертебральної ділянки із застосуванням спеціальних укладок, КТ.

СИНКОПАЛЬНІ СТАНИ ПРИ ПУХЛИНАХ МОЗКУ

Найчастіше непритомності виникають при об'ємних процесах в задній черепній ямці та скроневих частках мозку. Причина їх розвитку — порушення ліквороциркуляції. Напади виникають при зміні положення голови, різкому вставанні, на висоті головного болю, при цьому відзначаються тяжкі порушення дихання і кровообігу — виражена брадикардія, зниження АТ, зупинка дихання. Під час нападу відзначають вогнищеву неврологічну симптоматику різного ступеня вираженості (анізокорію, косоокість, парези погляду, геміпарези, анізорефлексію, патологічні рефлекси). У постсинкопальний період можуть зберігатися загальномозкові та вогнищеві неврологічні симптоми. В міжнападний період нерідко відзначають гіпертензійний головний біль, симптоми ураження структур задньої черепної ямки.

При об'ємних процесах скроневої частки непритомноподібні пароксизми можуть бути єдиними клінічними симптомами захворювання, іноді в структурі нападу вдається відзначити смакові або нюхові порушення сприйняття до чи після його розвитку.

Діагностика не викликає труднощів за наявності виражених загальномозкових симптомів, втрати свідомості на висоті головного болю, виявленні вогнищевої неврологічної симптоматики. Труднощі виникають у тих випадках, коли синкопальні стани є єдиними клінічними симптомами захворювання.

Для уточнення генезу пароксизмальних станів необхідне проведення всього комплексу неврологічного та нейрохірургічного обстеження хворого: обстеження очного дна, полів зору, рентгенологічне обстеження черепа, ехоенцефалографія, ЕЕГ, КТ тощо.

НЕПРИТОМНОПОДІБНА ФОРМА ЕПІЛЕПСІЇ

Непритомноподібні пароксизми можуть бути дебютом епілепсії, при цьому їх справжній генез вдається встановити лише ретроспективно, у разі приєднання розгорнутих загальсудомних пароксизмів. Клінічний взаємозв'язок непритомностей та епілепсії, можливість їх поєднання в одного хворого відображають наявність загального патогенетичного фактора, яким є церебральна гіпоксія. Легкі ступені гіпоксії можуть клінічно реалізуватися простою непритомністю чи призводити до розвитку гіперсинхронного розряду та епілептичного нападу. Крім того, непритомноподібні напади можуть мати перебіг як самостійна форма епілепсії, як перехід від справжньої непритомності до епілептичного нападу, а також входити в структуру і бути компонентом скроневої епілепсії.

Непритомноподібні епілептичні пароксизми вперше виникають у критичні вікові періоди (4–5, 12–15, 16–18 років). Провокуючими перші пароксизми факторами можуть бути перевтома, недосипання, вживання алкоголю. Надалі може відзначатися збільшення кількості провокуючих факторів, і напади розвиваються як при впливі факторів, характерних для провокації вазовагальних непритомностей (тривале стояння, перебування в задушливому приміщенні, больові подразнення, психоемоційні реакції), так і при впливі факторів, типових для провокації епілептичних нападів (вживання невеликих доз алкоголю, перегляд телепередач, недосипання). Крім того, слід звертати увагу на невідповідність ступеня тяжкості пароксизму, що розвивається, характеру провокуючого впливу. Окремі напади можуть виникати без впливу провокуючих факторів, причому у одного й того ж хворого можуть визначатися синкопальні стани, що розвиваються під впливом провокуючих факторів, характерних для вазовагальних непритомностей, специфічних для провокації епілептичних нападів, а також ті, що виникають спонтанно. Як пра-

вило, при непритомноподібних епілептичних пароксизмах хворим не вдається вжити заходів, що попереджають розвиток втрати свідомості. На відміну від інших видів непритомностей, непритомноподібні епілептичні напади можуть розвиватися в будь-якому положенні хворого. Пресинкопальний період зазвичай короткий, подібний такому при вазовагальних непритомностях. Водночас у структурі пресинкопального періоду можуть відзначатися феномени, що можуть бути розцінені як аура епілептичного нападу (відчуття «великої голови», невмотивований страх, слухові й смакові порушення сприйняття, біль у животі з позивом до дефекації). Окремі напади виникають без чіткого пресинкопального періоду.

Втрата свідомості виникає швидко, хворі не встигають сісти чи покликати на допомогу, падають, одержують різні травми. Під час втрати свідомості відзначають блідість шкірних покривів, акроціаноз, загальний гіпергідроз, часте дихання, АТ може як підвищуватися, так і знижуватися, визначається тахікардія. Іноді під час нападу відзначають мимовільне сечовипускання, прикушування язика. У постсинкопальній період можливі головний біль, адинамія, сонливість. Водночас постсинкопальний період може бути відсутнім. Іноді відзначають амнезію окремих нападів. У хворих із непритомноподібними пароксизмами простежується тенденція до їх серійного перебігу (по 2–3 підряд). Можливі два типи перебігу захворювання до призначення патогенетичної терапії: швидке підвищення частоти нападів із розвитком астенічного синдрому; приєднання до непритомноподібних пароксизмів інших пароксизмальних розладів свідомості, у тому числі й загальносудомних нападів.

У міжнападний період у більшості пацієнтів не відзначається будь-яких інших симптомів захворювання, у частини з них відзначають головний біль мігренеподібного характеру, зниження працездатності, стомлюваність, помірні мнестичні порушення. При соматичному обстеженні будь-якої патології не діагностують, у неврологічному статусі більшості пацієнтів відзначають мікровогнищеву симптоматику (нистагмоїд при крайніх відведеннях очних яблук, слабкість конвергенції, сухожильна анізорефлексія, порушення виконання координаторних проб тощо).

Важливий для діагностики аналіз сімейного анамнезу хворих, коли вдається відзначити епілепсію, параепілептичні феномени, непритомності частіше, ніж у пацієнтів із синкопальними станами іншої етіології.

Для уточнення діагнозу необхідне динамічне спостереження хворих із проведенням повторної ЕЕГ, при якій нерідко вдається діагностувати епілептичні феномени (гострі хвилі, піки, спайки, комплекси гостра — повільна хвиля, високоамплітудний гіперсинхронний альфа-ритм). Водночас відсутність епілептичної активності на ЕЕГ, особливо при одноразовому дослідженні, не виключає епілептичної природи пароксизму. В умовах гіпервентиляції підвищується відсоток виявлення патологічних змін на ЕЕГ, в ряді випадків при функціональних пробах відзначають типову епілептичну активність. Іноді для уточнення епілептичного генезу пароксизмів корисне призначення протисудомних препаратів, що сприяє зниженню частоти чи припиненню нападів.

Таким чином, критеріями діагностики непритомноподібних епілептичних пароксизмів є симптомокомплекс, запропонований у 1974 р. Л.Г. Єрохіною та Н.І. Левицькою:

- невідповідність функціональної значимості провокуючого фактора ступеня тяжкості пароксизмів;
- можливість серійного перебігу нападів з інтервалом у кілька хвилин;
- своєрідність постнападного періоду (сон, головний біль, сплутаність свідомості);
- наявність сімейно-спадкових проявів епілепсії;
- наявність у серії непритомноподібних нападів поодиноких епізодів, епілептична природа яких не викликає сумнівів;
- визначення у хворого із синкопе чіткої епілептичної активності на ЕЕГ;
- поява епілептичної активності при функціональних навантаженнях;
- позитивний ефект від лікування протисудомними препаратами.

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ СИНКОПАЛЬНИМИ СТАНАМИ

Лікування хворих із синкопальними станами включає надання невідкладної допомоги в момент розвитку непритомності й проведення комплексної терапії в міжнападний період з урахуванням основних патогенетичних механізмів.

Перш за все необхідно вжити заходів, спрямованих на поліпшення кровопостачання та оксигенацію мозку: усунути провокуючі фактори, перевести хворого в горизонтальне положення, забезпечити доступ свіжого повітря, звільнити від одягу, що стискає, провести легкий масаж тіла. Для рефлекторного впливу на центри дихання та

серцево-судинної регуляції показане вдихання парів нашатирного спирту, бризкання на обличчя холодної води. При тяжких непритомностях і відсутності ефекту від вжитих заходів у разі вираженого зниження АТ вводять симпатико-тонічні засоби: 1% розчин фенілефрину, 5% розчин ефедрину; при брадикардії чи зупинці серцевої діяльності показаний 0,1% розчин сульфату атропіну, непрямий масаж серця, при порушеннях серцевого ритму — антиаритмічні препарати. При тяжких і тривалих непритомностях із грубими порушеннями серцевої діяльності та дихання необхідне проведення всього комплексу реанімаційних заходів із забезпеченням термінової госпіталізації хворого.

Лікування хворих у міжнападний період

Єдину схему лікування хворих у міжнападний період рекомендувати важко, оскільки причини і патогенетичні механізми розвитку різних варіантів синкопальних станів досить різноманітні. Призначення лікування можливе лише після ретельного обстеження пацієнта та обґрунтування діагнозу не тільки основного захворювання, але й уточнення основних патогенетичних механізмів розвитку непритомності.

У лікуванні хворих із синкопальними станами можна виділити недиференційовану терапію, показану пацієнтам, і диференційовану, що використовують для терапії окремих клінічних форм. Недиференційована терапія спрямована на зниження ступеня нейросудинної збудливості і реактивності, підвищення вегетативної та психічної стійкості. Для підвищення психічної стійкості використовують різні психотропні препарати, які призначаються залежно від провідного психопатологічного синдрому з індивідуальним підбором лікарських засобів, дозувань і тривалістю прийому 2–3 міс. При домінуванні тривоги показане застосування діазепаму, хлордіазепоксиду, тофізопаму тощо. Досить ефективним є прийом клоназепаму по 1 мг 3–4 рази на добу протягом 1–1,5 міс. Антидепресанти (амітриптилін, піпофезин, пірліндол) призначають при прихованих і явних депресивних станах. При виражених тривожно-іпохондричних порушеннях показане застосування нейролептиків (тіоридазин, метофеназат, сульпірид) і контроль АТ. Для підвищення загального тонусу організму необхідне дотримання режиму праці й відпочинку з обов'язковим фізичним навантаженням (гімнастика, лижі тощо). Як медикаментозне лікування застосовують вітаміни групи В, вазоактивні та ноотропні препарати. Досить важлива корекція вегетативних порушень, що включає як спеціальні дихальні вправи, так і прийом лікарських засобів.

Мета дихальної гімнастики, яка використовується для підвищення вегетативної стійкості, — навчити хворого поступовому включенню, а за можливістю і переходу на діафрагмальний тип дихання, формування співвідношення між тривалістю вдиху й видиху 1:2, зниженню частоти та/чи поглибленню дихання. Комплекси лікувальної дихальної гімнастики, що застосовуються з цією метою, викладені у спеціальних настановах.

Для медикаментозної корекції вегетативних розладів застосовують вегетотропні засоби: фенобарбітал, блокатори β-адренорецепторів (пропранолол), комбіновані блокатори α- і β-адренорецепторів. При переважанні симпатичних реакцій призначають мезокарб, кофеїн, аскорбінову кислоту, препарати беладони. Зазначимо, що у всіх випадках необхідне лікування фонових і супутніх захворювань.

Диференційована терапія хворих із синкопальними станами проводиться залежно від провідного фактора їх патогенезу. При кардіогенних непритомностях підбір препаратів здійснюється разом із кардіологом. Залежно від основного захворювання призначають препарати, що поліпшують коронарний кровотік (при непритомностях внаслідок стенокардії чи ІМ): пентаеритрилу тетранітрат, преніламін, нітрогліцерин, карбокромен, лідофлазин, антагоністи кальцію, папаверин, дротаверин та ін.; серцеві глікозиди (при СН) — дигоксин, строфантин і т.п.; антиаритмічні засоби (при порушеннях серцевого ритму) — хінідину сульфат, прокаїнамід, дизопірамід, бретилію тозилат і т.д.; при порушеннях AV-провідності показані препарати групи атропіну (атропін у формі крапель, таблеток, розчину для ін'єкцій, настойка беладони і т.п.) та ізопропілнорадреналіну (ізопренолін, орципренолін). В окремих випадках для лікування порушень серцевого ритму можна застосовувати протисудомні лікарські засоби (фенітоїн, карбамазепін), причому позитивна дія цих препаратів може відзначатися за відсутності ефекту від найпоширеніших антиаритмічних засобів.

Для лікування хворих з вазовагальними непритомностями проводиться, як правило, вищенаведена недиференційована терапія. Водночас при зростанні частоти синкопальних станів, появі гіперсинхронізації альфа-ритму на ЕЕГ і відсутності ефекту від проведеної терапії в комплекс лікувальних заходів слід включати протису-

домні препарати в низьких дозах: фенобарбітал 0,05–0,1 г на ніч, діазепам — 5 мг вранці та вдень, карбамазепін — 200–600 мг/добу, фенітоїн — 0,1 г 1–2 рази на добу.

Принципом лікування ортостатичної гіпотонії є обмеження об'єму, який може бути зайнятий кров'ю при зміні положення тіла з горизонтального на вертикальне, і збільшення маси крові, що заповнює цей об'єм. З цією метою застосовують препарати, що викликають вазоконстрикцію (ефедрин, ніаламід), дигідроерготамін. Проте приймати їх необхідно з великою обережністю, тому що їх застосування може призвести до значного підвищення АТ. Показане призначення блокатора β-адренорецепторів — піндололу, що впливає на серцевий м'яз. З метою запобігання периферичної вазодилатації застосовують пропранолол, таку ж дію виявляє метоклопрамід та індометацин. Вводять препарати, що затримують солі (синтетичні фторовмісні кортикостероїди), кофеїн, йохімбін, похідні тираміну. Хворим призначається дієта, збагачена сіллю, показане плавання, туге бинтування ніг, у тяжких випадках — спеціальні надувні костюми.

У лікуванні хворих із дисциркуляторними синкопальними станами акцент має бути зроблений на поліпшення церебрального кровообігу, оксигенації мозку та підвищення його стійкості до нестачі кисню. З цією метою широко застосовують вазоактивні засоби (нікотинова кислота, пентоксифілін, вінпоцетин, ксантинола нікотинат, цинаризин), препарати, що поліпшують мікроциркуляцію і метаболізм мозку (цинаризин, пірацетам, ГАМК, піритинол, еуфілін, вітаміни групи В). Необхідне лікування основного захворювання (атеросклерозу, АГ, остеохондрозу шийного відділу хребта тощо), що призвели до дисциркуляторних порушень.

Терапія хворих із непритомоподібними епілептичними пароксизмами ґрунтується на загальних принципах лікування епілепсії. Пацієнтам слід проводити повторні курси терапії, що включає помірну дегідратацію (ацетазоламід, фуросемід), розсмоктувальні засоби (гіалуронідаза, бійохінол), піридоксин; для постійного застосування призначають протисудомні препарати.

Показаннями до призначення протисудомних засобів є: резистентність до вазоактивних препаратів, наявність пароксизмальної, в тому числі і явно епілептичної активності на ЕЕГ на фоні функціональних навантажень; прогресування у структурі повторних пароксизмів ознак, що більш характерні для епілепсії (постнападове оглушення, дезорієнтованість, сон, ретроградна амнезія), а також висока частота нападів і схильність їх до серійного перебігу. Для лікування застосовують різні протисудомні препарати (фенобарбітал, фенітоїн, фінлепсин тощо) з індивідуальним підбором дози залежно від частоти нападів і змін на ЕЕГ. Показані хворим із непритомноподібними епілептичними пароксизмами і лікарські засоби, що впливають на мозковий кровоток (вінпоцетин, цинаризин і т.д.).

Для лікування синдрому каротидного синуса використовують холіно- і симпатолітики, блокаду синуса методом електрофорезу з прокаїном. У тяжких випадках проводиться рентгенотерапія на ділянку каротидного синуса і хірургічне лікування (депривація синуса, періартеріальне відшаровування і т.п.).

Диференційоване лікування непритомностей при ковтанні спрямоване перш за все на усунення патології стравоходу та корекцію серцевої діяльності. Застосовуються також препарати атропіноподібної дії та вегетотропні засоби.

Для лікування синкопальних станів при невралгії язикоглоткового нерва використовують протисудомні лікарські засоби (карбамазепін, вольпроєва кислота і т.п.), препарати атропінового ряду, у тяжких випадках больових синдромів, що не купіруються, проводиться оперативне лікування (перерізання нерва тощо).

При проведенні комплексного лікування хворих із синкопальними станами у більшості випадків вдається досягти позитивного ефекту із значним зниженням частоти і кількості нападів або повним їх припиненням.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гуков А.О., Жданов А.М. (2000) Проблемы диагностики и лечения больных с неврокардиогенными синкопальными состояниями. Кардиология, 2: 92–96.
2. Заболевания вегетативной нервной системы (1991) Под ред. А.М. Вейна. Медицина, Москва, 624 с.
3. Руксин В.В. (1997) Неотложная кардиология, Невский диалект, Санкт-Петербург, 471 с.
4. Сметнев А.С., Шевченко Н.М., Гросу А.А. (1988) Синкопальные состояния. Кардиология, 2: 107–110.
5. American College of Emergency Physicians (2001) Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of patients presenting with syncope. Ann. Emerg. Med., 37: 771–776.
6. Ammirati F., Colivicchi F., Minardi G. et al. (1999) Hospital management of syncope: the OESIL study. G. Ital. Cardiol., 29: 533–539.
7. Ammirati F., Colivicchi F., Santini M. (2000) Diagnosing syncope in clinical practice. Implementation of a simplified diagnostic algorithm in a multicentre prospective trial- the OESIL 2 study (Observatorio Epidemiologico della Sincope nel Lazio). Eur. Heart. J., 21: 935–940.
8. Bartoletti A., Fabiani P., Adriani P. et al. (2006) Hospital admission of patients referred to the Emergency Department for syncope. A single- hospital prospective study based on the application of the European Society of Cardiology guidelines on syncope. Eur. Heart. J., 27: 83–88.
9. Benditt D.G., Blanc J.-J., Brignole M. et al. (2006) The Evaluation and Treatment of Syncope: A Handbook for Clinical Practice. Blackwell Publishing: Oxford UK.
10. Benditt D.G., Brignole M. (2003) Syncope: is a diagnosis a diagnosis. J. Am. Coll. Cardiol., 41: 791–794.

11. Blanc J.J., L'Her C., Touiza A. et al. (2002) Prospective evaluation and outcome of patients admitted for syncope over 1 year period, 23: 815–820.
12. Brignole M., Alboni P., Benditt D. et al. (2004) Task force on syncope, European Society of Cardiology. Guidelines on Management (Diagnosis and Treatment) of Syncope. Update 2004. Executive Summary. Europace, 6: 467–537.
13. Brignole M., Menozzi C., Bartoletti A. et al. (2006) A new management of syncope. Prospective systematic guideline-based evaluation of patients referred urgently to geneal hospitals. Eur. Heart J., 27: 76–82.
14. Brignole M., Disertori M., Menozzi C. et al. (2003) The management of syncope referred for emergency to general hospitals with and without syncope unit facility. Europace, 5: 293–298.
15. Brignole M., Alboni P., Benditt D. et al. (2004) Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. Update 2004 – executive summary and recommendations. Eur. Heart J., 25: 2054–2072.
16. Croci F., Brignole M., Alboni P. et al. (2002) The application of a standardized strategy of evaluation in patients with syncope referred to three syncope units. Europace, 4: 351–356.
17. Colivicchi F., Ammirati F., Melina D. et al. (2003) Development and prospective validation of a risk stratification system for patients with syncope in the emergency department: the OESIL risk score. Eur. Heart J., 24: 811–819.
18. Del Greco M., Cozzio S., Scillieri M. et al.(2003) The ECSIT study (Epidemiology and Costs of Syncope in Trento). Diagnostic pathway of syncope and analysis of the impact of guidelines in a district general hospital. Ital. Heart J., 4: 99–106.
19. Disertori M., Brignole M., Menozzi C. et al. (2003) Management of syncope referred for emergency to general hospitals. Europace, 5: 283–291.
20. Farwell D.J., Sulke A.N. (2004) Does the use of a syncope diagnostic protocol improve the investigation and management of syncope Heart, 90: 52–58.
21. Grubb B.P. (1997) Tilt table testing; concepts and limitation. PACE, 20(1): 781–787.
22. Ibrahim M.M., Tarazi R. (1975) Orthostatic hypotension: mechanism and management. Am. Heart J., 90(2) 513–520.
23. Kenny R.A., O'Shea D., Walker H.F. (2002) Impact of a dedicated syncope and falls facility for older adults on emergency beds. Age Ageing., 31: 272–275.
24. Linzer M., Yang E.H., Estes N.A. III et al. (1997) Clinical Efficacy Assessment Project of the American College of Physicians. Diagnosing syncope, part 1: value of history, physical examination, and electrocardiography. Ann. Intern. Med., 126: 989–996.
25. Linzer M., Yang E.H., Estes N.A. III et al. (1997) Clinical Efficacy Assessment Project of the American College of Physicians. Diagnosing syncope, part 2: unexplained syncope. Ann. Intern. Med., 127: 76–86.
26. Oh J.H., Hanusa B.H., Kapoor W.N. (1999) Do symptoms predict cardiac arrhythmias and mortality in patients with syncope Arch. Intern. Med., 159: 375–380.
27. Sarasin F., Louis-Simonet M., Carballo D. et al. (2001) Prospective evaluation of patients with syncope: a population-based study. Am. J. Med., 111: 177–184.
28. Shen W., Decker W., Smars P. et al. (2004) Syncope evaluation in the emergency department study (SEEDS): a multidisciplinary approach to syncope management. Circulation, 110: 3636–3645.
29. Soteriades E., Evans J., Larson M. et al. (2002) Incidence and prognosis of syncope. N. Engl. J. Med., 347: 878–885.
30. Thijs R.D., Benditt D.G., Mathias C. et al. (2005) Unconscious confusion. A literature search for definitions of syncope and related disorders. Clin. Auton. Res., 15: 35–39.

ГЛАВА 4 ■ ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ

О.С. Сичов, О.М. Романова

ВИЗНАЧЕННЯ....1073
КЛАСИФІКАЦІЯ ФП....1073
КЛІНІЧНА ОЦІНКА ПАЦІЄНТІВ З ФП....1074
Мінімально необхідні обстеження
Додаткові методи обстеження
Інструментальні обстеження
Додаткові інструментальні методи обстеження
ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ФП....1075
Алгоритми ведення пацієнтів з ФП
Контроль частоти шлуночкових скорочень
ПРОФІЛАКТИКА ТРОМБОЕМБОЛІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ З ФП....1083
Стратифікація ризику тромбоемболічних ускладнень
АНТИТРОМБОТИЧНА ТЕРАПІЯ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТРОМБОЕМБОЛІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ....1085
ПРОФІЛАКТИКА ТРОМБОЕМБОЛІЇ ПРИ ВІДНОВЛЕННІ СИНУСОВОГО РИТМУ....1088
РЕКОМЕНДАЦІЇ....1092
Контроль ЧСС при ФП за допомогою лікарських засобів
Профілактика тромбоемболій
Кардіоверсія при ФП
Фармакологічна кардіоверсія
Електрична кардіоверсія постійним струмом
Медикаментозне посилення кардіоверсії постійним струмом
Профілактика тромбоемболії у пацієнтів з ФП при проведенні кардіоверсії
Підтримка синусового ритму
Післяопераційна ФП
Гострий ІМ
Ведення пацієнтів з ФП, асоційованою з WPW-синдромом
Гіпертиреоз
Ведення пацієнток з ФП у період вагітності
Ведення пацієнтів з ФП і ГКМП
Ведення пацієнтів з ФП та захворюванням легень
ЛІТЕРАТУРА....1097

ВИЗНАЧЕННЯ

Фібриляція передсердь (ФП) — різновид надшлуночкової тахіаритмії, що характеризується некоординованою електричною активністю передсердь з подальшим погіршенням їх скоротної функції. ФП — найпоширеніше стійке порушення серцевого ритму, частота якого підвищується з віком. На частку ФП доводиться близько ⅓ госпіталізацій з приводу порушень серцевого ритму. ФП часто супроводжується захворюванням серця з наявністю структурних змін. У частини пацієнтів ФП виникає без ознак серцево-судинного захворювання, проте гемодинамічні порушення та тромбоемболічні ускладнення, пов'язані з ФП, зумовлюють високу захворюваність, дворазове підвищення смертності при ФП і потребують значних витрат при лікуванні.

КЛАСИФІКАЦІЯ ФП

Епізод ФП, що виник вперше, виділяють незалежно від того, супроводжувався напад будь-якими клінічними симптомами чи був купірований самостійно. При цьому слід враховувати, що тривалість нападу ФП може бути невизначеною, а попередні епізоди нерозпізнаними.

Якщо у пацієнта було ⩾2 напади, то ФП вважається рецидивною. При цьому ФП може бути: а) пароксизмальною — якщо аритмія купірується самостійно і епізоди тривають <2 діб; б) персистувальною — якщо аритмія не закінчується самостійно і триває >2 діб. Якщо епізод ФП триває >48 год, необхідна антикоагулянтна терапія у зв'язку із зростанням ризику виникнення тромбоемболічних ускладнень. До постійної ФП належать випадки існуючої тривалий час ФП (наприклад >1 року), при яких кардіоверсія була

неефективною або її проведення вважалось недоцільним (схема 4.1). Вищенаведені терміни належать до епізодів >30 діб, що не пов'язані з оборотною причиною ФП.

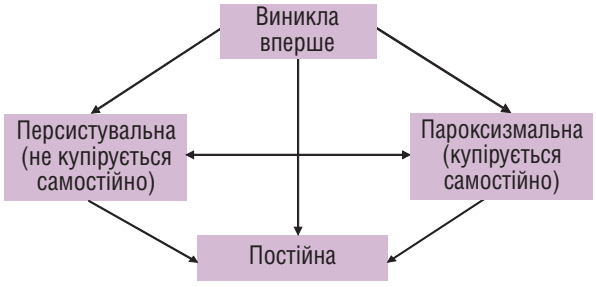


Схема 4.1. *Класифікація ФП. ФП, що виникла вперше. Пароксизмальна ФП — напади тривають <2 днів (включно). Персистувальна триває >2 днів. Постійна форма — кардіоверсія неефективна чи не проводилася. Пароксизмальна і персистувальна форми можуть бути рецидивними*

Залежно від частоти шлуночкових скорочень виділяють брадисистолічний варіант — частота шлуночкових скорочень <60 уд./хв, а також тахісистолічний варіант — частота шлуночкових скорочень >90 уд./хв.

Вторинна ФП, що виникає під час гострого ІМ, операцій на серці, при перикардиті, міокардиті, гіпертиреозі, ТЕЛА, пневмонії чи іншому гострому захворюванні легень, розглядається окремо. Це пов'язане з тим, що при зникненні етіологічного фактора існує мала ймовірність розвитку повторного епізоду аритмії. У цій ситуації ФП — не основна проблема, і одночасне лікування етіологічного фактора і нападу ФП зазвичай завершується купіруванням аритмії без її рецидивів у подальшому.

Термін «ідіопатична ФП» має багато визначень, але, як правило, використовується при ФП, що виникає у осіб віком молодше 60 років, у яких відсутні клінічні чи ехоКГ-ознаки серцево-легеневого захворювання, включаючи АГ.

Не зазнав істотних змін розділ «Діагностика ФП». Серед обов'язкових методів обстеження пацієнтів з ФП збережено опитування та огляд, ЕКГ і трансторакальна ехоКГ (ТехоКГ). Деяких змін зазнало дослідження крові. У пацієнтів з вперше виявленою ФП, а також при труднощах контролю ЧСС пропонується досліджувати кров не лише для оцінки функції щитовидної залози, а й нирок і печінки. Рентгенографічне обстеження грудної клітки у зв'язку з невисокою його інформативністю перейшло в розряд додаткових обстежень. Серед додаткових обстежень, як і раніше, виділяють використання холтерівського моніторування (чи реєстратора подій) і ЕФД. Для оцінки ефективності контролю ЧСС, крім тесту з фізичним навантаженням, пропонується проведення тесту з 6-хвилинною ходьбою.

КЛІНІЧНА ОЦІНКА ПАЦІЄНТІВ З ФП

При спілкуванні з пацієнтом з підозрою на ФП або її наявністю необхідно уточнити характер захворювання, його класифікацію, визначити причину ФП і наявність асоційованих серцевих і позасерцевих факторів. Уважний збір анамнезу та огляд хворого допоможуть розробити раціональний, конкретний план обстеження, що служитиме ефективною настановою до лікування.

Мінімально необхідні обстеження

1. Анамнез захворювання і дані об'єктивного огляду для визначення:
- наявності та природи симптомів, пов'язаних з ФП;
- клінічної форми ФП (вперше виявлена, пароксизмальна, персистувальна чи постійна);
- початку першого нападу, що супроводжувався симптоматикою, або дати виявлення ФП;
- частоти, тривалості, провокуючих факторів і способів купірування ФП;
- ефективності будь-яких лікарських засобів, призначених раніше;
- наявності захворювань серця чи інших оборотних станів (наприклад гіпертиреозу чи вживання алкогольних напоїв).

2. ЕКГ для визначення:
- ритму (підтвердження ФП);
- частоти шлуночкових скорочень;
- ГЛШ;
- тривалості й морфології зубця *P* або наявності хвиль фібриляції;
- передзбудження шлуночків;
- блокади гілок пучка Гіса;
- ІМ у минулому;
- інших аритмій;
- тривалості інтервалів *R–R, Q–T*, комплексу *QRS* в динаміці для оцінки дії антиаритмічних препаратів.

3. ТехоКГ для виявлення:
- захворювань клапанів серця;
- розмірів лівого та правого передсердь;
- розмірів і функції ЛШ;
- максимального тиску в ПШ (при легеневій гіпертензії);
- ГЛШ;
- тромбу в лівому передсерді (низька чутливість методу);
- захворювання перикарда.

4. Аналіз крові для визначення функції щитовидної залози, нирок і печінки:

- при всіх клінічних формах ФП, а також при труднощах контролю частоти шлуночкових скорочень.

Додаткові методи обстеження

(може знадобитися проведення одного або кількох обстежень)

1. Проба з 6-хвилинною ходьбою:

- при сумніві в адекватності контролю частоти шлуночкових скорочень.

2. Проби з фізичним навантаженням:

- при сумніві в адекватності контролю шлуночкового ритму (при постійній ФП);

- для відтворення ФП, що провокується фізичним навантаженням;

- для виключення наявності ішемії міокарда перед початком лікування антиаритмічними препаратами групи IC за класифікацією V. Williams.

3. Холтерівське моніторування чи реєстрація подій:

- при сумніві у визначенні форми ФП;

- як спосіб оцінки контролю шлуночкового ритму.

4. Черезстравохідна ехоКГ (ЧСехоКГ):

- для виявлення тромбу в лівому передсерді (вушку лівого передсердя);

- при з'ясуванні можливості кардіоверсії.

5. ЕФД:

- для уточнення механізму розвитку тахікардії з широкими комплексами *QRS*;

- для виявлення аритмії, що призводить до ФП, наприклад тріпотіння передсердь або пароксизмальної надшлуночкової тахікардії;

- для визначення ділянок абляції чи блокади AV-провідності.

6. Рентгенографія грудної клітки:

- для оцінки стану легеневої паренхіми та легеневого судинного русла.

Інструментальні обстеження

Для діагностики ФП необхідна наявність ознак ФП хоча б в одному відведенні ЕКГ під час нападу. Якщо напади відбуваються часто, можна застосувати 24-годинне холтерівське моніторування. На рентгенограмі грудної клітки можна виявити збільшення камер серця і ознаки СН, проте найбільшу цінність це обстеження становить для виявлення патології легень і оцінки стану легеневих судин. Двомірну ТехоКГ варто призначати всім пацієнтам з ФП при початковому обстеженні для визначення розмірів лівого передсердя і ЛШ, товщини стінки і функції ЛШ, а також для виключення безсимптомного ураження клапанів, захворювання перикарда, ГКМП. Оцінка систолічної та діастолічної функції ЛШ допомагає прийняти рішення щодо необхідності антикоагулянтної і антиагрегантної терапії. Тромб слід шукати у лівому передсерді, проте його рідко можна виявити без ЧСехоКГ.

Додаткові інструментальні методи обстеження

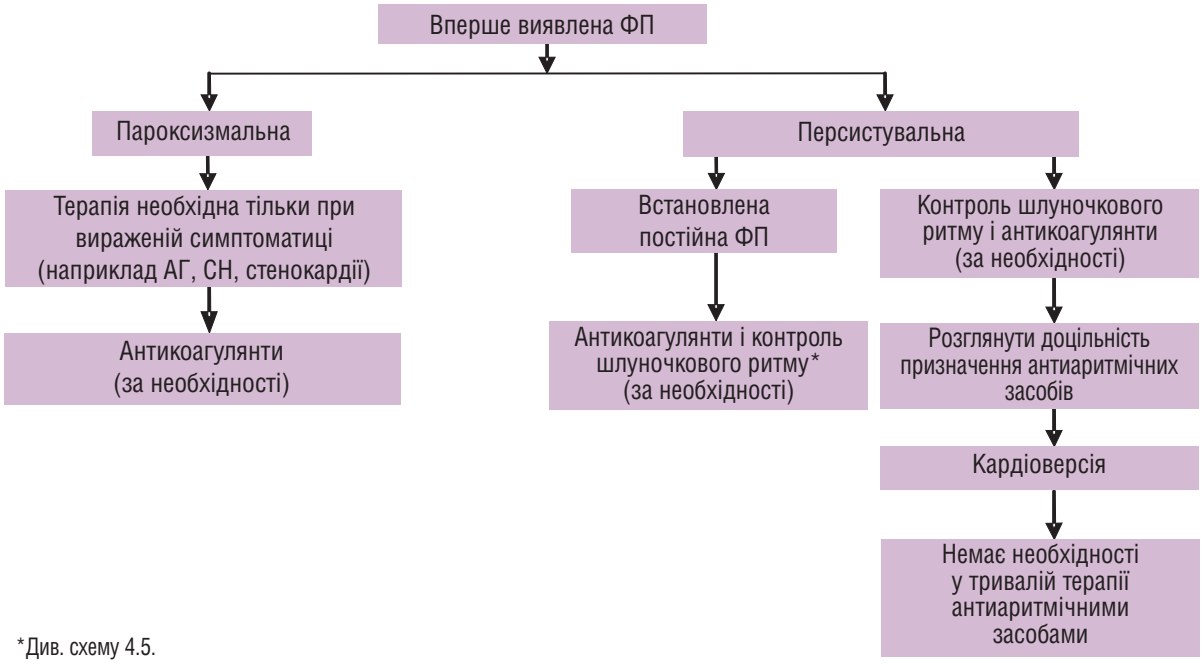
1. Холтерівське моніторування і визначення толерантності до фізичного навантаження. Крім встановлення діагнозу ФП, холтерівське моніторування і тредміл-тест сприяють кращій оцінці адекватності контролю, ніж ЕКГ у спокої. Тест з функціональним навантаженням слід призначати при підозрі на ішемію міокарда чи плануванні тактики лікування із застосуванням антиаритмічних препаратів групи IC.

2. ЧСехоКГ — найбільш чутлива й специфічна, коли йдеться про джерела та можливі механізми серцевої емболії, і використовується для стратифікації хворих з ФП за ризиком розвитку інсульту, а також для підготовки до кардіоверсії.

3. ЕФД у хворих з пароксизмальною формою ФП допомагає визначити механізм розвитку ФП, що важливо при намірі застосувати катетерну абляцію. Причиною ФП може бути фокус з швидкою імпульсацією, що часто міститься в ділянці легеневих вен, надшлуночкової тахікардії з правильним ритмом, AV-вузлове re-entry або тріпотіння передсердь, що переходить у ФП. ЕФД використовують при підозрі на дисфункцію синусного вузла, а також для визначення механізму утворення широких комплексів *QRS* при ФП, особливо при швидкому шлуночковому ритмі. Для контролю ритму шляхом катетерної абляції або зміни AV-провідності, а також для відбору хворих з метою профілактичної імплантації штучного водія ритму необхідне ЕФД.

ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ФП

На початковому етапі ведення пацієнтів з ФП включає переважно застосування тактики контролю частоти шлуночкових скорочень і синусового ритму. При тактиці контролю частоти шлуночкових скорочень шлуночковий ритм контролюють без наміру відновити та підтримувати синусовий ритм. При тактиці контролю синусового ритму намагаються його відновити та/чи підтримувати. При застосуванні останньої тактики необхідно приділяти увагу і контролю шлуночкового ритму. Якщо спочатку вибрана тактика виявилася неефективною у зв'язку з особливостями перебігу аритмії у цього пацієнта, застосовують альтернативну тактику. Незалежно від застосування тактики (контролю частоти



*Див. схему 4.5.

Схема 4.2. *Медикаментозна терапія пацієнтів із вперше виявленою ФП*

шлуночкових скорочень або синусового ритму) необхідно приділяти увагу антитромботичній терапії для профілактики тромбоемболії.

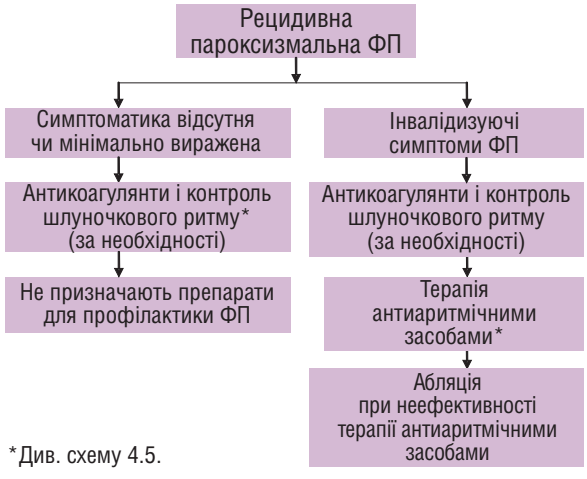
Алгоритми ведення пацієнтів з ФП

Ведення хворих з ФП потребує від лікаря знання її форми (вперше виявлена, пароксизмальна, персистувальна чи постійна), факторів, що провокують її появу, засобів, спрямованих на відновлення та підтримку синусового ритму, а також антитромботичної терапії. Алгоритми застосування лікарських засобів складені шляхом консенсусу експертів через недостатні дані рандомізованих клінічних досліджень застосування антиаритмічних препаратів для лікування пацієнтів з ФП. Алгоритми переглядатимуться в міру надходження нових даних.

Медикаментозна терапія пацієнтів з різними формами ФП (вперше виявленої, пароксизмальної, персистувальної та постійної) наведена на схемах 4.2, 4.3 і 4.4.

На схемах 4.3 і 4.4 підсумовані сучасні погляди щодо тактики лікування хворих з рецидивною пароксизмальною і персистувальною ФП. Очевидно, що порівняно з рекомендаціями 2001 р. вони доповнені катетерною абляцією: перш за все ізоляцією легеневих вен і радіочастотною модифікацією операції «лабіринт».

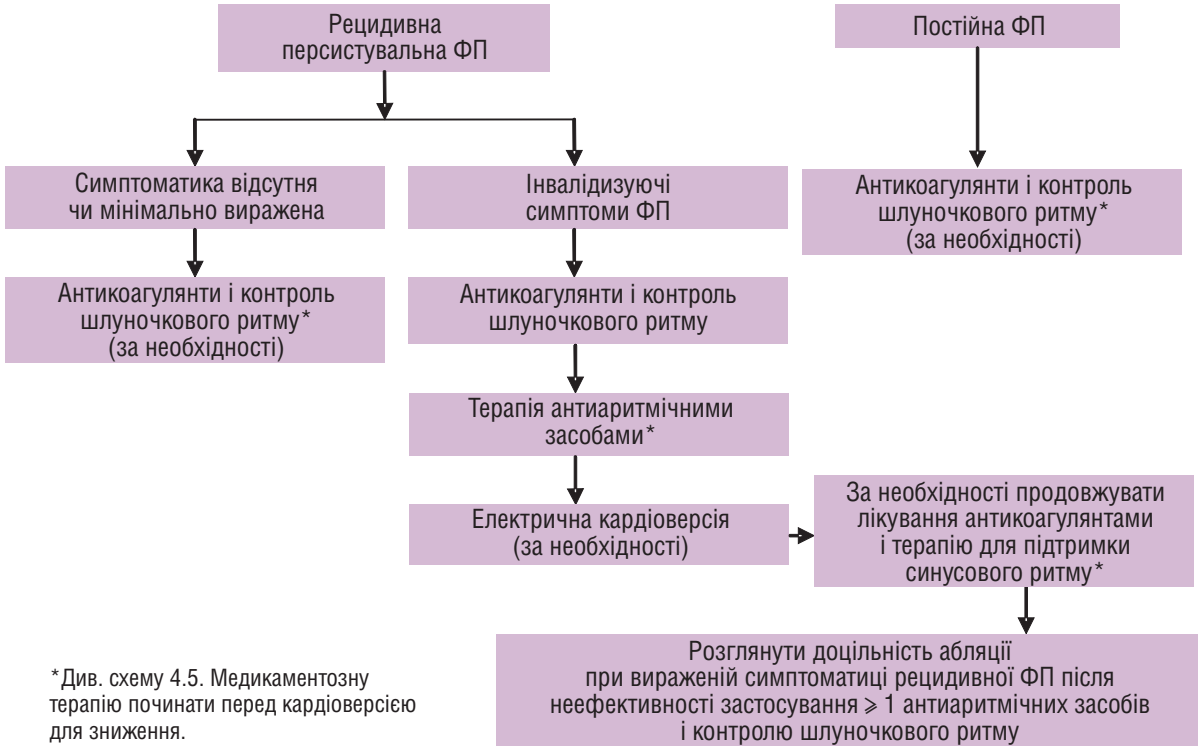
Досить важливі зміни з'явилися у визначенні тактики збереження синусового ритму у пацієнтів з пароксизмальною і персистувальною ФП (схема 4.5).



*Див. схему 4.5.

Схема 4.3. *Медикаментозна терапія пацієнтів з пароксизмальною ФП*

Відзначимо відразу, що істотних змін у першій лінії антиаритмічної терапії не відбулося. Для хворих без структурних змін серця чи з мінімальними структурними змінами із зареєстрованих в Україні препаратів це, як і раніше, пропафенон і соталол (із незареєстрованих — флекаїнід). Ті ж препарати є першою лінією терапії пацієнтів з АГ без вираженої ГЛШ. Проте слід відзначити, що в рекомендаціях 2001 р. соталол для лікування цих хворих відносили до другої лінії терапії. Як і колись, для пацієнтів з АГ та істотною ГЛШ, а також для хворих з ХСН препаратом вибору є аміодарон, а для хворих з ІХС — соталол. А от з другою лінією відбулися радикальні змі-



*Див. схему 4.5. Медикаментозну терапію починати перед кардіоверсією для зниження.

Схема 4.4. *Медикаментозна терапія пацієнтів з персистувальною і постійною ФП*

ни, зумовлені тим, що своє гідне місце зайняли катетерні методи лікування. Тепер для пацієнтів з мінімальними структурними змінами серця чи їх відсутністю, пацієнтів з АГ і невираженою

Ступінь тяжкості захворювань серця підвищується зліва направо. За наявності декількох захворювань терапію проводять відповідно до найтяжчого стану.

Схема 4.5. *Медикаментозна терапія антиаритмічними препаратами для підтримки синусового ритму у пацієнтів з пароксизмальною і персистувальною ФП*

ГЛШ, осіб з ІХС друга лінія становить альтернативу між призначенням аміодарону і катетерною абляцією. Для хворих із ХСН, а також з АГ та істотною ГЛШ (тобто для тих, у кого аміодарон — перша лінія) друга лінія — це катетерна абляція. Таким чином третя лінія лікування для збереження синусового ритму припинила своє існування; разом з нею ми прощаємося з рекомендованими раніше препаратами 1А підкласу за класифікацією V. Williams хінідином, прокаїнамідом і дизопірамідом. За рамками обговорення ми залишили наявні в рекомендаціях, але не зареєстровані в Україні препарати дофетилід і флекаїнід. Слід звернути увагу на таку обставину: в рекомендаціях 2001 р., в частині щодо збереження синусового ритму у хворих з АГ, виділені групи пацієнтів з ГЛШ у межах ⩾1,4 см. У нових рекомендаціях виділяють відповідно менш виражену та виражену ГЛШ.

Невеликі зміни стосуються фармакологічної кардіоверсії при ФП (табл. 4.1).

Слід звернути увагу на такі відмінності. Так, для купірування ФП тривалістю до 7 днів найактуальнішим для нас залишається застосування пропафенону (інших препаратів з типом рекомендацій I ми просто не маємо), меншою мірою — аміодарону. Хінідин, дуже популярний раніше, «розжалуваний» у менш ефективні чи менш вивчені препа-

рати і склав у цьому розділі компанію прокаїнаміду, а також дизопіраміду. Соталол з дигоксином включені в новий порівняно з 2001 р. розділ: препарати, не рекомендовані до застосування.

У цей же спосіб змінена таблиця, що стосується відновлення синусового ритму при ФП тривалістю >7 днів. І тут у новий розділ — препарати, які не рекомендується застосовувати, — включені соталол і дигоксин. Препаратом з доведеною ефективністю (тобто препаратом вибору) із числа зареєстрованих в Україні є аміодарон.

А от пропафенон і хінідин виявилися тепер серед менш ефективних або менш вивчених препаратів, склавши в цьому розділі компанію прокаїнаміду, що займав там місце і раніше, а також дизопіаміду, якого в списку препаратів не було.

Рекомендовані дози лікарських засобів з доведеною ефективністю при фармакологічній кардіоверсії у пацієнтів з ФП наведені в табл. 4.2.

Цікаво, що з метою відновлення синусового ритму в 2001 р. рекомендувалося застосовувати одноразово внутрішньо 450–600 мг пропафенону, а в 2006 р. лише одну дозу — 600 мг.

Перед електричною кардіоверсією для кожного пацієнта слід розглянути можливість призначення медикаментозної терапії для профілактики рецидивів ФП. Медикаментозна терапія перед електричною кардіоверсією у пацієнтів з персистувальною ФП наведена в табл. 4.3.

Основна мета застосування антиаритмічних засобів у поєднанні з електричною кардіоверсією — підвищення ймовірності успіху останньої та запобігання раннього рецидиву ФП. Ризик цієї медикаментозної терапії включає можливість індукції шлуночкової аритмії.

У табл. 4.4 наведено типові дози антиаритмічних препаратів, що застосовуються для підтримки синусового ритму у пацієнтів з ФП.

Контроль частоти шлуночкових скорочень

Частота шлуночкових скорочень вважається контрольованою, коли варіює в межах 60–80 уд./хв у стані спокою та 90–120 уд./хв при помірному фізичному навантаженні.

Таблиця 4.1

Рекомендації щодо фармакологічної кардіоверсії ФП

Лікарський засіб	Спосіб застосування	Клас рекомендації
При ФП тривалістю ⩽7 днів		
Засоби з доведеною ефективністю		
Дофетилід	Пероральний	Високоефективно
Ібутилід	Внутрішньовенний	Високоефективно
Пропафенон	Пероральний або внутрішньовенний	Високоефективно
Флекаїнід	Пероральний або внутрішньовенний	Високоефективно
Аміодарон	Пероральний або внутрішньовенний	Ефективно
Засоби менш ефективні або неповністю вивчені		
Дизопірамід	Внутрішньовенний	Малоефективно
Прокаїнамід	Внутрішньовенний	Малоефективно
Хінідин	Пероральний	Малоефективно
Не рекомендується застосовувати		
Дигоксин	Пероральний або внутрішньовенний	Не показано
Соталол	Пероральний або внутрішньовенний	Не показано
При ФП тривалістю >7 днів		
Засоби з доказаною ефективністю		
Дофетилід	Пероральний	Високоефективно
Аміодарон	Пероральний або внутрішньовенний	Ефективно
Ібутилід	Внутрішньовенний	Ефективно
Засоби менш ефективні або неповністю вивчені		
Дизопірамід	Внутрішньовенний	Малоефективно
Прокаїнамід	Внутрішньовенний	Малоефективно
Пропафенон	Пероральний або внутрішньовенний	Малоефективно
Флекаїнід	Пероральний	Малоефективно
Хінідин	Пероральний	Малоефективно
Не рекомендується застосовувати		
Дигоксин	Пероральний або внутрішньовенний	Не показано
Соталол	Пероральний або внутрішньовенний	Не показано

Фармакологічні препарати для контролю частоти шлуночкових скорочень в ургентній ситуації та при постійній ФП наведено в табл. 4.5.

Для регуляції шлуночкового ритму при ФП можна використовувати їх електричну стимуляцію з частотою, що наближається до середньої частоти шлуночкових скорочень при спонтанній AV-провідності. Електричну стимуляцію шлуночків використовують для зниження ступеня нерегулярності шлуночкового ритму. Її можна застосовувати у пацієнтів з вираженою варіабельністю шлуночкового ритму, а також у хворих з брадикардією у спокої при лікуванні препаратами для контролю підвищення частоти шлуночкових скорочень при фізичному навантаженні.

Абляція AV-вузла та імплантація постійного штучного водія ритму — високоефективні способи лікування деяких пацієнтів з ФП. Найбільшу користь від такого лікування одержують хворі, у яких виражена симптоматика з'являється на фоні підвищення частоти шлуночкових скорочень, що не піддається адекватному медикаментозному

Таблиця 4.2

Рекомендовані дози лікарських засобів з доказаною ефективністю при фармакологічній кардіоверсії у пацієнтів з ФП

Лікарський засіб	Спосіб застосування	Схема дозування		Можливі побічні ефекти
Аміодарон	Перорально	*У стаціонарі*: 1,2–1,8 г/добу, розділені на декілька прийомів, до досягнення сумарної дози 10 г; потім у підтримувальній дозі 200–400 мг/добу чи одноразово із розрахунку 30 мг/кг маси тіла *Амбулаторно*: 600–800 мг/добу, розділені на декілька прийомів, до досягнення сумарної дози 10 г; потім у підтримувальній дозі 200–400 мг/добу		Артеріальна гіпотензія, брадикардія, подовження інтервалу *Q–T*, torsade de pointes (рідко), розлади з боку ШКТ, запор, флебіт (при внутрішньовенному введенні)
	Внутрішньовенно чи перорально	5–7 мг/кг протягом 30–60 хв; потім по 1,2–1,8 г/добу у вигляді безперервної внутрішньовенної інфузії чи розділені на декілька прийомів до досягнення сумарної дози 10 г; потім у підтримувальній дозі 200–400 мг/добу		
Дофетилід	Перорально	Кліренс креатиніну, мл/хв	Доза, мкг, 2 рази на добу	Подовження інтервалу *Q–T*, torsade de pointes; корекція дози залежно від функції нирок, маси тіла і віку
		>60	500	
		40–60	250	
		20–40	125	
		<20	Протипоказаний	
Ібутилід	Внутрішньовенно	1 мг протягом 10 хв; за необхідності вводять повторно 1 мг		Подовження інтервалу *Q–T*, torsade de pointes
Пропафенон	Перорально	600 мг		Артеріальна гіпотензія, тріпотіння передсердь з частим шлуночковим ритмом
	Внутрішньовенно	1,5–2,0 мг/кг протягом 10–20 хв†		
Флекаїнід	Перорально	200–300 мг†		Артеріальна гіпотензія, тріпотіння передсердь з частим шлуночковим ритмом
	Внутрішньовенно	1,5–3,0 мг/кг протягом 10–20 хв†		
Хінідин‡	Перорально	0,75–1,5 г, розділені на декілька прийомів, протягом 6–12 год, зазвичай у поєднанні з препаратом, що знижує ЧСС		Подовження інтервалу *Q–T*, torsade de pointes, розлади з боку ШКТ, артеріальна гіпотензія

†Недостатньо даних, на підставі яких можна дати конкретні рекомендації щодо застосування тієї чи іншої насичувальної дози у пацієнтів з ІХС чи дисфункцією ЛШ, тому у цих хворих дані препарати слід застосовувати з обережністю або не застосовувати взагалі;

‡суперечливі дані про застосування насичувальної дози хінідину для досягнення фармакологічної кардіоверсії при ФП; в таблиці наведено більш безпечні альтернативні методи медикаментозної терапії; хінідин слід застосовувати з обережністю.

контролю. Незважаючи на те що переваги абляції AV-вузла безсумнівні, серед обмежень цього методу слід вказати на постійну необхідність антикоагулянтної терапії, втрату AV-синхронності й довічну залежність від штучного водія ритму.

Досить цікавими є зміни щодо антитромботичної терапії. Рекомендації 2006 р. передбачають інший принцип антитромботичної терапії. У бальній шкалі оцінки ступеня ризику інсульту CHADS2 (Cardiac Failure, Hypertension, Ade, Diabetes, Stroke [×2]) інтегровані елементи декількох систем визначення ризику інсульту. Показник заснований на бальній системі, відповідно до якої 2 бали дають за наявності перенесеного інсульту або транзиторної ішемічної атаки та по 1 балу — за наявності кожного з наступних критеріїв ризику: вік >75 років, АГ в анамнезі, цукровий діабет, СН, що розвинулася недавно. Усі фактори ризику розподілені на три групи. Фактори більш низького ризику або менш підтверджені: жіноча стать, вік 65–74 роки, ІХС і тиреотоксикоз. Фактори помірного ризику: вік 75 років та старше, АГ, СН, ФВ ⩽35%, цукровий діабет. Фактори високого ризику: попередні інсульти, транзиторна ішемічна атака чи емболія, мітральний стеноз, протези клапанів серця.

Таблиця 4.3

Медикаментозна терапія перед кардіоверсією у пацієнтів з персистувальною ФП: вплив різних антиаритмічних засобів на гострі та підгострі рецидиви ФП при трансторакальній електричній кардіоверсії постійним струмом

Показник	Посилення кардіоверсії при електрошоці з ПС і попередження НРФП	Попередження ПРФП і підтримувальна терапія, клас засобів	Клас рекомендацій
Ефективні	Аміодарон Ібутилід Пропафенон Соталол Флекаїнід Хінідин	Усі лікарські засоби за рекомендацією класу I (за винятком ібутиліду) + блокатори β-адренорецепторів	Високоефективно
Ефективність не визначена/невідома	Блокатори β-адренорецепторів Верапаміл Дизопірамід Дилтіазем Дофетилід Прокаїнамід	Верапаміл Дилтіазем Дофетилід	Малоефективно

Усі лікарські засоби (за винятком блокаторів β-адренорецепторів і аміодарону) слід починати застосовувати в умовах стаціонару. ПС — постійний струм; НРФП — негайний рецидив ФП; ПРФП — підгострий рецидив ФП.

Таблиця 4.4

Типові дози лікарських засобів, що застосовуються з метою підтримки синусового ритму у пацієнтів з ФП

Лікарський засіб	Добова доза	Вірогідні побічні ефекти
Аміодарон†	100–400 мг	Світлочутливість, легенева токсичність, полінейропатія, розлади з боку ШКТ, брадикардія, torsade de pointes (рідко), гепатотоксичність, дисфункція щитовидної залози, ускладнення з боку органа зору
Дизопірамід	400–750 мг	Torsade de pointes, СН, глаукома, затримка сечі, сухість у роті
Дофетилід‡	500–1000 мкг	Torsades de pointes
Пропафенон	450–900 мг	Шлуночкова тахікардія, СН, перехід до тріпотіння передсердь з швидким проведенням через AV-вузол
Соталол‡	160–320 мг	Torsade de pointes, СН, брадикардія, загострення ХОХЛ
Флекаїнід	200–300 мг	Шлуночкова тахікардія, СН, перехід до тріпотіння передсердь з швидким проведенням через AV-вузол

†Зазвичай застосовують насичувальну дозу 600 мг/добу протягом 1 міс або 1000 мг/добу протягом 1 тиж;
‡ необхідна корекція дози з урахуванням функції нирок і подовження інтервалу *Q–T* у відповідь на лікування під час початкової його фази в умовах стаціонару.

Таблиця 4.5

Внутрішньовенне та пероральне застосування лікарських засобів для контролю частоти шлуночкових скорочень у пацієнтів з ФП

Лікарський засіб	Клас рекомендації	Насичувальна доза	Початок дії	Підтримувальна доза	Основні побічні ефекти
При невідкладній ситуації					
Контроль ЧСС у пацієнтів без додаткового шляху проведення					
Метопролол[†]	Високоефективно	2,5–5 мг внутрішньовенно болюсно протягом 2 хв; не більше 3 доз	5 хв	Не застосовується	↓ АД, блокада серця, ↓ ЧСС, астма, СН
Пропранолол[†]	Високоефективно	0,15 мг/кг внутрішньовенно	5 хв	Не застосовується	↓ АД, блокада серця, ↓ ЧСС, астма, СН
Есмолол[†]	Високоефективно	500 мкг/кг внутрішньовенно протягом1 хв	5 хв	60–200 мкг/кг/хв внутрішньовенно	↓ АД, блокада серця, ↓ ЧСС, астма, СН
Верапаміл	Високоефективно	0,075–0,15 мг/кг внутрішньовенно протягом 2 хв	3–5 хв	Не застосовується	↓ АД, блокада серця, СН
Дилтіазем	Високоефективно	0,25 мг/кг внутрішньовенно протягом 2 хв	2–7 хв	5–15 мг/год внутрішньовенно	↓ АД, блокада серця, СН
Контроль ЧСС у пацієнтів з додатковим шляхом проведення[§]					
Аміодарон[‡#]	Ефективно	150 мг протягом 10 хв	Декілька днів	0,5–1,0 мг/хв внутрішньовенно	↓ АД, блокада серця, легенева токсичність, депігментація шкіри, гіпотиреоз, гіпертиреоз, відкладення в рогівці, нейропатія зорового нерва, взаємодія з варфарином, синусова брадикардія
Контроль ЧСС у пацієнтів із СН і без додаткового шляху проведення					
Дигоксин	Високоефективно	0,25 мг внутрішньовенно через кожні 2 год, не більше 1,5 мг	⩾60 хв[§]	0,125–0,375 мг/добу внутрішньовенно чи внутрішньо	Глікозидна інтоксикація, блокада серця, ↓ ЧСС
Аміодарон[‡]	Ефективно	150 мг протягом 10 хв	Декілька днів	0,5–1,0 мг/хв внутрішньовенно	↓ АД, блокада серця, легенева токсичність, депігментація шкіри, гіпотиреоз, гіпертиреоз, відкладення у рогівці, нейропатія зорового нерва, взаємодія з варфарином, синусова брадикардія
За відсутності невідкладної ситуації і для тривалої підтримувальної терапії[¶]					
Контроль ЧСС					
Метопролол[†]	Високоефективно	У підтримувальній дозі	4–6 год	25–100 мг 2 рази на добу внутрішньо	↓ АД, блокада серця, ↓ ЧСС, астма, СН
Пропранолол[†]	Високоефективно	У підтримувальній дозі	60–90 хв	80–240 мг/добу внутрішньо, розподілені на декілька прийомів	↓ АД, блокада серця, ↓ ЧСС, астма, СН
Верапаміл	Високоефективно	У підтримувальній дозі	1–2 год	120–360 мг/добу внутрішньо, розподілені на декілька прийомів; є форми ретард	↓ АД, блокада серця, СН
Дилтіазем	Високоефективно	У підтримувальній дозі	2–4 год	120–360 мг/добу внутрішньо, розподілені на декілька прийомів; є форми ретард	↓ АД, блокада серця, СН

Продовження табл. 4.5

Контроль ЧСС у пацієнтів з СН і без додаткового шляху проведення					
Дигоксин	Високо-ефективно	0,5 мг/добу внутрішньо	2 дні	0,125–0,375 мг/добу внутрішньо	Глікозидна інтоксикація, блокада серця, ↓ ЧСС
Аміодарон‡	Мало-ефективно	800 мг/добу протягом 1 тиж внутрішньо 600 мг/добу протягом 1 тиж внутрішньо 400 мг/добу протягом 4–6 тиж внутрішньо	1–3 тиж	200 мг/добу внутрішньо	↓ АД, блокада серця, легенева токсичність, депігментація шкіри, гіпотиреоз, гіпертиреоз, відкладення в рогівці, нейропатія зорового нерва, взаємодія з варфарином, синусова брадикардія

†Включені лише представники групи блокаторів β-адренорецепторів, за цим показанням можна застосовувати у відповідних дозах також інші подібні засоби цієї групи. Блокатори β-адренорецепторів передують алфавітному переліку лікарських засобів;
§зазвичай рекомендуються перехід до синусового ритму і катетерна абляція додаткового шляху проведення; окремим пацієнтам можна призначити фармакотерапію для контролю ЧСС;
‡аміодарон може бути ефективним у контролі ЧСС у пацієнтів з ФП, якщо інші заходи були неефективні або протипоказані;
#якщо неможливо змінити ритм кардіоверсією чи абляцією і необхідний контроль ЧСС, рекомендується внутрішньовенне введення аміодарону;
¶адекватність контролю ЧСС слід оцінювати у пацієнта під час фізичної активності та у стані спокою.

У пацієнтів з неклапанною формою ФП перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака — найбільш сильні незалежні предиктори інсульту. За відсутності протипоказань для всіх пацієнтів з перенесеним інсультом або транзиторною ішемічною атакою необхідна антикоагулянтна терапія. Похилий вік теж є незалежним предиктором інсульту, але у пацієнтів цієї категорії при застосуванні антикоагулянтів підвищений і ризик кровотечі. У зв'язку з цим ретельна оцінка стану пацієнтів похилого віку вкрай важлива для ефективної профілактики інсульту.

У табл. 4.6 наведені рекомендації щодо застосування антитромботичних засобів у пацієнтів з ФП.

Незалежно від форми ФП за відсутності факторів ризику необхідно призначати ацетилсаліцилову кислоту в добовій дозі 81–325 мг, за наявності одного помірного ризик-фактора — ацетилсаліцилову кислоту в добовій дозі 81–325 мг або варфарин (МНВ 2,0–3,0; цільове МНВ 2,5), за наявності будь-якого високого ризик-фактора — варфарин (МНВ 2,0–3,0; цільове МНВ 2,5). За наявності механічного протезу клапана цільове МНВ >2,5. Слід звернути увагу на більш ліберальний підхід до вибору дози ацетилсаліцилової кислоти: 81–325 мг, а не 325 мг, як було раніше.

У пацієнтів з ФП невизначеної тривалості або з ФП, що триває >48 год, рекомендується проведення антикоагулянтної терапії протягом 3 тиж до кардіоверсії та 4 тиж після неї. Незважаючи на те що у пацієнтів з меншою тривалістю ФП зареєстровані випадки утворення тромбу в лівому передсерді та системної тромбоемболії, у цих хворих недостатньо точно встановлена необхідність проведення антикоагулянтної терапії. У випадках коли ФП, що гостро виникла, призводить до нестабільності гемодинаміки, що проявляється у формі стенокардії, ІМ, шоку чи набряку легень, не варто відкладати негайне проведення кардіоверсії у зв'язку з лікуванням антикоагулянтними засобами. Проте перед проведенням кардіоверсії за допомогою протишокової терапії постійним струмом або внутрішньовенним введенням антиаритмічних засобів необхідно почати внутрішньовенне введення нефракціонованого гепарину чи підшкірне введення низькомолекулярного гепарину.

Ще однією зміною порівняно з рекомендаціями 2001 р. слід вважати появу розділу «Первинна профілактика ФП». Поруч із передсердною і передсердно-шлуночковою синхронізованою стимуляцією, що використовується для профілактики ФП у хворих з брадикардією, з'явився ще один напрямок первинної профілактики. З посиланням на результати ретроспективного аналізу цілого ряду багатоцентрових досліджень йдеться про доцільність застосування інгібіторів АПФ і антагоністів рецепторів ангіотензину II для первинної профілактики ФП у хворих із структурними змінами серця (АГ, СН, цукровий

Таблиця 4.6

Антитромботична терапія у пацієнтів з ФП на основі оцінки факторів ризику

Категорія ризику	Рекомендована терапія
Відсутні фактори ризику	АСК 81–325 мг/добу
Є 1 фактор помірного ризику	АСК 81–325 мг/добу або варфарин (МНВ 2,0–3,0; цільове значення 2,5)
Є 1 із факторів високого ризику або декілька факторів помірного ризику	Варфарин (МНВ 2,0–3,0; цільове значення 2,5)

Фактори ризику		
Більш низького або менш підтверджені	**Помірного**	**Високого**
Жіноча стать	Вік ⩾75 років	Раніше перенесений інсульт, транзиторна ішемічна атака і тромбоемболія
Вік 65–74 роки	АГ	Мітральний стеноз
ІХС	СН	Штучний клапан серця*
Тиреотоксикоз	ФВ ЛШ ⩽35%	
	Цукровий діабет	

АСК — ацетилсаліцилова кислота. *Якщо є механічний клапан сердця, то цільове значення МНВ >2,5.

діабет, ІХС, ІМ в анамнезі). Менш переконливі докази доцільності призначення з цією метою статинів, а також дієтотерапії.

Таким чином, найбільш значимими є такі зміни, важливі для лікування пацієнтів з ФП: препаратом вибору для відновлення синусового ритму при ФП тривалістю до 7 діб є пропафенон, >7 діб — аміодарон; для збереження синусового ритму препаратами вибору є аміодарон, пропафенон і соталол, а препарати 1А підкласу втрачають своє значення.

Враховуючи те, що 1 таблетка аміодарону містить річну норму йоду, доцільно, особливо при сформованій епідеміологічній обстановці в Україні, суворо контролювати призначення цього препарату, структурні зміни та функцію щитовидної залози. Слід контролювати рівень гормонів щитовидної залози до призначення аміодарону, на фоні прийому препарату кожні 3 міс протягом 1-го року, а далі кожні 6 міс з обстеженням структури щитовидної залози з моменту початку лікування.

Одним з основних методів збереження синусового ритму стає катетерна радіочастотна абляція. Виділяють три групи ризик-факторів тромбоемболічних ускладнень; відповідно до їх наявності й поєднання призначається антитромботична терапія, вибір якої стає більш обережним. Це особливо важливо в нашій країні, де прихильність терапії, а також можливість контролювати МНВ залишають бажати кращого. Нарешті у нас з'являється можливість первинної профілактики ФП, в основному за допомогою інгібіторів АПФ і рецепторів ангіотензину.

ПРОФІЛАКТИКА ТРОМБОЕМБОЛІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ З ФП

ФП — найпоширеніше у клінічній практиці порушення ритму серця, що за даними Фремінгемського дослідження становить у загальній популяції 0,4% і значною мірою залежить від віку. Так, ФП відзначають у 0,5% населення віком 40–50 років, у 1% — 50–60 років, у 4% — 60–70 років, у 9% — 70–80 років, у 15%— старше 80 років. Слід також зазначити, що ФП у чоловіків розвивається в 1,5–3,4 раза частіше, ніж у жінок. За останні десятиріччя поширеність цієї форми аритмії значно зросла і досягла 1–1,5% у загальній популяції. Частота госпіталізацій з приводу ФП становить не менше 40% всієї кількості госпіталізацій з приводу порушень серцевого ритму. За даними 5-річного дослідження SPRINT, госпітальна смертність пацієнтів з ФП була в 1,6 раза вища, а 1- та 5-річна смертність при пароксизмальній формі ФП у 2,4 і 1,7 раза вища, ніж у хворих без неї.

Клінічне значення ФП полягає не лише в погіршенні гемодинамічних показників роботи серця — насамперед небезпека пов'язана з можливістю розвитку тромбоемболічних ускладнень, перш за все ішемічних інсультів, частота яких також з віком підвищується від 1,5% в 50–59 років до 23,5% на рік у 80–89 років. У пацієнтів >80 років не менше 35% ішемічних інсультів зумовлені ФП. При ревматичному ураженні серця та наявності ФП річна частота розвитку інсульту становить 17%, за його від-

сутності — 4–5%. Разом з тим при хронічній формі ФП у осіб без ураження клапанів серця ризик інсульту та емболії у 6 разів (5,6–7,1) вищий, ніж у хворих із синусовим ритмом. Таким чином встановлена висока частота кардіогенної емболії судин мозку в загальній структурі порушень кровообігу головного мозку. За даними J.L. Halperin і співавторів, 15–20% випадків розвитку ішемічного інсульту зумовлені наявністю у хворих ФП. Отже, приблизно 1 із 6 усіх ішемічних інсультів припадає на долю кардіогенних тромбоемболій у пацієнтів з ФП, а головним джерелом емболів є вушко лівого передсердя, де локалізується до 90% всіх внутрішньопередсердних тромбів. Третина пацієнтів з ФП переносять інсульт, і до цієї кількості не входять хворі з так званими німими інфарктами мозку, які визначаються при КТ за даними різних авторів від 14,7 до 37% випадків. У пацієнтів з інсультом або транзиторною ішемічною атакою в анамнезі частота повторного інсульту становить 10–12% на рік, навіть у разі прийому ацетилсаліцилової кислоти.

Безсумнівно, причиною інсульту у пацієнтів з ФП може бути не лише кардіогенна тромбоемболія: до 25–30% ішемічних інсультів при ФП мають атеротромботичну природу, пов'язану з атеросклерозом судин головного мозку чи атероматозом дуги аорти. Приблизно у половини всіх хворих з ФП відзначають АГ, значення якої в патогенезі цереброваскулярних захворювань надзвичайно велике, а близько 12% пацієнтів мають атеросклеротичне ураження брахіоцефальних артерій. За результатами епідеміологічних досліджень встановлено, що АГ підвищує ризик кардіоемболічного інсульту при ФП, але, з іншого боку, АГ тісно пов'язана з ризиком ішемічного інсульту атеротромботичної природи. У пацієнтів з інсультом АГ виявляють у 91% випадків у групі з ФП і у 78% хворих із синусовим ритмом. Крім того, вищезазначена залежність частоти інсульту при ФП від віку зумовлена його зв'язком з багатьма факторами. У людей похилого віку збільшуються розміри лівого передсердя, знижуються скоротність та швидкість кровотоку в його вушку, частіше спостерігається феномен спонтанного ехоконтрастування. Також відомо, що вік — фактор ризику атеросклерозу, в тому числі й розвитку атером дуги аорти, які можуть бути причиною інсульту незалежно від ФП. Відносно висока частота синусового ритму під час виникнення інсульту у пацієнтів, що була визначена в найбільшому дослідженні AFFIRM, дозволила деяким авторам зробити припущення про некардіогенне джерело церебральних інфарктів у цієї групи хворих, хоча, безумовно, неможливо повністю виключити висловлене іншими авторами припущення про асимптоматичні епізоди ФП.

Результати досліджень щодо порівняння двох підходів до лікування пацієнтів з ФП — контроль ритму серця та контроль ЧСС, проведених у різних країнах і континентах (AFFIRM, PIAF, RACE, STAF), продемонстрували, що частота ішемічних інсультів за статистичними даними не відрізнялася в обох групах хворих. Подібні результати одержані в дослідженнях SPAF I-III: щорічна частота ішемічних інсультів у хворих з рецидивною і постійною формою ФП майже однакова (3,2 і 3,3% відповідно).

Частота інсульту у хворих з ФП пов'язана з наявністю супутніх серцево-судинних захворювань. Нижча при ізольованій ФП, під якою розуміють відсутність будь-яких інших клінічних ознак первинного ураження серця, і становить всього 0,5% на рік, а за даними дослідження в окрузі Олмстед (штат Міннесота) — 1,3%. Захворювання серця — один із провідних факторів ризику виникнення інсульту, що відіграють важливу роль у перебігу та результаті гострого порушення мозкового кровообігу. На думку деяких вчених, сам факт ФП не має прогностичного значення для оцінки ризику розвитку ускладнень, тому що не є основним чинником, а лише засвідчує наявність супутньої патології, що веде до різкого підвищення протикоагулянтної активності крові та виникнення інсульту. Тому для запобігання тромбоемболічних ускладнень необхідно враховувати всі фактори ризику у кожного хворого з ФП і виходячи з цього приймати рішення щодо проведення антитромботичної терапії.

Стратифікація ризику тромбоемболічних ускладнень

Щорічний ризик виникнення інсульту у пацієнтів з ФП 3–8%, що пов'язане з факторами ризику. До найпоширеніших факторів ризику при неклапанній ФП відносять вік старше 65 років, цукровий діабет, АГ (САТ >160 мм рт. ст.), ІХС, ХСН з ФВ ЛШ <40%, перенесені раніше інсульт або транзиторні ішемічні атаки, наявність тромбу в лівому передсерді чи вушку лівого передсердя при ТехоКГ або ЧСехоКГ. Інші автори до факторів ризику також відносять жіночу стать, зловживання алкоголем, замісну гормонотерапію та збільшення розмірів лівого передсердя до ⩾4,5 см.

Відносний ризик ішемічного інсульту, пов'язаний з окремими клінічними станами, за даними об'єднаного аналізу учасників 5 рандомізованих

досліджень, що мали неклапанну ФП і не одержували антитромботичної терапії, такий: перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака (відносний ризик 2,5), цукровий діабет (1,7), похилий вік (1,4), АГ в анамнезі (1,6), застійна СН (1,4).

Раніше згадувалося, що при ревматичному ураженні серця і ФП відсоток розвитку інсультів надзвичайно високий і становить 17% на рік. Причому при мітральному стенозі емболію відзначають у 1,5 раза частіше, ніж при недостатності мітрального клапана. Можливо, це пов'язане з тим, що недостатність сприяє виникненню турбулентного регургітаційного потоку крові, що зменшує стаз крові у лівому передсерді.

Визначення ризику інсульту в окремих пацієнтів з ФП — основний чинник, що впливає на рішення про початок проведення індивідуальної антикоагулянтної терапії. Відповідно до рекомендацій ACC/AHA/ESC 2006 р. пацієнтів з ФП стратифікували на групи низького, середнього та високого ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень (див. табл. 4.6).

Граничний ризик інсульту, при якому слід призначати антикоагулянтну терапію, залишається невизначеним. Хворі з низьким ризиком, які приймають ацетилсаліцилову кислоту, мало виграють від переходу на альтернативний режим антикоагулянтної терапії, але у них збільшується кількість геморагічних ускладнень. Для попередження одного інсульту на рік необхідне проведення антикоагулянтної терапії у >100 пацієнтів. Кількість хворих з ФП груп високого ризику, яким необхідне проведення антикоагулянтної терапії для попередження одного інсульту на рік, при прийомі ацетилсаліцилової кислоти становить 25%, що підтверджує ефективність використання антикоагулянтів у відкоригованій дозі. Залишається невирішеним питання щодо профілактичного призначення антикоагулянтів хворим із середнім ризиком інсульту.

Який же ризик інсульту у хворих з тріпотінням передсердь? У недалекому минулому тріпотіння передсердь вважалося «доброякісною» аритмією щодо розвитку тромбоемболічних ускладнень, проте за даними нещодавно проведених досліджень відзначено, що тріпотіння передсердь зумовлює такий же ризик тромбоемболічних ускладнень, як і ФП. У нерандомізованих дослідженнях ризик тромбоемболічних ускладнень був у межах 1,7–7%. У ретроспективному дослідженні за участю 100 хворих з тріпотінням передсердь, які не одержували антикоагулянтної терапії, тромбоемболічні ускладнення виникли у 6 випадках. У роботі D. Wood повідомляється про 1–6% ризику тромбоемболічних ускладнень у хворих з хронічним тріпотінням передсердь, що, на його думку, приблизно в 3 рази менше, ніж у хворих з ФП. Епідеміологічні й нерандомізовані дослідження, проведені протягом останніх 10 років у групах хворих з тріпотінням передсердь, дозволяють зробити висновок, що тріпотіння передсердь пов'язане з помірним ризиком тромбоемболічних ускладнень, що перевищують такий у порівняльній популяції пацієнтів з більш низьким синусовим ритмом, ніж у хворих з ФП.

Серед пацієнтів високого ризику з ФП предикторами тромбоемболічних ускладнень є такі ехокардіографічні особливості: порушення систолічної функції ЛШ при ехоКГ; спонтанне ехоконтрастування чи зниження швидкості кровотоку у вушці лівого передсердя, складні атеросклеротичні бляшки у грудній аорті, виявлені за допомогою ЧСехоКГ. Інші ознаки, такі як діаметр ЛШ і фіброкальцифікуючі ендокардіальні зміни, варіабельно асоціюються з тромбоемболіями і можуть взаємодіяти з іншими факторами. Чи вказує відсутність цих змін на групу пацієнтів низького ризику, які можуть уникнути прийому антикоагулянтів, не встановлено, і це поки не знайшло відображення у схемах ризику-стратифікації.

АНТИТРОМБОТИЧНА ТЕРАПІЯ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТРОМБОЕМБОЛІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ

З метою тестування різних типів і комбінацій антитромботичної терапії для профілактики інсульту при ФП проведено 24 рандомізовані дослідження за участю 20 012 пацієнтів з неклапанною ФП, що змінили тактику антитромботичної терапії у мільйонів пацієнтів з ФП.

Ефективність антикоагулянтної терапії *per os* при первинній профілактиці тромбоемболічних ускладнень оцінювалася в п'яти проспективних плацебо-контрольованих дослідженнях (AFASAK, SPAF, BAATAF, CAFA, SPINAF). Загалом за даними метааналізу тривале застосування непрямих антикоагулянтів у хворих з ФП неревматичного генезу дозволяє знизити ризик інсульту і периферичних тромбоемболічних ускладнень порівняно з використанням плацебо з 4,52 до 1,4%, або на 69% ($p<0,001$). Це рівноцінно попередженню 31-го випадку цих ускладнень на кожні 1000 хворих, що лікувалися протягом 1 року. При виключенні пацієнтів, які не одержували антикоагулянтів до моменту розвитку ін-

сульту, профілактична ефективність цих засобів *per os* перевищила 80%. Прийом варфарину дозволив знизити загальну смертність на 26%. Тривалість спостереження в цих дослідженнях становила 1–2 роки, найбільший період — 2,2 року, в той час як у клінічній практиці необхідність проведення антикоагулянтної терапії у хворих з ФП зазвичай значно більша.

Антикоагулянтна терапія ще більш ефективна щодо вторинної профілактики інсульту у хворих з ФП, які перенесли транзиторну ішемічну атаку або малий інсульт. Як показали результати багатоцентрового дослідження EAFT за участю 1007 таких пацієнтів, прийом варфарину сприяв зниженню частоти інсульту до 4% на рік порівняно з 12% у групі хворих, які одержували плацебо, тобто на 66% ($p<0,001$). Це рівнозначно попередженню приблизно 90 таких судинних катастроф при лікуванні 1000 хворих протягом 1 року.

Хоча на сьогодні після проведення контрольованих досліджень ефективність профілактичної терапії непрямими антикоагулянтами при ФП не викликає сумнівів, її зворотним боком є підвищення ризику виникнення тяжких кровотеч — внутрішньочерепних і/або при яких виникає необхідність у переливанні крові. За даними дослідження CAFA, їх частота становила 2,5% на рік (при прийомі плацебо — 0,5%).

Ризик виникнення кровотеч зростає з підвищенням ступеня гіпокоагуляції та тривалості антикоагулянтної терапії, що особливо виражено у хворих похилого та старечого віку. Цільовий рівень визначається досягненням рівноваги між профілактикою ішемічного інсульту і недопущенням геморагічних ускладнень. Максимальний захист від ішемічного інсульту при ФП досягається при значенні МНВ 2,0–3,0. Для первинної профілактики у більшості хворих з ФП віком до 75 років і для вторинної профілактики необхідно прагнути до досягнення рівня МНВ 2,5 (у межах 2,0–3,0). Цільове МНВ 2,0 (1,6–2,5) рекомендоване для первинної профілактики у пацієнтів віком старше 75 років з високим ризиком виникнення кровотеч, яким не протипоказана антикоагулянтна терапія, і хворим із середнім ступенем ризику тромбоемболії, для яких гіпокоагуляція з МНВ 2,0–3,0 небезпечна. У клінічних дослідженнях частіше виявляли МНВ нижче цільових значень. У зв'язку з ускладненнями антикоагулянтної терапії виникло питання про можливість заміни непрямих антикоагулянтів ацетилсаліциловою кислотою, а також про застосування антикоагулянтів у низьких дозах.

Порівняння ефективності антитромбоцитарних препаратів (як досліджуваний препарат у 90% випадків застосовували ацетилсаліцилову кислоту) із плацебо-контролем проводили у 6 дослідженнях (AFASAK, SPAF-I, EAFT, ESPS, LASAF, UK-TIA). Метааналіз усіх досліджень показав, що прийом ацетилсаліцилової кислоти вірогідно знижує ризик розвитку інсульту на 22%. При цьому відзначено, що ацетилсаліцилова кислота більшою мірою попереджає розвиток інсультів, які не призводять до інвалідізації (як у дослідженні SPAF-I). Для цієї групи інсультів зниження ризику становило 62%, в той час як для інсультів, що супроводжуються інвалідізацією, зниження ризику становило 17% і було недостовірним. Таким чином, чим вищий ризик розвитку інсульту, що призводить до інвалідизації, тим менш ефективна для його профілактики ацетилсаліцилова кислота. Частота розвитку внутрішньочерепних кровотеч на фоні застосування ацетилсаліцилової кислоти і плацебо становила 0,2%, а прийом ацетилсаліцилової кислоти впливав на загальну смертність (зниження ризику — 16%).

Для визначення місця ацетилсаліцилової кислоти у профілактиці тромбоемболічних ускладнень при ФП вирішальне значення мають дані прямих порівняльних досліджень ефективності ацетилсаліцилової кислоти і непрямих антикоагулянтів (AFASAK, SPAF-II, EAFT, AFASAK-II, PATAF). Як свідчать результати дослідження SPAF-II за участю 715 хворих, серед пацієнтів віком молодше 75 років частота ішемічного інсульту при лікуванні ацетилсаліциловою кислотою (325 мг/добу) і варфарином в повній дозі була практично однаковою — 1,9 і 1,3% на рік відповідно. Але у хворих старшого віку відзначали посилення тенденції ($p<0,05$) до більш вираженого зниження частоти ішемічного інсульту на фоні терапії варфарином порівняно із застосуванням ацетилсаліцилової кислоти (3,6 і 4,8% відповідно). Разом з тим за рахунок збільшення кількості випадків геморагічних інсультів загальна частота інсультів зі стійкими залишковими явищами у хворих цієї вікової групи при лікуванні обома препаратами виявилася однаковою — 4,3 і 4,6% відповідно. Потрібно відзначити і значне підвищення ризику тяжких кровотеч в цілому, частота яких при прийомі непрямих антикоагулянтів становила 4,2% порівняно з 1,6% при прийомі ацетилсаліцилової кислоти ($p=0,004$). Цього не відзначали у хворих віком до 75 років.

Можливість використання комбінації варфарину та ацетилсаліцилової кислоти для про-

філактики інсульту проведена в дослідженнях AFASAK-II, SPAF-III, MIWAF і PATAF. При комбінованій терапії варфарин застосовували в низьких фіксованих дозах, а при монотерапії — в індивідуально підібраних. У дослідженні SPAF-III, в яке були включені хворі з високим ризиком, доведена неефективність прийому варфарину у низьких дозах (2 мг), комбінованої терапії у низьких дозах (2 мг) і ультранизьких дозах (1 мг) варфарину з ацетилсаліциловою кислотою (300 мг) і показані доцільність і ефективність підібраних доз варфарину (МНВ 2,0–3,0). При низьких дозах частота розвитку інсульту підвищилася до 7,9% порівняно з 1,9% на рік при застосуванні цього препарату в повних дозах. Таким чином, при проведенні антикоагулянтної терапії для попередження тромбоемболічних ускладнень у хворих з ФП варто застосовувати загальноприйняті дози цих препаратів, які забезпечують терапевтичний рівень гіпокоагуляції.

Виходячи з наведених результатів контрольованих досліджень при профілактиці тромбоемболічних ускладнень у хворих з ФП неревматичної етіології доцільно дотримуватися наведеної тактики (див. табл. 4.6).

Цікаве і перспективне щодо профілактики тромбоемболічних ускладнень у хворих з ФП застосування синтетичних прямих інгібіторів активного центру тромбіну. У двох найбільших дослідженнях SPORTIF III і V вивчали першого представника цієї групи — препарат ксимелагатран, результати застосування якого у фіксованій дозі 36 мг 2 рази на добу порівнювали із застосуванням варфарину (МНВ 2,0–3,0). У дослідженні брали участь >7000 хворих з ФП неклапанного генезу і хоча б одним фактором ризику розвитку інсульту. Ксимелагатран, що застосовувався без контролю коагуляції і підбору дози, виявився настільки ж ефективним для профілактики інсульту та системної емболії, як і терапія підібраними, постійно контрольованими дозами варфарину, і значно знижував частоту загальних кровотеч (32% при застосуванні ксимелагатрану і 39% — варфарину). Але у 6,1% хворих, які приймали прямий інгібітор тромбіну, в перші 6 міс лікування підвищувався рівень АлАТ у 3 рази вище норми. У зв'язку з життєво небезпечними побічними ефектами ксимелагатрану, незважаючи на певні його переваги перед варфарином, цей препарат був знятий з реєстрації. У дослідженні PETRO застосовували інший препарат цієї групи — дабігатран у хворих з ФП у дозі 50–300 мг. Зроблено висновок, що дабігатран у дозі 150 мг подібний за ефективністю й безпекою до варфарину, але в комбінації з ацетилсаліциловою кислотою підвищує ризик розвитку кровотеч. Для подальшого вивчення препарату дабігатран був вибраний для включення у III фазу розпочатої програми RE-LY. Планується провести порівняння ефективності дабігатрану з варфарином у 15 000 хворих, лікування яких буде проводитися протягом 3 років.

Останнім часом велику увагу приділяють новим антикоагулянтам — синтетичним селективним інгібіторам фактора згортання крові Ха. За хімічною природою ці речовини — штучно синтезовані олігосахариди. На відміну від низькомолекулярних гепаринів, що впливають і на фактори Ха й IIа, ця група препаратів ізольовано блокує фактор Ха. Такий механізм дії дозволяє більш ефективно блокувати тромбін, оскільки блокада однієї молекули Ха-фактора блокує 50 молекул фактора IIа. Крім того, після інактивації однієї молекули фактора Ха молекула інгібітору фактора Ха звільняється в кровоток і послідовно зв'язується з новими молекулами фактора Ха.

Фондапаринукс натрію — перший препарат нової групи антикоагулянтів. Вище описаний механізм дії забезпечує можливість вводити 1 раз на добу фіксовану, єдину для всіх хворих невелику дозу препарату (2,5 мг) і досягати прогнозованої дії на систему коагуляції. При такому лікуванні немає потреби в контролі показників коагуляції. Ефективність фондапаринуксу натрію для попередження тромбоемболічних ускладнень відзначена в чотирьох великих рандомізованих дослідженнях (EPHESUS, PENTATHLON 2000, PENTAMAKS, PENTIFRA) у хворих після великих ортопедичних операцій, а також у двох дослідженнях PENTUA і OASIS-5, що включають хворих з гострим коронарним синдромом.

У 2006 р. в Барселоні на конгресі Європейського кардіологічного товариства канадський вчений Alexander G.G. Turpie звернув увагу на впровадження нових парентеральних і пероральних інгібіторів Ха-фактора, дія яких не залежить від прийому харчових продуктів і лікарських засобів і не потребує проведення постійного лабораторного контролю. У дослідженні AMADEUS (III фаза дослідження PERSIST) вивчали застосування представника цієї групи ідрапаринуксу — пентасахариду тривалої дії, що вводиться підшкірно в дозі 2,5 мг 1 раз на тиждень, — порівняно з варфарином для профілактики тромбоемболічних ускладнень у хворих з ФП. У зв'язку з розвитком тяжких кровотеч при застосуванні ідрапаринуксу дослідження було достроково завершене. У двох японських дослідженнях проводиться вивчення

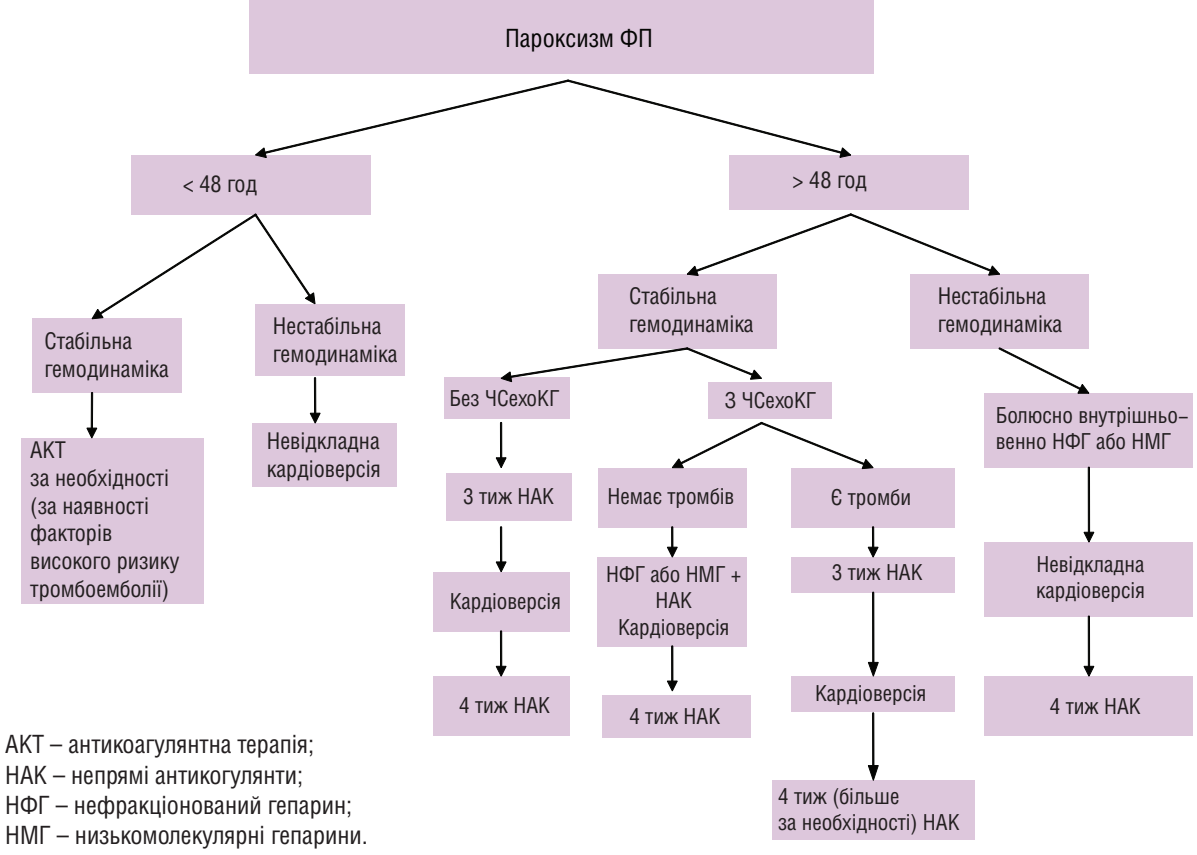
перорального прямого інгібітору фактора Ха — ривароксабану у пацієнтів з ФП. В одному дослідженні порівнюють дію різних доз препарату: 5; 10; 20 мг протягом 30 днів прийому, а в іншому — дію ривароксабану в дозі 5; 10; 15 і 20 мг з варфарином (МНВ 1,6–2,6). Ці дослідження дозволять виявити етнічні відмінності впливу на безпеку, фармакокінетику та фармакодинаміку ривароксабану у пацієнтів з ФП, а також вибрати оптимальну дозу препарату для проведення III фази японського дослідження.

Крім медикаментозної профілактики тромбоемболічних ускладнень у хворих з ФП застосовують і хірургічні методи. Однією з нових хірургічних методик, поки недостатньо дослідженою для широкого застосування в клініці, є облітерація вушка лівого передсердя для усунення основного джерела тромбоутворення у хворих з ФП і великою імовірністю розвитку ускладнень антикоагулянтної терапії. Крім прямого хірургічного видалення або відсікання частини вушка розробляється кілька методик з внутрішньосудинною катетеризацією чи трансперикардіальним доступом. Показання для вищезазначених методик, що залишаються експериментальними, поки не визначені.

ПРОФІЛАКТИКА ТРОМБОЕМБОЛІЇ ПРИ ВІДНОВЛЕННІ СИНУСОВОГО РИТМУ

Рекомендації ACC/AHA/ESC 2006 р. з проведення антикоагулянтної терапії у хворих з ФП при відновленні ритму наведені на схемі 4.6.

Короткочасний пароксизм ФП до 48 год не пов'язаний з підвищенням ризику розвитку тромбоемболії. Згідно з опублікованими даними, якщо тривалість ФП <2 діб, ризик виникнення тромбоемболічних ускладнень в межах 0,8–1,1%, а при застосуванні гепарину — 0,8%. Користь від антикоагулянтів при цьому не встановлена, тому й профілактичну антикоагулянтну терапію можна не проводити. Але деякі автори рекомендують застосовувати антикоагулянти (нефракціоновані гепарини з підтримкою АЧТЧ у межах терапевтичного діапазону або низькомолекулярні гепарини) до, під час і після кардіоверсії (перикардіоверсійний період). Зокрема, M.J. Weigner і співавтори (1997) рекомендують проводити антикоагулянтну терапію, призначаючи парентерально гепарин усім пацієнтам з ФП, навіть якщо її тривалість ста-



АКТ – антикоагулянтна терапія;
НАК – непрямі антикогулянти;
НФГ – нефракціонований гепарин;
НМГ – низькомолекулярні гепарини.

Схема 4.6. *Антикоагулянтна терапія хворих з пароксизмальною та персистувальною ФП при відновленні синусового ритму*

новила <48 год. На їх думку, терапія гепарином після кардіоверсії має тривати не менше 24 год. Автори вважають, що у цієї стратегії перевага перед відстрочкою гепаринотерапії в очікуванні, поки тривалість ФП стане >48 год, і відзначають, що перевага відстрочки гепаринотерапії, за наявними на сьогодні даними, непереконлива й потребує подальшого дослідження.

Але вже через 48 год наявної аритмії підвищується імовірність формування внутрішньопередсердних тромбів і тромбоемболічних ускладнень. Зростає вона в ранній період після успішної кардіоверсії (так звані нормалізаційні тромбоемболії). З огляду на це хворим з персистувальною ФП (>2 діб або тривалість невідома), яким запланована медикаментозна чи електрична кардіоверсія, показана профілактична терапія непрямими антикоагулянтами (варфарином) протягом 3–4 тиж до і після кардіоверсії під контролем МНВ у межах 2,0–3,0. Є обмежені дані, що свідчать про ефективність низькомолекулярних гепаринів при підготовці пацієнтів до кардіоверсії.

Проведено порівняльні дослідження ефективності й безпеки низькомолекулярних гепаринів і стандартного гепарину і доведено перевагу перших в ортопедичній, хірургічній, онкологічній практиці. Проведено також 4 великі рандомізовані дослідження у хворих з гострим коронарним синдромом, у яких порівнювали ефективність одного з низькомолекулярних гепаринів і стандартного гепарину: FRIC (дальтепарин), FRAXIS (надропарин), TIMИ 11B і ESSENCE (еноксапарин). Незважаючи на те що всі низькомолекулярні гепарини мають переваги, лише еноксапарин виявився вірогідно ефективнішим порівняно з низькомолекулярними гепаринами при лікуванні хворих з гострим коронарним синдромом. Але чітко не визначена оптимальна тривалість лікування низькомолекулярним гепарином. За даними метааналізу в усіх дослідженнях, де ефективність низькомолекулярних гепаринів порівнювали з такою плацебо після активної терапії протягом 3–5 діб, додатковий ефект при збільшенні тривалості антикоагулянтної терапії не відзначений. Отже, тривалість терапії остаточно не встановлена, але вона не повинна бути менше 3 діб. Незважаючи на значні розходження вартості еноксапарину і гепарину, загальні витрати на лікування при призначенні еноксапарину нижчі. Ці результати відзначено як у країнах Західної Європи, так і СНД.

Низькомолекулярні гепарини мають ряд беззастережних переваг перед нефракціонованим гепарином: висока біодоступність (до 90% після глибокої підшкірної ін'єкції) з мінімальним зв'язуванням з білками плазми крові, передбачуваний антикоагулянтний ефект, який не потребує контролю АЧТЧ, переважаюча активність щодо фактора Ха, більш тривала антитромботична активність (період напіввиведення >4,5 год після внутрішньовенного введення порівняно з 50–60 хв для звичайного гепарину) з частотою призначення 1–2 рази на добу. Ці параметри — реальна основа для прогнозованої постійно високоефективної терапії. Іншими недавно доведеними перевагами низькомолекулярних гепаринів є менший вплив на IV фактор тромбоцитів і відповідно низька частота виникнення аутоімунної тромбоцитопенії, пригнічення раннього росту фактора Віллебранда, що зумовлює зменшення подальшого утворення активного тромбіну в кровотоці.

За участю хворих з ФП проведено невеликі дослідження, результати яких свідчать про можливість застосування у них низькомолекулярних гепаринів для профілактики тромбоемболічних ускладнень. У дослідженні D. Stellbrink і співавторів запропоновано цікавий підхід до підшкірного застосування низькомолекулярних гепаринів в амбулаторній практиці. У роботі A. Roijer застосовували дальтепарин натрію 1 раз на добу для профілактики тромбоемболічних ускладнень у хворих з ФП і протипоказаннями до призначення варфарину. На фоні лікування низькомолекулярними ггепаринами тромбоемболічних ускладнень не відзначали. У дослідженні Harenberg (1993) встановлено зниження частоти розвитку тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з ФП при застосуванні надропарину. Тому при протипоказаннях до проведення пероральної антикоагулянтної терапії застосування надропарину можна розглядати як альтернативний терапевтичний метод. Багатоцентрове дослідження ACC показало, що призначення еноксапарину натрію за 3 тиж до і 4 тиж після кардіоверсії виявилося більш ефективним, ніж лікування нефракціонованими гепаринами, з подальшим переходом на непрямі антикоагулянти. У дослідженні POSTEC доведена ефективність короткочасної антикоагулянтної терапії еноксапарином натрію під контролем ЧСехоКГ, що ймовірно є найбільш прийнятним методом профілактики тромбоемболічних ускладнень у хворих з ФП з огляду на найвищу анти-Ха-активність енок-

сапарину порівняно з іншими низькомолекулярними гепаринами. Але достатньої інформації про застосування низькомолекулярних гепаринів у хворих з ФП немає, тому необхідне проведення подальших досліджень.

Ризик розвитку системної тромбоемболії при відновленні ритму становить 1–5%, а при проведенні 4-тижневої антикоагулянтної терапії до і після кардіоверсії ризик тромбоемболічних ускладнень знижується і становить близько 1%.

Використання ЧСехоКГ у клінічній практиці дозволяє оцінити гемодинамічні показники вушка лівого передсердя та візуалізувати тромб у ньому, але не дає підстав не використовувати антикоагулянтної терапії за відсутності тромбу, оскільки останній може сформуватися через деякий час після успішного відновлення синусового ритму. При переході ФП у синусовий ритм спонтанно чи за допомогою електричної та фармакологічної кардіоверсії, черезстравохідної електрокардіостимуляції або радіочастотної катетерної абляції при тріпотінні передсердь відзначають минущу механічну дисфункцію лівого передсердя та вушка лівого передсердя, що отримала назву stunning, або оглушення, і характеризується значним зниженням скоротної здатності лівого передсердя і швидкості спорожнення систоли вушка лівого передсердя. При цьому часто відзначають появу різного ступеня спонтанного ехоконтрастування і навіть тромбів у лівому передсерді та вушку лівого передсердя. На відновлення механічної функції лівого передсердя потрібно кілька тижнів. На думку Manning та співавторів (1995), Grimm та співавторів (1995), тривалість цього періоду пов'язана з тривалістю існування ФП до кардіоверсії. Оборотність феномену оглушення і його взаємозв'язок з тривалістю аритмії дозволяють припустити, що головним механізмом цього феномену є кардіопатія, індукована високою ЧСС. Максимальне пригнічення скоротної здатності передсердь відзначають безпосередньо після кардіоверсії. У більшості випадків навіть у хворих з тривалістю аритмії >1 міс повне відновлення скоротної здатності передсердь спостерігають протягом 2–3 діб після кардіоверсії. Це корелює з клінічними спостереженнями, які свідчать про максимальну кількість тромбоемболічних ускладнень саме в цей період. За даними Berger і Schweitzer, що базуються на результатах об'єднаного аналізу 32 досліджень, близько 9% всіх тромбоемболічних ускладнень відзначають у перші 10 днів після кардіоверсії, а >80% з них — протягом перших 3 днів. Вважають, що тромб може сформуватися в період оглушення передсердя і може бути виштовхнутим з нього при відновленні механічної функції лівого передсердя, що і є причиною нормалізаційних тромбоемболічних ускладнень. Можливість виникнення пізніх тромбоемболічних ускладнень зумовлює необхідність подовження періоду антикоагулянтної терапії після кардіоверсії, що визначається двома причинами: частотою виникнення повторних пароксизмів ФП і ризиком розвитку тромбоемболічних ускладнень у конкретного хворого залежно від віку і наявності вищезазначених факторів ризику тромбоемболічних ускладнень.

Наявність тромбу у вушці лівого передсердя підвищує ризик тромбоемболічних ускладнень при кардіоверсії, тому у цих хворих необхідно проводити адекватну антикоагулянтну терапію протягом 3–4 тиж до і після кардіоверсії. Відсутність тромбу у вушку лівого передсердя за допомогою ЧСехоКГ може наблизити строки проведення кардіоверсії, але не виключає повністю антикоагулянтної терапії після її проведення. При метааналізі 7 досліджень по проведенню кардіоверсії під контролем ЧСехоКГ у пацієнтів, які не одержували антикоагулянтів, опублікованому Moreyra і співавторами, тромбоемболічні ускладнення виникали в 4 рази частіше, ніж при традиційному застосуванні антикоагулянтів протягом 3 тиж (1,34 і 0,33% відповідно). У таких випадках гіпокоагуляція перед процедурою кардіоверсії може бути досягнута введенням гепарину (зі збільшенням АЧТЧ в 1,5–2 рази від початкового) з одночасним призначенням непрямих антикоагулянтів і подальшим їх прийомом протягом 1 міс після відновлення ритму. Альтернативою призначення гепарину можуть бути низькомолекулярні гепарини.

У багатоцентровому дослідженні ACUTE за участю 1222 хворих з персистувальною ФП (тривалістю >2 діб) або тріпотінням передсердь і ФП в анамнезі пацієнти були рандомізовані за ЧСехоКГ і звичайною методикою. Хворі однієї групи одержували антикоагулянтну терапію гепарином перед проведенням кардіоверсії та варфарином протягом 4 тиж після неї. При виявленні тромбу призначали варфарин протягом 3 тиж, а потім повторювали ЧСехоКГ. Хворі іншої групи одержували антикоагулянти протягом 3 тиж до і 4 тиж після кардіоверсії. Обидві тактики були пов'язані з порівняно

низьким ризиком інсульту (0,81% під контролем ЧСехоКГ і 0,5% — при стандартному підході) протягом 8 тиж спостереження, і ризик розвитку значних кровотеч був приблизно однаковим. Різниці в кількісному співвідношенні пацієнтів з відновленням синусового ритму не відзначали, але виявлені клінічні переваги проведення ЧСехоКГ щодо зменшення підготовчого періоду до кардіоверсії. При цьому зменшення тривалості ФП сприяє попередженню електричного і морфологічного ремоделювання передсердь, чим знижується імовірність поновлення ФП після кардіоверсії та виникнення тромбоемболічних ускладнень.

Проведено дослідження POSTEC з оцінкою функції вушка лівого передсердя до кардіоверсії і через 7 днів після відновлення ритму методом ЧСехоКГ. У нього були включені 206 пацієнтів, яких розподілили на дві групи. Хворі 1-ї групи приймали еноксапарин натрій короткочасно до і протягом 7 днів після кардіоверсії, а після проведення посткардіоверсійної ЧСехоКГ і виключення ознак тромбоутворення антикоагулянтну терапію у них на 8-й день після кардіоверсії було замінено призначенням ацетилсаліцилової кислоти. Хворі 2-ї групи короткочасно приймали нефракціоновані гепарини і непрямі антикоагулянти, а після проведення докардіоверсійної ЧСехоКГ і кардіоверсії продовжили прийом непрямих антикоагулянтів протягом 4 тиж. У кожній групі зафіксовано одне тромбоемболічне та одне незначне геморагічне ускладнення, а також одну велику кровотечу у хворого 1-ї групи, що одержував варфарин у зв'язку з тромбозом вушка лівого передсердя. Отже, у дослідженні POSTEC зменшені строки антикоагулянтной терапії як до, так і після кардіоверсії завдяки проведеній двічі ЧСехоКГ і застосуванню прямих антикоагулянтів.

Є невеликі дослідження ранньої відміни антикоагулянтної терапії після електричної кардіоверсії під контролем ЧСехоКГ. Так, С.Г. Канорський і співавтори досліджували відновлення механічної функції лівого передсердя після успішної кардіоверсії, визначаючи максимальну швидкість передсердного наповнення ЛШ. При підвищенні цього показника до ⩾50 см/с механічну функцію лівого передсердя вважали відновленою, а антикоагулянтну терапію відміняли. Дослідження проводили протягом 1 міс. Результати демонструють позитивний вплив короткої тривалості ФП, нормального розміру лівого передсердя та відсутності основної серцево-судинної патології на темп відновлення функції лівого передсердя. Наявність цих факторів асоціюється з досить швидкою (у межах 3–7 днів) нормалізацією функції лівого передсердя, що можна підтвердити за допомогою допплєр-ехоКГ трансмітрального кровотоку і дозволяє відмінити антикоагулянтну терапію в більш ранній термін без розвитку тромбоемболічних ускладнень. Хоча ці результати потребують підтвердження у спеціально організованих дослідженнях.

За необхідності екстреного проведення кардіоверсії при ФП, що супроводжується нестабільністю гемодинаміки, можливе застосування прямих антикоагулянтів — нефракціонованого чи низькомолекулярного гепарину. Спочатку здійснюється болюсна внутрішньовенна інфузія, потім повільна інфузія до збільшення АЧТЧ в 1,5–2 рази вище вихідного показника з подальшим призначенням непрямих антикоагулянтів на 4 тиж, як при плановій кардіоверсії.

Наведені дані свідчать, що найбільш дослідженим і рекомендованим ACC/AHA/ESC методом антикоагулянтної терапії є використання непрямих антикоагулянтів (варфарину). При цьому часті ускладнення такої терапії, пов'язані з труднощами контролю її ефективності у зв'язку з недосконалістю лабораторної системи нашої країни та індивідуальною чутливістю до препарату, не дають можливості використовувати її в повному обсязі. Тому на сьогодні проводяться пошуки шляхів удосконалення проведення профілактики тромбоемболічних ускладнень у хворих з ФП, що зумовлено обмеженням існуючих методик. Сучасні рекомендації ACC/AHA/ESC при всій багатогранності та об'ємності залишають відкритими деякі питання, що потребують нашої уваги.На сьогодні чітко визначені рекомендації щодо строків антикоагулянтної терапії для тих випадків ФП, коли тривалість пароксизму не визначена чи виявлені тромби у вушку лівого передсердя і лівому передсерді при проведенні ЧСехоКГ. Для хворих, у яких відомий початок пароксизму і ФП нетривала, а також не виявлено тромбів у вушку лівого передсердя і лівому передсерді, загальноприйнятих схем лікування як щодо антитромботичного препарату, так і стосовно термінів його призначення немає. Виникає питання, як поводитися з хворими, у яких ФП триває від 2 діб до 1 міс? Чи повинні вони одержувати антикоагулянтну терапію протягом 3–4 тиж до і після кардіоверсії або, можливо, їм досить короткого курсу застосу-

вання низькомолекулярних гепаринів? Яка доза цих препаратів і тривалість їх застосування для профілактики тромбоемболічних ускладнень необхідна? Тому є всі підстави сподіватися, що відповіді на ці питання через деякий час будуть отримані у великих контрольованих дослідженнях, також буде розроблена тактика застосування низькомолекулярних гепаринів у практичній діяльності з огляду на їх прогнозовану антитромботичну дію та відсутність потреби в ретельному лабораторному контролі.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

КОНТРОЛЬ ЧСС ПРИ ФП ЗА ДОПОМОГОЮ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Високоефективно

1. Вимірювання ЧСС у спокої та контроль ЧСС за допомогою лікарських засобів рекомендуються всім пацієнтам з персистувальною і постійною формою ФП.

2. За відсутності передзбудження шлуночків рекомендується внутрішньовенне введення блокаторів β-адренорецепторів (есмолол, метопролол або пропранолол) або дилтіазему (верапамілу) для зниження частоти шлуночкових скорочень при ФП, що гостро виникла; при цьому слід дотримуватися обережності у пацієнтів з артеріальною гіпотензією чи СН.

3. Внутрішньовенне введення дигоксину чи аміодарону рекомендується для контролю ЧСС у пацієнтів з ФП і СН, у яких відсутній додатковий шлях проведення.

4. У пацієнтів з розвитком при фізичному навантаженні симптомів, зумовлених ФП, слід оцінити адекватність ЧСС під час фізичного навантаження, за необхідності провести корекцію медикаментозної терапії для підтримки ЧСС у межах цільових значень.

5. Дигоксин ефективний при пероральному прийомі у пацієнтів з ФП для контролю ЧСС у спокої; показаний пацієнтам із СН або дисфункцією ЛШ, а також пацієнтам, що ведуть малорухомий спосіб життя.

Ефективно

1. Комбінація дигоксину з блокатором β-адренорецепторів або з дилтіаземом (верапамілом) доцільна для контролю ЧСС як у спокої, так і при фізичному навантаженні у пацієнтів з ФП.

2. Доцільно застосовувати абляцію AV-вузла чи додатковий шлях проведення для контролю ЧСС у тому разі, якщо медикаментозна терапія недостатньо ефективна чи супроводжується розвитком побічних ефектів.

3. Внутрішньовенне введення аміодарону може бути корисним для контролю ЧСС у пацієнтів з ФП у випадках, коли інші заходи неефективні чи протипоказані.

4. Якщо відсутня необхідність у кардіоверсії у пацієнтів з ФП і додатковим шляхом проведення, обґрунтованою альтернативою може бути внутрішньовенне введення прокаїнаміду чи ібутиліду.

Малоефективно

1. Якщо частоту шлуночкових скорочень при ФП не вдається адекватно контролювати за допомогою блокатора β-адренорецепторів, дилтіазему, верапамілу чи дигоксину (монотерапія чи комбінація цих засобів), для зниження ЧСС можна призначити аміодарон внутрішньо.

2. У пацієнтів зі стабільною гемодинамікою, у яких у ФП бере участь додатковий шлях проведення, можна розглянути можливість внутрішньовенного введення прокаїнаміду, дизопіраміду, ібутиліду чи аміодарону.

3. Якщо частоту шлуночкових скорочень при ФП не вдається контролювати за допомогою лікарських засобів чи є підозра на кардіоміопатію, викликану тахікардією, слід розглянути доцільність катетерної абляції AV-вузла.

ПРОФІЛАКТИКА ТРОМБОЕМБОЛІЙ

Високоефективно

1. Антитромботична терапія для профілактики тромбоемболій рекомендується всім пацієнтам з ФП, за винятком осіб з ізольованою ФП або за наявності протипоказань.

2. Вибір антитромботичного засобу для конкретного пацієнта має базуватися на зіставленні абсолютного ризику інсульту та кровотечі, а також відносного ризику та користі.

3. Пацієнтам з високим ризиком розвитку інсульту рекомендується за відсутності протипоказань проведення тривалої антикоагулянтної терапії антагоністом вітаміну К (цільова величина МНВ 2,0–3,0). До факторів, асоційованих з високим ризиком інсульту у пацієнтів з ФП, належать раніше перенесений інсульт, транзиторна ішемічна атака чи системна тромбоемболія, а також ревматичний стеноз мітрального клапана чи наявність механічного штучного клапана серця.

4. Антикоагулянтна терапія антагоністом вітаміну К рекомендується пацієнтам з кількома факторами помірного ризику тромбоемболічних ускладнень (вік >75 років, АГ, цукровий ді-

абет, СН, порушення систолічної функції ЛШ (ФВ 35% або фракція укорочення <25%).

5. На початковому етапі терапії МНВ варто визначати не рідше 1 разу на тиждень, а після стабілізації його цільової величини— 1 раз на місяць.

6. Застосування ацетилсаліцилової кислоти у дозі 81–325 мг/добу рекомендується пацієнтам з низьким ризиком тромбоемболічних ускладнень або особам, яким протипоказаний пероральний прийом антикоагулянтів.

7. У пацієнтів з ФП і механічними клапанами серця визначення цільового рівня для антикоагулянтної терапії має базуватися на типі штучного клапана; при цьому підтримують величину МНВ не менше 2,5.

8. Пацієнтам з тріпотінням передсердь рекомендується така ж антитромботична терапія, як і особам з ФП.

Ефективно

1. З метою первинної профілактики тромбоемболії у пацієнтів з ФП неклапанної етіології, у яких встановлено хоча б один із факторів ризику (вік >75 років, особливо для жінок, АГ, цукровий діабет, СН або дисфукція ЛШ), доцільне проведення антитромботичної терапії ацетилсаліциловою кислотою чи антагоністом вітаміну К з урахуванням оцінки ризику кровотечі, можливості безпечного проведення тривалої антикоагулянтної терапії та вподобань пацієнта при виборі лікування.

2. У пацієнтів з неклапанною ФП, у яких є один підтверджений або кілька менш підтверджених факторів ризику (вік 65–74 роки, жіноча стать або ІХС), доцільне лікування ацетилсаліциловою кислотою чи антагоністом вітаміну К.

3. Вибір антитромботичної терапії на основі вищеописаних критеріїв обґрунтований незалежно від форми ФП (пароксизмальної персистувальної чи постійної).

4. Пацієнтам з ФП, які не мають механічного клапана серця, доцільно перервати антикоагулянтну терапію (не більше ніж на 1 раз на тиждень) для проведення процедур з підвищеним ризиком кровотечі.

5. Доцільно регулярно проводити повторну оцінку необхідності антикоагулянтної терапії.

Малоефективно

1. У пацієнтів віком ⩾75 років з підвищеним ризиком кровотечі, але за відсутності протипоказань до проведення антикоагулянтної терапії, а також у пацієнтів, які не можуть перенести без ускладнень стандартну антикоагулянтну терапію (з цільовим МНВ 2,0–3,0), можна розглянути питання про більш низьку цільову величину МНВ (1,6–2,5) для первинної профілактики інсульту та системної тромбоемболії.

2. У випадках коли пацієнтам групи високого ризику необхідно перервати антикоагулянтну терапію пероральними засобами більше ніж на 1 тиж, можна вводити парентерально нефракціонований або низькомолекулярний гепарин, хоча ефективність цього лікування недостатньо добре встановлена.

3. Після реваскуляризації міокарда пацієнтам з ФП можна призначити одночасно з непрямими антикоагулянтами ацетилсаліцилову кислоту в низьких дозах (<100 мг/добу) і/або клопідогрел (75 мг/добу), але ця тактика асоціюється з підвищеним ризиком розвитку кровотеч.

4. Пацієнтам, яким проводять реваскуляризацію міокарда, можна перервати проведення антикоагулянтної терапії для запобігання розвитку кровотеч, проте після втручання її слід відновити якнайшвидше та провести корекцію дози препаратів для досягнення терапевтичних значень МНВ. Під час такої перерви в лікуванні можна призначити ацетилсаліцилову кислоту. Пацієнтам, яким проводять черезшкірне коронарне втручання, як підтримувальну терапію слід призначити клопідогрел в дозі 75 мг/добу і варфарин (МНВ 2,0–3,0). Клопідогрел необхідно застосовувати після введення непокритого металевого стента протягом мінімум 1 міс; після імплантації стента, що елютує сиролімус,— 3 міс, після стента, що елютує паклітаксел,— 6 міс, у окремих пацієнтів, які приймають лише варфарин, — ⩾12 міс.

5. У пацієнтів з ФП, які перенесли ішемічний інсульт або системну тромбоемболію під час терапії антикоагулянтами (МНВ 2,0–3,0), може бути обґрунтованим проведення більш інтенсивної антикоагулянтної терапії до цільового значення МНВ 3,0–3,5.

КАРДІОВЕРСІЯ ПРИ ФП

Фармакологічна кардіоверсія

Високоефективно

1. З метою фармакологічної кардіоверсії при ФП рекомендується застосування флекаїніду, дофетиліду, пропафенону чи ібутиліду.

Ефективно

1. Обґрунтоване застосування аміодарону для фармакологічної кардіоверсії при ФП.

2. Окремим пацієнтам можна призначати однократний прийом внутрішньо пропафенону чи флекаїніду («таблетка в кишені») для ку-

пірування нападу ФП в амбулаторних умовах, якщо в клініці встановлено, що таке лікування безпечне. Перед початком терапії антиаритмічними препаратами пацієнту слід призначити блокатор β-адренорецепторів або дилтіазем (верапаміл) для запобігання можливого швидкого проведення імпульсів по AV-вузлу.

3. В амбулаторних умовах виправдане призначення аміодарону у пацієнтів з пароксизмальною чи персистувальною формою ФП у тому разі, коли необхідно швидко відновити синусовий ритм.

Малоефективно

1. Можна розглянути можливість застосування хінідину чи прокаїнаміду для кардіоверсії при ФП, але ефект їх застосування в таких випадках недостатньо добре встановлений.

Електрична кардіоверсія постійним струмом

Високоефективно

1. У разі відсутності швидкої реакції шлуночків на проведення медикаментозної терапії при ФП пацієнтам з ішемією міокарда, симптомами АГ, стенокардією чи СН рекомендується негайна кардіоверсія постійним струмом.

2. Негайне проведення кардіоверсії постійним струмом рекомендується для пацієнтів з передзбудженням шлуночків у тому разі, коли ФП супроводжується високою частотою шлуночкових скорочень або нестабільною гемодинамікою.

3. Кардіоверсія рекомендується у випадках, коли пацієнт погано переносить симптоми ФП. У разі рецидиву ФП можна провести повторну кардіоверсію постійним струмом після застосування антиаритмічних препаратів.

Ефективно

1. Кардіоверсія постійним струмом може бути ефективна у відновленні синусового ритму як складова частина тривалої тактики ведення пацієнтів з ФП.

2. При виборі кардіоверсій, що рідко повторюються, для лікування симптоматичної чи рецидивної ФП доцільно враховувати побажання пацієнта щодо лікування.

Медикаментозне посилення кардіоверсії постійним струмом

Ефективно

1. Попередня терапія аміодароном, флекаїнідом, ібутилідом, пропафеноном або соталолом може бути корисною для посилення кардіоверсії постійним струмом і запобігання рецидивів ФП.

2. У пацієнтів з рецидивом ФП після успішної кардіоверсії може бути доцільним повторне проведення цієї процедури після застосування антиаритмічних препаратів.

Малоефективно

1. У пацієнтів з персистувальною формою ФП можна розглянути можливість застосування блокаторів β-адренорецепторів, дизопіраміду, дилтіазему, дофетиліду, прокаїнаміду або верапамілу, хоча ефективність зазначених засобів у підвищенні ймовірності успішної кардіоверсії постійним струмом чи щодо запобігання ранніх рецидивів ФП точно не встановлена.

2. У пацієнтів, які не мають захворювання серця, можна розглянути доцільність початку лікування антиаритмічними препаратами в амбулаторних умовах для підвищення імовірності успішної кардіоверсії при ФП.

3. Можна розглянути можливість амбулаторного застосування антиаритмічних препаратів для підвищення імовірності успішної кардіоверсії при ФП у пацієнтів з певними захворюваннями серця, якщо у пацієнта вже встановлена безпека застосування цього антиаритмічного засобу.

Профілактика тромбоемболії у пацієнтів з ФП при проведенні кардіоверсії

Високоефективно

1. У пацієнтів з ФП тривалістю ⩾48 год або якщо її тривалість невідома, рекомендується проведення антикоагулянтної терапії з цільовими значеннями МНВ 2,0–3,0 протягом мінімум 3 тиж перед кардіоверсією і протягом 4 тиж після неї незалежно від методу, що використаний для відновлення синусового ритму.

2. Пацієнтам з ФП тривалістю >48 год, яким необхідне негайне проведення кардіоверсії у зв'язку з нестабільною гемодинамікою, слід ввести внутрішньовенно болюсно гепарин з подальшою безперервною внутрішньовенною інфузією гепарину до збільшення АЧТЧ в 1,5–2,0 рази порівняно з контрольним значенням. Після цього необхідно проводити терапію пероральними антикоагулянтами (МНВ 2,0–3,0) протягом мінімум 4 тиж, так само як при плановій кардіоверсії. Недостатньо даних про ефективність підшкірного введення з такою метою низькомолекулярного гепарину.

3. Пацієнтам з ФП тривалістю <48 год, що супроводжується нестабільною гемодинамікою, кардіоверсію слід проводити негайно без попередньої антикоагулянтної терапії.

Ефективно

1. Протягом 48 год після початку ФП питання про необхідність проведення антикоагулянтної терапії перед кардіоверсією чи після неї

може вирішуватися на підставі оцінки ризику розвитку тромбоемболії у пацієнта.

2. Як альтернативу застосування антикоагулянтів перед кардіоверсією при ФП доцільно провести ЧСехоКГ для виявлення тромбу:

а) пацієнтам, у яких тромб невиявлений, доцільно негайно провести кардіоверсію після введення антикоагулянту.

Після цього рекомендується продовжити лікування пероральним антикоагулянтом (МНВ 2,0–3,0) протягом мінімум 4 тиж, як при плановій кардіоверсії.

Недостатньо даних, що свідчать про ефективність застосування в цьому випадку низькомолекулярного гепарину.

б) пацієнтам, у яких виявлено тромб, доцільно провести антикоагулянтну терапію (МНВ 2,0–3,0) протягом мінімум 3 тиж перед відновленням синусового ритму та протягом 4 тиж після нього; більш тривала терапія антикоагулянтами може бути обґрунтованою після успішної кардіоверсії, оскільки в таких випадках зберігається підвищений ризик тромбоемболії.

3. При кардіоверсії у пацієнтів з тріпотінням передсердь може виявити сприятливий ефект проведення антикоагулянтної терапії відповідно до рекомендацій для пацієнтів з ФП.

ПІДТРИМКА СИНУСОВОГО РИТМУ

Високоефективно

1. Перед початком терапії антиаритмічними препаратами рекомендується лікування, спрямоване на усунення оборотних причин ФП, що викликають розвиток повторних нападів.

Ефективно

1. У пацієнтів з ФП може застосовуватися медикаментозна терапія для підтримки синусового ритму та запобігання кардіоміопатії, що викликана тахікардією.

2. Обґрунтовано розглядати рідкісні, що добре переносяться пацієнтом рецидиви ФП як успішний результат терапії антиаритмічними препаратами.

3. Доцільно проводити медикаментозну терапію амбулаторно у пацієнтів з ФП, що не мають супутніх захворювань серця і добре переносять прийом антиаритмічних препаратів.

4. При ідіопатичній ФП без структурних змін серця можна призначити прийом пропафенону або флекаїніду амбулаторним пацієнтам, у яких на момент початку терапії відзначається синусовий ритм.

5. Сприятливий ефект може бути досягнутий при застосуванні соталолу в амбулаторних пацієнтів з наявністю синусового ритму, відсутністю чи мінімальною вираженістю захворювання серця та пароксизмальною ФП у тому разі, якщо вихідна тривалість інтервалу $Q–T$ <460 мс, відзначається нормальний рівень електролітів і відсутні фактори ризику, асоційовані з проаритмією.

6. Катетерна абляція — обґрунтована альтернатива медикаментозному лікуванню для запобігання рецидивної ФП у пацієнтів з аритмією, що супроводжується вираженою симптоматикою, за відсутності збільшення чи незначного збільшення лівого передсердя.

ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНА ФП

Високоефективно

1. За відсутності протипоказань рекомендується застосування блокаторів β-адренорецепторів для запобігання розвитку післяопераційної ФП у пацієнтів, яким проведене оперативне втручання на серці.

2. Рекомендується застосування засобів, що уповільнюють проведення по AV-вузлу, для контролю ЧСС у пацієнтів з розвиненою післяопераційною ФП.

Ефективно

1. Застосування аміодарону в передопераційний період у пацієнтів, яким заплановане оперативне втручання на серці, знижує частоту випадків ФП і є адекватною профілактичною терапією у пацієнтів з високим ризиком розвитку післяопераційної ФП.

2. Пацієнтам, у яких розвинулася післяопераційна ФП, доцільно проводити фармакологічну кардіоверсію ібутилідом або кардіоверсію постійним струмом для відновлення синусового ритму.

3. Рекомендується застосування антиаритмічних препаратів для підтримки синусового ритму у пацієнтів з рецидивною чи рефрактерною післяопераційною ФП.

4. Рекомендується застосування антитромботичних засобів у пацієнтів з розвиненою післяопераційною ФП.

Малоефективно

1. У пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку ФП після оперативного втручання на серці можна розглянути можливість застосування соталолу з профілактичною метою.

ГОСТРИЙ ІМ

Високоефективно

1. Кардіоверсія постійним струмом рекомендується пацієнтам з тяжкими порушеннями гемодинаміки, стійкою ішемією чи у разі неможливості досягнення адекватного контролю

ЧСС за допомогою медикаментозної терапії у пацієнтів з гострим ІМ та ФП.

2. Рекомендується внутрішньовенне введення аміодарону для зниження частоти шлуночкових скорочень у відповідь на ФП і поліпшення функції ЛШ у пацієнтів з гострим ІМ.

3. Рекомендується внутрішньовенне введення блокаторів β-адренорецепторів і недигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів для зниження частоти шлуночкових скорочень у відповідь на ФП у пацієнтів з гострим ІМ, у яких відсутні дисфункція ЛШ, бронхоспазм або AV-блокада.

4. Пацієнтам з ФП і гострим ІМ рекомендується за відсутності протипоказань введення нефракціонованого гепарину (до досягнення АЧТЧ в 1,5–2,0 рази більше порівняно з контрольним значенням).

Ефективно

1. Доцільне внутрішньовенне введення препаратів наперстянки для зниження частоти шлуночкових скорочень і поліпшення функції ЛШ у пацієнтів з гострим ІМ і ФП, асоційованою з вираженою дисфункцією ЛШ і СН.

ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ФП, АСОЦІЙОВАНОЮ З WPW-СИНДРОМОМ

Високоефективно

1. Катетерна абляція додаткових шляхів проведення рекомендується пацієнтам з наявністю симптомів ФП з WPW-синдромом, особливо пацієнтам із синкопальними станами, зумовленими високою ЧСС і коротким рефрактерним періодом додаткових шляхів проведення.

2. Негайне проведення кардіоверсії постійним струмом рекомендується для запобігання фібриляції шлуночків у пацієнтів з коротким рефрактерним періодом антероградного шляху, у яких відзначають ФП з високою частотою шлуночкових скорочень, що супроводжується нестабільною гемодинамікою.

3. Рекомендується внутрішньовенне введення прокаїнаміду чи ібутиліду для відновлення синусового ритму у пацієнтів з WPW-синдромом, у яких ФП супроводжується стабільною гемодинамікою за наявності широких комплексів *QRS* (⩾120 мс) на ЕКГ або високої частоти шлуночкових скорочень внаслідок їх передзбудження.

Ефективно

1. Доцільне внутрішньовенне введення флекаїніду чи проведення кардіоверсії постійним струмом у тому разі, якщо у пацієнтів з ФП з участю додаткових шляхів проведення відзначається висока частота шлуночкових скорочень.

Малоефективно

1. Доцільне внутрішньовенне введення прокаїнаміду, дизопіраміду, ібутиліду чи аміодарону при стабільній гемодинаміці у пацієнтів з ФП із залученням додаткових шляхів проведення.

ГІПЕРТИРЕОЗ

Високоефективно

1. Рекомендується застосування блокаторів β-адренорецепторів за відсутності протипоказань для контролю ЧСС у пацієнтів з ФП, ускладненою тиреотоксикозом.

2. Якщо не можна призначити блокатор β-адренорецепторів, рекомендується застосування недигідропіридинового блокатора кальцієвих каналів для контролю частоти шлуночкових скорочень у пацієнтів з ФП і тиреотоксикозом.

3. Пацієнтам з ФП і тиреотоксикозом рекомендується пероральне застосування антикоагулянтів (МНВ 2,0–3,0).

4. Після досягнення еутиреоїдного стану проводять таку ж профілактику антитромботичними засобами, як і у пацієнтів з ФП без гіпертиреозу.

ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТОК З ФП У ПЕРІОД ВАГІТНОСТІ

Високоефективно

1. Рекомендується застосування дигоксину, блокатора β-адренорецепторів або недигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів для контролю частоти шлуночкових скорочень у вагітних з ФП.

2. Рекомендується кардіоверсія постійним струмом вагітним, у яких ФП супроводжується нестабільною гемодинамікою.

3. Профілактику тромбоемболії рекомендується проводити протягом усього періоду вагітності пацієнткам з ФП, за винятком осіб з низьким ризиком розвитку тромбозів. При виборі антикоагулянтів або ацетилсаліцилової кислоти необхідно враховувати період вагітності.

Малоефективно

1. Під час I триместру і останнього місяця вагітності у пацієнток з ФП і факторами ризику розвитку тромбоемболії слід розглянути можливість введення нефракціонованого гепарину за допомогою безперервної внутрішньовенної інфузії (до досягнення АЧТЧ, що в 1,5–2 рази перевищує контрольні значення) або підшкірних ін'єкцій по 10 000–20 000 ОД кожні 12 год

з корекцією дози через 6 год після ін'єкції для збільшення АЧТЧ в 1,5 раза порівняно з контрольним значенням.

2. Під час I триместру і останнього місяця вагітності можна розглянути можливість підшкірного введення низькомолекулярного гепарину пацієнткам з ФП і факторами ризику розвитку тромбоемболії, хоча даних про ефективність цього методу недостатньо.

3. Під час II триместру вагітності слід розглянути можливість перорального застосування антикоагулянтів у вагітних з ФП і високим ризиком розвитку тромбоемболій.

4. Можна розглянути можливість застосування хінідину або прокаїнаміду для фармакологічної кардіоверсії у пацієнток зі стабільною гемодинамікою, у яких ФП розвинулася під час вагітності.

ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ФП І ГКМП

Високоефективно

1. Рекомендується пероральне застосування антикоагулянтів (МНВ 2,0–3,0) у пацієнтів з ГКМП, у яких розвинулася ФП.

Ефективно

1. Можна застосовувати антиаритмічні препарати для запобігання рецидиву ФП у пацієнтів з ГКМП. Переважно слід застосовувати дизопірамід в комбінації з блокатором β-адренорецепторів або недигідропіридиновий блокатор кальцієвих каналів чи проводити монотерапію аміодароном.

ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ФП ТА ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

Високоефективно

1. Перш за все рекомендується провести корекцію гіпоксемії та ацидозу пацієнтам, у яких ФП розвинулася під час гострого легеневого захворювання, його загострення чи при хронічному захворюванні легень.

2. Рекомендується застосування дилтіазему чи верапамілу для контролю частоти шлуночкових скорочень у пацієнтів з бронхообструктивним захворюванням легень, у яких розвинулася ФП.

3. Слід провести кардіоверсію постійним струмом у пацієнтів із захворюванням легень з нестабільною гемодинамікою в результаті ФП.

ЛІТЕРАТУРА

1. Де Фритас Г.Р., Богусславский Д. (2001) Первичная профилактика инсульта. Инсульт, 1: 7–31.
2. Дзяк Г.В., Клигуненко О.М., Снигар В.И. и др. (2004) Фракционированные и нефракционированные гепарины в интенсивной терапии. Здоровье, 192 с.
3. Дзяк Г.В., Лапшей С.Л. (1997) Мерцательная аритмия: современное состояние проблемы. Междунар. мед. журнал, 3: 6–9.
4. Канорский С.Г., Медведева И.В., Мельник М.Г. и др. (2004) Стратегия лечения фибрилляции предсердий. Леч. врач, 3: 60–65.
5. Комарова В.П. (2000) Фармакоэкономические исследования низкомолекулярного гепарина эноксапарина в клинической практике. Клин. фармакология и терапия, 1: 79–81.
6. Кушаковский М.С. (1999) Фибрилляция предсердий. Фолиант, Санкт-Петербург,176 с.
7. Панченко Э.П. (2003) Профилактика кардиоэмболического инсульта у больных мерцательной аритмией. Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. Т. 2, 3: 64–69.
8. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary (2006) Eur. Heart J., 27: 1979–2030.
9. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators (2002) New Engl. J. Med., 347 (23): 1825–1833.
10. Albers G.W., Dalen J.E., Laupacis A. et al. (2001) Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. In: Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy, Chest., 119 (1 Suppl): 194–206.
11. Berger M., Schweitzer P. (1998) Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: a retrospective analysis.Amer. J. Cardiology, 82: 1545–1547.
12. Blackshear J.L., Johnson W.D., Odell J.A. et al. (2003) Thoracoscopic extracardiac obliteration of left atrial appendage for stroke risk reduction in atrial fibrillation. J. Am. Coll. Cardiol., 42: 1249–1252.
13. Carlsson J. (2001) Mortality and stroke rates in a trial of Rhythm Control versus Rate Control in atrial fibrillation: results from the STAF Pilot Phase (Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation). J. Amer. Coll. Cardiol., 38 (3): 603–604.
14. Chung S., Blackshear J., Shen W.K. et al. (2001) Epidemiology and atrial fibrillation: clinical implications. JACC, 37: 371–378.
15. Deplanque D., Corea F., Arquizan C. et al. (1999) Stroke and atrial fibrillation: is stroke revention treatment appropriate beforehand. Heart, 92: 563–569.
16. Design of a clinical trial for the assessment of cardioversion using transesophageal echocardiography (the ACUTE Multicenter Study) (1998) Am. J. Cardiol., 81: 877–883.
17. Dunn M. (1998) Thromboembolism with atrial flutte. Am. J. Cardiol., 82: 638.
18. Ezekowitz M.D., Verheugt F.W. (2000) Should patients with paroxysmal atrial fibrillation be treated with chronic antiplatelet drugs Abstracts of the XXIInd Congress of ESC: 26.
19. Falk R.H. (2002) Management of Atrial fibrillation – radical reform or modest modification. N. Engl. J. Med., 347(23): 1883–1884.
20. Fukazawa H., Yamamoto K., Ikeda U. et al. (1998) Effect of mitral regurgitation on coagulation activity in atrial fibrillation. Am. J. Cardiol., 81: 93–96.
21. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. et al. (2001) Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study, 285: 2370–2375.
22. Halperin J.L., Gomberg-Maitland M. (2003) Obliteration of the left atrial appendage for prevention of thromboembolism. J. Am. Coll. Cardiol., 42: 1259–1261.
23. Hart R.G., Benavente O., McBride R. et al. (1999) Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. Ann. Intern. Med., 131: 492–501.
24. Hart R., Halperin J.L. (2001) Atrial fibrillation and Stroke. Concepts and controversies, 32: 803–808.
25. Hart R.G., Palacio S., Pearce L.A. (2002) Atrial fibrillation, Stroke, and acute Antithrombotic Therapy. Analysis of randomized clinical trials. Stroke, 33: 2722–2727.
26. Hart R.G., Pearce L.A., Miller V.T. et al. (2000) Cardioembolic vs. Noncardioembolic strokes in atrial fibrillation: frequency and effect of antithrombotic agents in the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation studies. Cardiovascular Dis., 10: 39–43.
27. Hart R.G., Pearce L.A., Rothbart R.M. et al. (2000) Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. J. Amer. Coll. Cardiol., 35 (1): 183–187.
28. Hirsh J., Anand S.S., Halperin J.L. et al. (2001) Guide to Anticoagulant Therapy: Heparin. A Statement for Healthcare professionals From the American Heart Association. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 21: 9–33.
29. Hirsh J., Fuster V., Ansell J. et al. (2003) American Heart Association/ American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. Circulation: 1692–1711.

30. Klein A.L., Grimm R.A., Murray R.D. et al. (2001) Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography Investigators. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. N. Engl. J. Med., 344(19): 1411–1420.
31. Mark D., Cowper P., Bercowitz S. et al. (1998) Economic assessment of low-molecular-weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin in acute coronary syndrome patients: results from the ESSENSE randomized trial. Circulation, 97: 1702–1707.
32. Nacarelli G.V., Dell'Orfano J.T., Wolbrette D.L. et al. (2000) Cost-effective management of acute atrial fibrillation: role of rate control, spontaneous conversion, medical and direct current cardioversion, transesophageal echocardiography, and antiembolic therapy. Amer. J. Cardiology, 85: 36–45.
33. Ostermayer S.H., Reisman M., Kramer P.H. et al. (2005) Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation: results from the international multi-center feasibility trials. J. Am. Coll. Cardiol., 46: 9–14.
34. Page R.L. (2000) Atrial Fibrillation takes the spotlight in the Arrhythmia Sessions at this year's AHA. Annual Scientific Sessions of the American Heart Association, November, New Orleans, USA.
35. Reiter M., Bucek R.A., Koca N. et al. (2003) PERSIST. Idraparinux and liver enzymes: observations from the PERSIST trial. Blood Coagul. Fibrinol., 14(1): 61–65.
36. Roijer A., Eskilsson J., Olsson B. (2000) Transesophageal echocardiography-guided cardioversion atrial fibrillation and flutter. Eur. Heart J., 21: 837–847.
37. Sievert H., Lech M., Treples T. et al. (2002) Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlucion to prevent stroke high risk patients with atrial fibrillation.Circulation, 105: 1887–1889.
38. Stellbrink D., Hanrath P. (2000) Optimal management cardio version atrial fibrillation and flutter: still a stunning problem. Eur. Heart J., 21: 793–798.
39. Stellbrink D., Nixdorff U., Hofmann T. et al. (2004) ACE (Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin) Study Group. Safety and efficacy of enoxaparin compared with unfractionated heparin and oral anticoagulants for prevention of thromboembolic complications in cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) trial. Circulation, 109: 997–1003.
40. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation: The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography (1998) Ann. Intern. Med., 128: 639–647.
41. Thibault B., Talajic M., Dubuc M. et al. (2000) Thromboembolic events occur in patients with atrial fibrillation despite maintenance of sinus rhythm or use of anticoagulations. Circulation, 102: 627.
42. Turpie A.G., Gallus A.S., Hoek J.A. for the Pentasaccharide Investigators (2001) A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. N. Engl. J. Med., 344: 619–625.
43. Van Gelder I.C., Hagens V.E., Bosker H.A. (2002) A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. New Engl. J. Med., 347 (23): 1834–1840.

ГЛАВА 5 ■ ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНИХ ТАХІКАРДІЙ

О.С. Сичов, Г.М. Солов'ян

СИНУСОВІ ТАХІКАРДІЇ 1105
ЕКТОПІЧНА (ВОГНИЩЕВА) ПЕРЕДСЕРДНА ТАХІКАРДІЯ 1112
ТАХІКАРДІЯ З ШИРОКИМИ КОМПЛЕКСАМИ *QRS* 1118
ДОПОМОГА ПАЦІЄНТАМ З ГЕМОДИНАМІЧНО СТАБІЛЬНОЮ ТАХІКАРДІЄЮ 1122
ТАХІКАРДІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВРОДЖЕНОЮ ВАДОЮ СЕРЦЯ 1123
ЛІТЕРАТУРА 1125

Пароксизмальні порушення серцевого ритму — одна з найбільш гострих проблем сучасної кардіології. За даними ACC вони щорічно забирають від 300 до 600 тис. життів, що становить 1 смерть щохвилини. Більшість хворих — особи працездатного віку. Як правило, до такого фатального результату, як зупинка кровообігу, призводять шлуночкова фібриляція (75%), асистолія (20%) і електромеханічна дисоціація (5%), причому частка пацієнтів, що вижили, і які перенесли хоча б одноразово епізод із вищевказаних ситуацій, досить невелика — 19% загальної кількості. З іншого боку, відносно більш сприятливий перебіг пароксизмальних порушень серцевого ритму може ускладнювати безліч захворювань. Пароксизмальні суправентрикулярні тахіаритмії становлять $^{4}/_{5}$ загального числа тахікардій. Вони займають проміжне місце між потенційно летальними аритміями і доброякісними порушеннями серцевого ритму.

Пароксизмальні суправентрикулярні тахіаритмії мають наступні характеристики:

1) раптовий початок і закінчення нападу;

2) звичайно регулярний ритм з незначними коливаннями частоти;

3) ЧСС 100–250 уд./хв, зазвичай — 140–220 уд./хв;

4) частота скорочень шлуночків відповідає частоті скорочень передсердь або нижча при наявності AV-блокади;

5) комплекси *QRS*, як правило, вузькі, але при аберантному проведенні можуть розширюватися. Основні механізми розвитку пароксизмальних аритмій включають re-entry, ектопічний автоматизм і тригерну активність.

Тахікардії з вузькими комплексами *QRS*

В основі тахіаритмій лежить один або кілька механізмів, включаючи порушення формування імпульсу і порушення проведення імпульсу (циркуляція хвилі збудження — re-entry). Тканини з аномальним автоматизмом, який є основою механізму надшлуночкових тахіаритмій, можуть перебувати у передсердях, AV-з'єднанні або в м'язових муфтах судин, які безпосередньо вступають у контакт із передсердями, таких як верхня і нижня порожнисті вени або легеневі вени. Клітини з підвищеним автоматизмом мають більш високу швидкість 4-ї фази діастолічної деполяризації і, отже, підвищену швидкість формування імпульсу порівняно з основним водієм ритму — синусним вузлом. Якщо швидкість формування імпульсу в ектопічному вогнищі перевищує таку в синусному вузлі, то ектопічне вогнище стає домінуючим вогнищем автоматизму серця, пригнічуючи активність синусного вузла. Активність ектопічного вогнища може бути стійкою (домінує більшу частину часу протягом доби) або нестійкою.

Пусковий (тригерний) механізм тахікардії пов'язаний з порушенням фази реполяризації. Тригерні ритми виникають у результаті переривання фази реполяризації серцевої клітини, це явище називається постдеполяризацією. Якщо величина постдеполяризації досягає граничного значення, то виникає ранній ПД у фазу реполяризації.

Найпоширеніший механізм аритмії — *повторний вхід імпульсу в ту саму ділянку міокарда*, що може проявлятися в різних формах. Найпростіша форма — це циркуляція електричного

імпульсу навколо певної ділянки міокарда. Цей механізм виникнення повторного входу збудження називають *re-entry*. Для виникнення та підтримки re-entry потрібно ряд умов. Для виникнення кругового руху тахікардії необхідний односпрямований блок проведення в одній із ділянок кола re-entry. Односпрямований блок може бути наслідком підвищення ЧСС або виникнення передчасного імпульсу (екстрасистоли), що змінює рефрактерний період однієї з ділянок петлі re-entry. Сповільнення проведення необхідно як для ініціації, так і для підтримки кругового руху імпульсу. У випадку ортодромної AV-реципрокної тахікардії (тобто антероградне проведення імпульсу відбувається через AV-вузол, а ретроградне проведення — по додатковому шляху), сповільнення проведення через AV-вузол дає можливість додатковому шляху відновитися, тобто вийти з періоду рефрактерності.

Тахікардія з вузькими комплексами *QRS* (комплекс *QRS* <120 мс) може бути викликана формуванням імпульсів у синусному вузлі (синусова тахікардія), петлею re-entry у синусному вузлі або прилягаючій ділянці передсердя (синусова реципрокна тахікардія), в передсерді (передсердна тахікардія, тріпотіння та фібриляція передсердь, в області AV-вузол — пучок Гіса (тахікардія AV-з'єднання), а також в результаті re-entry, що виникає в AV-вузлі або в перехідній зоні по периметру AV-вузла — AV-вузлова реципрокна тахікардія або re-entry, при якому AV-вузол і пучок Гіса утворюють шлях антероградної AV-провідності, а додатковий AV-шлях забезпечує ретроградне проведення — ортодромна AV-реципрокна тахікардія. Іноді сповільнення проведення імпульсу у внутрішньошлуночковій спеціалізованій провідній системі може призводити до формування шлуночкової тахікардії з комплексами тривалістю <120 мс (фасцикулярна тахікардія). Досить часто ретельний аналіз ЕКГ у 12 відведеннях, особливо якщо вдається зареєструвати її в ході масажу каротидного синуса або іншої вагусної проби, полегшує встановлення правильного діагнозу. Правильна ідентифікація місця виникнення передсердної активності, її частоти та зв'язку зі шлуночковим ритмом має важливе значення.

У ході типової передсердної тахікардії передсердна активність передує кожному комплексу *QRS*. Оскільки інтервал *P–R* може змінюватися відповідно до здатності AV-вузла до проведення і частоти передсердної тахікардії, зазвичай хвиля *P* розміщена в другій половині циклу тахікардії, при цьому інтервал *P–R* коротший, ніж інтервал *R–P′*. Важливо, що передсердна тахікардія може тривати, незважаючи на розвиток AV-блокади, оскільки активація шлуночків не є обов'язковою частиною петлі тахікардії. Чотири інших види тахікардії з вузькими комплексами *QRS*, при яких інтервал *R–P′* зазвичай перевищує інтервал *P–R*, включають синусову реципрокну тахікардію, неправильну синусову тахікардію, атипову AV-реципрокну тахікардію, а також перманентну (непароксизмальну) форму реципрокної тахікардії AV-з'єднання. AV-блокада при тахікардії, що триває, може виникати у випадку re-entry в синусному вузлі, синусовій тахікардії і атиповому AV-вузловому re-entry. Антероградне проведення через швидкий провідний шлях AV-вузла і ретроградне проведення через повільний провідний шлях AV-вузла утворюють петлю повторного входу для атипового AV-вузлового re-entry, у той час як антероградне проведення через AV-вузол і ретроградне проведення через повільний додатковий провідний шлях забезпечують петлю для непароксизмальної AV-реципрокної тахікардії. У деяких пацієнтів, у яких хвиля *P′* розміщена в середині серцевого циклу, відзначається AV-вузлове re-entry з двома повільними провідними шляхами, один антероградний, а інший ретроградний, так зване повільно-повільне (slow-slow) AV-вузлове проведення.

При типовій тахікардії AV-вузлового re-entry передсердя та шлуночки активуються одночасно у зв'язку з антероградним проведенням через повільний провідний шлях і ретроградним проведенням через швидкий провідний шлях. Ретроградна хвиля *P′* «приховується» комплексом *QRS* або вимальовується в кінцевій частині комплексу *QRS*. Може відзначатися AV-блокада при тахікардії, що триває. При ортодромній AV-реципрокній тахікардії петля тахікардії формується антероградним проведенням через AV-вузол і ретроградним проведенням через додатковий AV-шлях. Ретроградна активація передсердь визначається за комплексом *QRS*, а хвиля *P′* розміщена на сегменті *ST*. Тахікардія не може тривати при наявності AV-блокади. В обох випадках, при AV-вузловому re-entry і AV-реципрокній тахікардії, ретроградні хвилі *P′* відзначаються в першій половині циклу тахікардії, так що інтервал *R–P* коротше інтервалу *P–R*.

При тахікардії з вузькими комплексами *QRS* може відзначатися AV-дисоціація. Якщо цього не відбувається, тахікардія найчастіше виходить з AV-вузла — пучка Гіса або дистальних відділів пучка Гіса.

Диференціальна діагностика тахікардії з вузькими комплексами *QRS*

Пацієнтам необхідно виконати ЕКГ у 12 стандартних відведеннях в стані спокою. Виявлення синдрому передзбудження шлуночків (дельта-хвилі) на ЕКГ у пацієнтів з анамнезом пароксизмів ритмічного серцебиття досить для постановки діагнозу WPW-синдрому, і немає необхідності реєстрації спонтанних епізодів тахікардії для призначення терапії (схема 5.1).

Клінічний анамнез ритмічного і неритмічного серцебиття у пацієнтів із встановленим синдромом передзбудження шлуночків вказує на епізоди фібриляції передсердь, що вимагає проведення ЕФД, оскільки у цих пацієнтів відзначають високий ризик раптової смерті. В інших випадках діагноз встановлюють на підставі ретельного аналізу ЕКГ (у 12 відведеннях), знятої під час тахікардії. Тому *пацієнтам з тривалою аритмією в анамнезі доцільно мати принаймні одну ЕКГ в 12 відведеннях, зняту під час пароксизму аритмії.* Автоматичні системи аналізів ЕКГ ненадійні, що утруднює встановлення точного аритмічного діагнозу.

При вузьких комплексах *QRS* (<120 мс) тахікардія майже завжди є надшлуночковою (схема 5.2). Якщо відсутні зубці *P* або є явні ознаки передсердної активності, а інтервали *R–R* однакові, то найімовірніше це AV-вузлова реципрокна тахікардія. Зубець *P′* при AV-вузловій реципрокній тахікардії може частково ховатися всередині комплексу *QRS* або деформувати комплекс *QRS*, імітуючи псевдозубець *R* у відведенні V_1 і/або псевдозубець *S* у нижніх відведеннях. Якщо зубець *P′* виявляється на сегменті *ST* і відстоїть від комплексу *QRS* >70 мс, то швидше за все, це AV-реципрокна тахікардія. Якщо при тахікардії інтервал *R–P* довший, ніж інтервал *P–R*, то найбільш імовірний діагноз — «атипова AV-вузлова реципрокна тахікардія» (постійна форма вузлової реципрокної тахікардії або AV-реципрокна тахікардія через додатковий шлях з повільним проведенням) або «передсердна тахікардія».

У диференціальній діагностиці можуть допомогти реакції тахікардії з вузькими комплексами *QRS* на аденозинфосфат або масаж каротидного синуса. При введенні аденозинфосфату та маса-

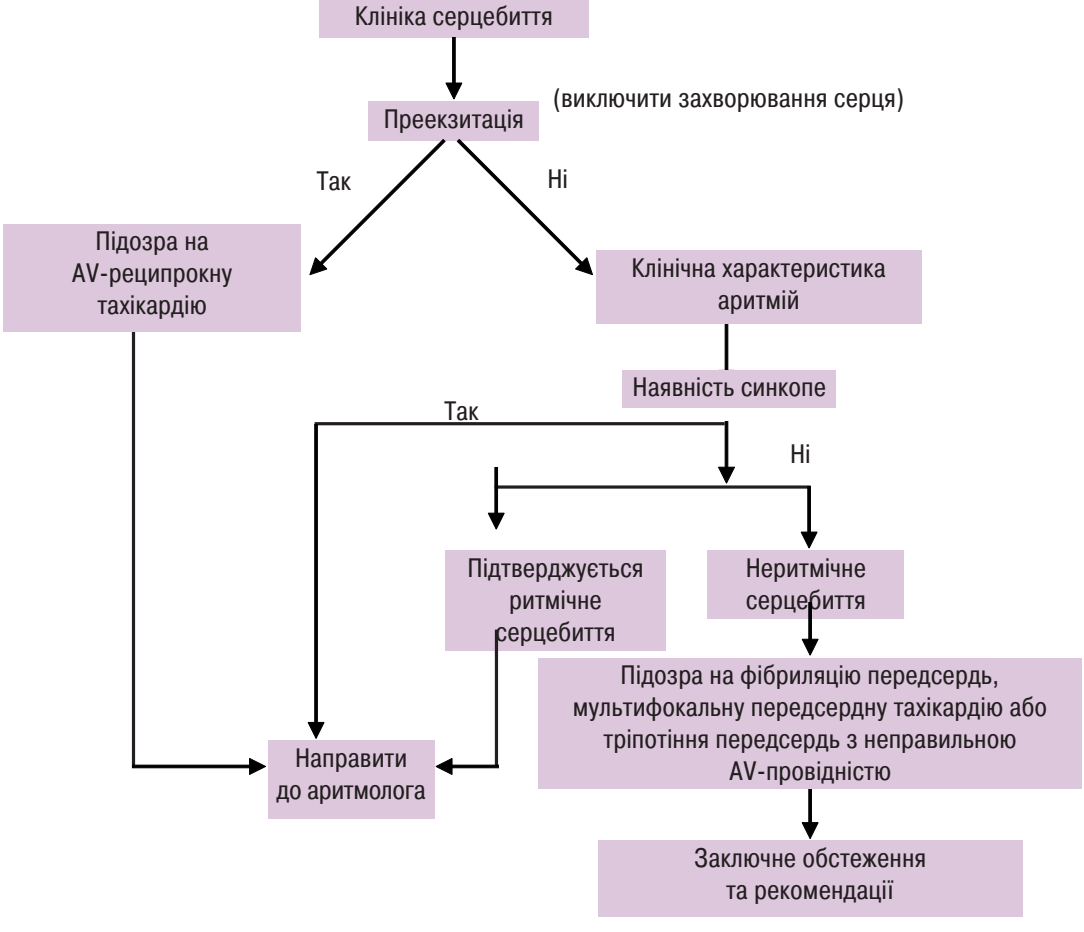


Схема. 5.1. *Первинна оцінка хворих з підозрою на AV-реципрокну тахікардію*

жі каротидного синуса бажано проводити запис ЕКГ у 12 відведеннях. Якщо зубці *P′* не видно, то може бути корисним використання стравохідних електродів.

Фокусна вузлова тахікардія у пацієнтів може імітувати зразок AV-вузлової реципрокної тахікардії і може демонструвати AV-дисоціацію та/або при цьому відзначається регулярний ритм.

Невідкладна терапія при тахікардії з вузькими комплексами *QRS*

Для купірування тахікардії з вузькими комплексами *QRS* слід почати з вагусних прийомів (проба Вальсальви, масаж каротидного синуса, занурення обличчя в холодну воду і т.д.), що впливають на AV-провідність. При відсутності позитивного ефекту пацієнтам зі стабільною гемодинамікою слід почати внутрішньовенне введення протиаритмічних лікарських засобів. Препаратами вибору є аденозинфосфат або антагоністи кальцієвих каналів негідропіридинового ряду. Перевага аденозинфосфату порівняно з блокаторами кальцієвих каналів або блокаторами β-адренорецепторів при внутрішньовенному введенні — у швидкому початку дії та короткому періоді напіввиведення. Тому найчастіше перевага віддається внутрішньовенному введенню аденозинфосфату, крім пацієнтів з тяжкою формою БА. Хворим, що одержують теофілін, для досягнення ефекту може знадобитися застосування аденозинфосфату в більш високих дозах, а дипіридамол потенціює дію аденозинфосфату. Крім того, може зростати ступінь AV-блокади в тих випадках, коли аденозинфосфат призначають пацієнтам, що приймають карбамазепін. Надається перевага застосуванню препаратів тривалої дії (блокатори кальцієвих каналів або блокатори β-адренорецепторів) у пацієнтів з частими перед-

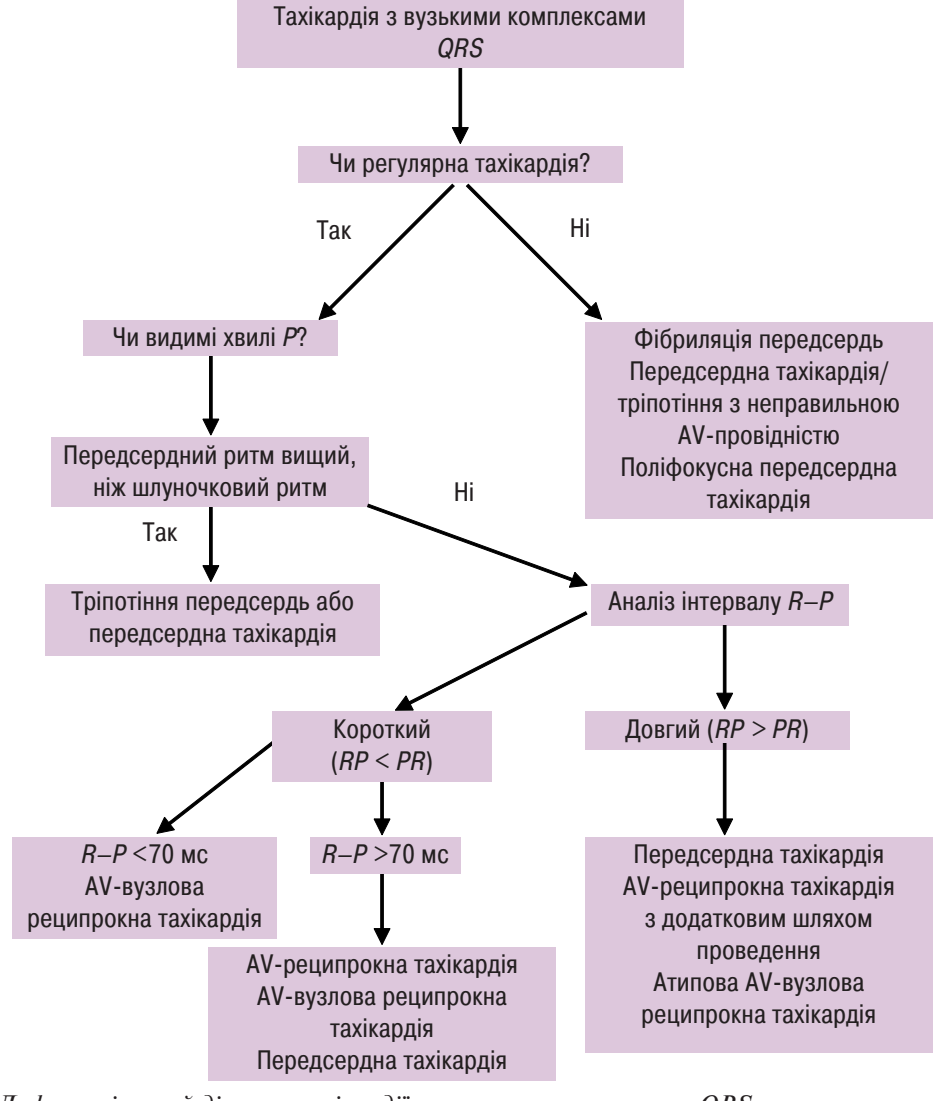


Схема 5.2. *Диференціальний діагноз тахікардії з вузькими комплексами QRS*

сердними або шлуночковими екстрасистолами, які є пусковим механізмом непароксизмальних шлуночкових тахікардій. Аденозинфосфат або електроімпульсна терапія (кардіоверсія) є методом вибору у осіб з гемодинамічно значимою непароксизмальною шлуночковою тахікардією. Аденозинфосфат може спровокувати фібриляцію передсердь у 1–15% випадків, що зазвичай носить тимчасовий характер, але може бути загрозливою для життя у пацієнтів із синдромом передзбудження шлуночків. Необхідно дотримуватись крайньої обережності при одночасному внутрішньовенному призначенні блокаторів кальцієвих каналів і блокаторів β-адренорецепторів, оскільки існує небезпека появи гіпотензії та/або брадикардії. Під час виконання вагусних прийомів або введення препаратів доцільна реєстрація ЕКГ, оскільки реакція на них може допомогти в діагностиці, навіть якщо аритмія не припинилася. Купірування тахікардії із зубцем *P′*, розміщеним після комплексу *QRS*, припускає діагноз AV-реципрокної тахікардії або AV-вузлової реципрокної тахікардії. Передсердна тахікардія часто нечутлива до аденозинфосфату. Трансформація в тахікардію з AV-блокадою фактично вказує на передсердну тахікардію або тріпотіння передсердь (залежно від інтервалу *P–P* або *F–F*), виключає AV-реципрокну тахікардію і робить AV-вузлову реципрокну тахікардію малоймовірною (табл. 5.1).

Синоатріальна тахікардія виникає за механізмом re-entry з циркуляцією хвилі збудження в синоатріальній зоні (синусний вузол, міокард правого передсердя). Являє собою напади підвищення частоти ритму з ЧСС 100–200 уд./хв, характеризується раптовим початком і раптовим припиненням.

Критеріями синоатріальної тахікардії є:

1) правильний ритм з ЧСС 100–200 уд./хв;

2) зубець *P* на ЕКГ практично не відрізняється від синусового *P*.

Передсердна тахікардія — це порушення ритму, що виникає за механізмом ектопічного автоматизму.

ЕКГ-критерії:

1) правильний ритм з частотою скорочення передсердь 150–250 уд./хв;

Таблиця 5.1

Рекомендації щодо невідкладної допомоги при гемодинамічно стабільній суправентрикулярній тахікардії

ЕКГ-ознаки	Рекомендації	Ефективність
Вузький комплекс *QRS*	Вагусні проби	Високоефективно
	Аденозинфосфат	Високоефективно
	Верапаміл, дилтіазем	Високоефективно
	Блокатори β-адренорецепторів	Низькоефективно
	Аміодарон	Низькоефективно
	Дигоксин	Низькоефективно
Тахікардії з широкими комплексами *QRS* • суправентрикулярна тахікардія + блокада гілки пучка Гіса • преекзитація + суправентрикулярна тахікардія/фібриляція передсердь • тахікардії з широким комплексом *QRS* невизначеного походження	Вагусні проби	Високоефективно
	Аденозинфосфат	Високоефективно
	Верапаміл, дилтіазем	Високоефективно
	Блокатори β-адренорецепторів	Низькоефективно
	Аміодарон	Низькоефективно
	Дигоксин	Високоефективно
	Електрична кардіоверсія	Високоефективно
	Прокаїнамід	Високоефективно
	Флекаїнід	Високоефективно
	Ібутилід	Високоефективно
	Прокаїнамід	Високоефективно
	Соталол	Високоефективно
	Аміодарон	Високоефективно
	Електрична кардіоверсія	Високоефективно
	Лідокаїн	Низькоефективно
	Аденозинфосфат	Низькоефективно
	Блокатори β-адренорецепторів	Не показані
	Верапаміл	Не показаний
Тахікардії з широким комплексом *QRS* невизначеного походження у пацієнтів із порушеною функцією ЛШ	Аміодарон	Високоефективно
	Електрична кардіоверсія	Високоефективно
	Лідокаїн	Високоефективно

2) зубці *P* за конфігурацією відрізняються від синусових;

3) початок тахікардії характеризується в ряді випадків поступовим підвищенням частоти ритму.

Найбільше клінічне значення мають **AV-вузлові реципрокні тахікардії.** Електрофізіологічною основою **пароксизмальної AV-вузлової тахікардії** є наявність усередині вузла двох шляхів проведення, що мають різні функціональні властивості. Один із цих шляхів (швидкий) проводить імпульси від передсердь до шлуночків з більшою швидкістю і має більшу тривалість ефективного рефрактерного періоду. Інший шлях (повільний) проводить імпульс з нижчою швидкістю і має меншу тривалість ефективного рефрактерного періоду. Ці два шляхи замикають кільце циркуляції хвилі збудження. При нормальному синусовому ритмі імпульс зазвичай проводиться через швидкий шлях, тому функціонування повільного шляху AV-вузла на ЕКГ не проявляється. При виникненні пароксизмальної AV-вузлової тахікардії імпульс проводиться повільним шляхом до шлуночків і повертається до передсердь по швидкому шляху. У зв'язку з тим, що збудження шлуночків і передсердь під час пароксизму тахікардії настає майже одночасно, на ЕКГ рідко вдається зареєструвати зубці *P*. Вони, як правило, зливаються зі шлуночковими комплексами. Якщо зубці *P* все-таки вдається визначити, то вони негативні в II, III і aVF-відведеннях, що вказує на ретроградне збудження передсердь.

Пароксизмальна AV-реципрокна тахікардія за участю додаткових шляхів проведення виникає на фоні синдромів преекзитації і розглядається в аритмології як класична природна модель тахікардії, що має перебіг за електрофізіологічним механізмом re-entry. **Синдром преекзитації** полягає в тому, що під час одного серцевого циклу шлуночки збуджуються як імпульсом, проведеним з передсердь по додатковому (аномальному) шляху, так і по нормально функціонуючій провідній системі, причому при проведенні імпульсу по додатковому шляху проведення частина міокарда або весь шлуночок збуджується раніше, тобто передчасно. ЕКГ-прояви синдрому преекзитації на фоні синусового ритму широко варіюють, що залежить від ступеня преекзитації і сталості проведення по додатковому шляху проведення. Можливі наступні варіанти:

• на ЕКГ постійно є ознаки преекзитації (маніфестний синдром преекзитації);

• на ЕКГ ознаки преекзитації мають минущий характер (інтермітуючий або минущий синдром преекзитації);

• ЕКГ у звичайних умовах нормальна, ознаки преекзитації з'являються тільки в період пароксизму або при провокаційних пробах — навантаженні, вагусних або медикаментозних пробах, ЕФД (прихований синдром преекзитації).

ЕКГ-реєстрація пароксизму тахікардії є однією з найважливіших умов верифікації синдрому преекзитації та правильного вибору лікування. У той же час кардіологам нерідко доводиться зустрічатися з клінічними випадками захворювання, коли ЕКГ-реєстрація пароксизму тахікардії утруднена з тих або інших причин. У такій ситуації об'єктивну інформацію можна одержати з використанням ЕФД як неінвазивного (черезстравохідна електрокардіостимуляція), так і інвазивного (ендокавітарне ЕФД).

Особливо часто виявляють варіант AV-реципрокної тахікардії, при якій хвиля збудження поширюється антероградно через AV-вузол у систему Гіса — Пуркіньє, ретроградно — через додаткові шляхи проведення до передсердя. Цю тахікардію називають ортодромною. Значно рідше відзначають варіант AV-реципрокної тахікардії, при якому хвиля збудження робить круговий рух по тій самій петлі: антероградно через додатковий шлях проведення, ретроградно через систему Гіса — Пуркіньє і AV-вузол до передсердя. Цю тахікардію називають антидромною.

Пароксизм **ортодромної суправентрикулярної тахікардії** характеризується частими (140–250 уд./хв), позбавленими ознак преекзитації, нормальними (вузькими) комплексами *QRS*. У ряді випадків після комплексу *QRS* спостерігаються інвертовані зубці *P*, що вказує на ретроградну активацію передсердь.

Антидромна суправентрикулярна тахікардія проявляється на ЕКГ частим регулярним ритмом (150–200 уд./хв), шлуночковими комплексами за типом максимально вираженої преекзитації (QRS >0,1 с), після яких іноді виявляються інвертовані зубці *P*.

Уточнення діагнозу «пароксизмальна AV-вузлова тахікардія», як правило, вимагає застосування методу клінічного ЕФД. Пароксизмальна надшлуночкова тахікардія при прихованому WPW-синдромі має певну подібність з AV-вузловою тахікардією, але відрізняється структурою ланцюга re-entry. Тому диференціальна діагностика між ними будується на ознаках, що виявляють участь різних структур у ланцюзі re-entry. Найбільш корисна інформація при диференціації AV-вузлової тахікардії і реципрокної тахікардії за участю додаткових шляхів проведення може бути отримана на черезстравохідній електрограмі при пароксиз-

мі тахікардії. Величина інтервалу *V–A* за даними стравохідного відведення <100 мс у 90% випадків вказує на AV-вузлову тахікардію. При цьому зубець *P* на зовнішній ЕКГ не видно, оскільки він накладається на комплекс *QRS* або початок сегмента *ST*.

СИНУСОВІ ТАХІКАРДІЇ

Синусова тахікардія, як правило, виникає у відповідь на відповідний фізіологічний (наприклад фізичне навантаження) або патологічний (наприклад гіпертиреоз) стимул. Порушення механізмів контролю синусового ритму може призвести до синусової тахікардії. Синусова тахікардія може також виникати при переході тіла з горизонтального положення у вертикальне (синдром постуральної ортостатичної тахікардії). Петлі re-entry можуть перебувати всередині або поруч з синусним вузлом, що призводить до так званої реципрокної синусової тахікардії, яку іноді називають синоатріальне re-entry.

У нормі синусний вузол генерує приблизно від 60 до 90 імпульсів за хвилину і відповідає на автономні впливи. Синусний вузол — складна структура, на яку мають вплив багато факторів, включаючи гіпоксію, ацидоз, температуру та гормони (наприклад трийодтиронін, серотонін).

Синусова тахікардія визначається як підвищення частоти синусового ритму >100 уд./хв у відповідь на відповідний ступінь фізичного, емоційного, патологічного або фармакологічного стресу. До патологічних причин синусової тахікардії належить гіпертермія, гіповолемія або анемія, які можуть бути результатом інфекції, злоякісних процесів, ішемії міокарда, застійної СН, емболії легень, шоку і тиреотоксикозу. До провокуючих факторів синусової тахікардії належать стимулятори: кофеїн, алкоголь, нікотин; лікарські засоби (сальбутамол, амінофілін, атропін, катехоламіни та ін.), а також певні наркотичні препарати (амфетаміни, кокаїн, екстазі та ін.). Протиракові препарати, особливо антрациклінового ряду, такі як доксорубіцин і даунорубіцин, можуть також викликати синусову тахікардію як результат гострого або відстроченого кардіотоксичного ефекту, індукованого катехоламінами і гістаміном. Синусова тахікардія може сигналізувати про серйозні патологічні стани і часто вимагає ретельної оцінки. Передсердну і синусову тахікардію досить важко диференціювати.

Синусова тахікардія виникає в результаті нейрогуморальних впливів на пейсмейкерні клітини та морфологічних змін у самому синусному вузлі.

У нормі при синусовому ритмі зубець *P* на ЕКГ у 12 відведеннях позитивний у відведеннях I, II і aVF і негативний у aVR. Його вісь у фронтальній площині лежить між кутом 0° і +90°; у горизонтальній площині вісь спрямована вперед і дещо вліво, і тому зубець *P* може бути негативним у відведеннях V_1 і V_2, але позитивним — у відведеннях V_3–V_6. При зростанні амплітуди зубець *P* може стати загостреним. Синусова тахікардія — непароксизмальна, що відрізняє її від інших re-entry.

Патологічна (аномальна) синусова тахікардія

Патологічна синусова тахікардія — це персистувальне підвищення ЧСС у стані спокою, що не відповідає рівню фізичного, емоційного, патологічного або фармакологічного стресу.

Патологічна основа аномальної синусової тахікардії ймовірно включає багато факторів, проте передбачається два основних механізми:

1. Підвищений автоматизм синусного вузла;
2. Порушення автономної регуляції синусного вузла з підвищенням симпатичного та зниженням парасимпатичного тонусу.

Більша частина хворих з аномальною синусовою тахікардією — жінки. Середній вік хворих — 38±12 років. Хоча найбільш частою скаргою є прискорене серцебиття, можуть бути й такі симптоми, як біль у грудній клітці, затруднення дихання, запаморочення; описуються також переднепритомні стани. Ступінь непрацездатності може значно варіювати — від повної відсутності симптомів під час медичного обстеження до випадків, коли пацієнти повністю непрацездатні. Клінічні та інструментальні методи обстеження, проведені в загальному порядку, дозволяють усунути вторинну причину — тахікардію, проте рідко допомагають встановити діагноз.

Синусову тахікардію діагностують на підставі критеріїв, одержаних за допомогою інвазивних і неінвазивних досліджень:

1. Персистируюча синусова тахікардія (ЧСС >100 уд./хв) протягом дня з надмірним підвищенням частоти пульсу у відповідь на фізичну активність і нормалізацією ЧСС у нічний час, підтверджений результатами 24-годинного холтерівського моніторування.
2. Тахікардія і симптоми носять непароксизмальний характер.
3. Морфологія зубця *P* на ЕКГ і ендокардіальних ЕКГ при тахікардії ідентична такій при синусовому ритмі.
4. Виключення вторинних причин (наприклад гіпертиреоз, феохромоцитома, фізична нетренованість).

Лікування при аномальній синусовій тахікардії в основному симптоматичне. Немає даних про розвиток аритмогенної кардіоміопатії, що викликана такою тахікардією у пацієнтів, яким не проводилося лікування. Найімовірніше ризик розвитку аритмогенної кардіоміопатії невисокий.

Хоча рандомізовані, плацебо-контрольовані клінічні дослідження не проводили, блокатори β-адренорецепторів можуть бути ефективні і повинні призначатися як терапія першої лінії більшості пацієнтам з цією тахікардією (табл. 5.2). Є дані, на підставі яких можно вважати, що блокатори кальцієвих каналів, такі як верапаміл і дилтіазем, також ефективні.

Таблиця 5.2

Рекомендації щодо лікування синусової тахікардії

Методи терапії	Рекомендації	Ефективність
Медикаментозний (неінвазивний)	Блокатори β-адренорецепторів Верапаміл, дилтіазем	Високоефективно Ефективно
Інвазивний	Катетерна абляція — модифікація/усунення синусного вузла	Низькоефективно

Модифікація синусного вузла методом катетерної абляції потенційно може бути використана при лікуванні більшості рефрактерних випадків аномальної синусової тахікардії. Можливими ускладненнями процедури катетерної абляції є перикардит, ушкодження діафрагмального нерва, синдром верхньої порожнистої вени, деструкція синусного вузла з необхідністю імплантації системи постійної електрокардіостимуляції. У ряді випадків повідомлялося про успішну радіочастотну модифікацію синусного вузла. Перед тим як виконати радіочастотну абляцію, необхідно виключити діагноз «синдром постуральної ортостатичної тахікардії». За даними ретроспективного аналізу 29 випадків модифікації синусного вузла з приводу аномальної синусової тахікардії позитивний ефект був досягнутий у 22 (76%) випадках. Віддалена ефективність склала 66%.

Синусно-передсердна вузлова re-entry тахікардія

В основі синусової re-entry тахікардії лежить виникнення петлі re-entry всередині синусного вузла з індукцією пароксизмальних, часто нестійких залпів тахікардії із зубцями *P*, які схожі, якщо не ідентичні, з аналогічними при синусовому ритмі. Вона зазвичай запускається і переривається передсердною екстрасистолою.

Гетерогенність провідності всередині синусового вузла сприяє виникненню re-entry, проте дотепер невідомо, чи виникає петля re-entry ізольовано всередині самого синусного вузла, чи залучена перинодальна передсердна тканина, а також чи може існувати re-entry навколо ділянки crista terminalis. Проте той факт, що ця форма аритмії, як і AV-вузлова реципрокна тахікардія, відповідає на вагусні прийоми та аденозинфосфат, дає можливість припустити, що тканина синусного вузла залучена в коло re-entry.

Поширеність синусової re-entry тахікардії серед пацієнтів, яким проводили ЕФД у зв'язку із суправентрикулярною тахікардією, коливається в межах 1,8–16,9% і до 27% у пацієнтів з вогнищевою передсердною тахікардією. Відзначається висока частота випадків органічних захворювань серця у пацієнтів із синусовою re-entry тахікардією. Пацієнти пред'являють скарги на серцебиття, легке запаморочення і передпритомний стан. Непритомності виникають вкрай рідко, частота тахікардії зазвичай не більше 180 уд./хв. Важливе значення в діагностиці має пароксизмальний характер тахікардії.

Діагноз синусової re-entry тахікардії встановлюється на підставі критеріїв, одтриманих за допомогою інвазивних і неінвазивних досліджень. Наступні клінічні характеристики дозволяють запідозрити діагноз цієї форми аритмії:

1. Тахікардія і пов'язані з нею симптоми — пароксизмальні.
2. Морфологія зубця *P′* ідентична такій при синусовому ритмі, при цьому його вектор має напрямок зверху вниз і справа наліво.
3. Ендокардіальна передсердна активація має вигляд зверху вниз і справа наліво, а послідовність активації подібна такій при синусовому ритмі.
4. Індукція та/або купірування аритмії викликається передчасними передсердними стимулами.
5. Купіруванння відбувається при виконанні вагусних прийомів або введенні аденозинфосфату.
6. Індукція аритмії не залежить від часу синоатріального проведення або часу проведення через AV-вузол.

Контрольованих досліджень з медикаментозної профілактики синусової re-entry тахікардії не проводилося. Клінічні симптоми, що дозволяють запідозрити синусову re-entry тахікардію, можуть відповідати на вагусні прийоми, аденозинфосфат, аміодарон, блокатори β-адренорецепторів, блокатори кальцієвих ка-

налів і навіть на дигоксин. У пацієнтів, які переносять тахіаритмію і що добре контролюється вагусними прийомами та/або іншою терапією, проведення ЕФД не показане. ЕФД показане особам з частими нападами тахікардії або такими, що погано переносяться, які не піддаються медикаментозній терапії, а також пацієнтам, у яких точна природа тахікардії невідома, а ЕФД може допомогти у виборі відповідної лікарської терапії. Радіочастотна катетерна абляція персистувальної синусової re-entry тахікардії, виявленої під час ЕФД, зазвичай ефективна.

AV-вузлова реципрокна тахікардія

AV-реципрокна тахікардія — найчастіша форма непароксизмальних шлуночкових тахікардій. Частіше виявляють у жінок; супроводжується серцебиттям, запамороченням, пульсацією в області шиї і звичайно не пов'язана зі структурним захворюванням серця. Пульс при тахікардії, як правило, в межах 140–250 уд./хв.

Спочатку вважали, що коло re-entry обмежується компактною частиною AV-вузла, але пізніше з'явилися дані про те, що перинодальна передсердна тканина є складовою петлі re-entry. Проте встановлено, що AV-вузлова реципрокна тахікардія може існувати і без участі передсердної тканини. Для виникнення AV-вузлової реципрокної тахікардії необхідно два функціонально та анатомічно різних канали. У більшості випадків швидкий шлях (fast pathway) розміщується поруч з верхівкою трикутника Коха. Повільний шлях розміщений ззаду і нижче компактної частини AV-вузла і проходить вздовж септального края фіброзного кільця тристулкового клапана на рівні або дещо вище коронарного синуса.

Під час типової AV-вузлової реципрокної тахікардії повільний шлях (slow pathway) виступає у якості антероградної ділянки петлі, в той час як швидкий (fast) канал — це ретроградне коліно (тобто slow-fast re-entry AV-вузла). Імпульс повільним каналом проводиться через пучок Гіса до шлуночків, а по швидкому каналу проведення йде назад до передсердь, у результаті чого з'являється зубець *P* тривалістю 40 мс, що накладається на комплекс *QRS* або виникає відразу після нього (<70 мс), що часто призводить до появи псевдо-r′ у відведенні V_1. Рідко (5–10%) петля тахікардії має зворотний напрямок, тобто проведення здійснюється антероградно по швидкому каналу і ретроградно по повільному каналу (fast-slore-entry AV-вузла або атипова AV-вузлова реципрокна тахікардія), що приводить до появи довгого інтервалу *R–P*. Зубець *P*, негативний у відведеннях III і aVF, реєструється перед комплексом *QRS*. Бувають випадки, коли обидві ділянки кола тахікардії складаються із шляху з повільним проведенням (slow-slow re-entry AV-вузла), зубець *P′* реєструється після *QRS* (тобто інтервал $R–P \geqslant 70$ мс). Для лікування пацієнтів з частими і стійкими нападами AV-вузлової реципрокної тахікардії, які віддають перевагу постійній пероральній терапії і відмовляються від катетерної абляції, може використовуватися ряд протиаритмічних препаратів. Стандартна терапія включає блокатори кальцієвих каналів, блокатори β-адренорецепторів і дигоксин. При лікуванні пацієнтів без структурної патології міокарда, з резистентністю до препаратів, що сповільнюють AV-провідність, перевагу надають антиаритмічним препаратам класу IC — флекаїніду і пропафенону. В більшості випадків препарати класу III, такі як соталол або аміодарон, не застосовують; препарати класу lA — хінідин, прокаїнамід і дизопірамід використовують обмежено, оскільки вони вимагають тривалого застосування, мають помірну ефективність і володіють проаритмогенною дією.

Значно обмежує оцінку ефективності протиаритмічних препаратів при лікуванні AV-вузлової реципрокної тахікардії відсутність великих багатоцентрових, рандомізованих, плацебо-контрольованих досліджень.

Профілактична фармакологічна терапія

Блокатори кальцієвих каналів, блокатори β-адренорецепторів і дигоксин. Коментарі щодо ефективності тривалого перорального прийому блокаторів кальцієвих каналів, блокаторів β-адренорецепторів і дигоксину при лікуванні AV-вузлової реципрокної тахікардії обмежені невеликою кількістю рандомізованих досліджень цієї групи пацієнтів. Результати рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження невеликої групи з 11 пацієнтів свідчать, що пероральний прийом верапамілу зменшує кількість і тривалість нападів (як за повідомленнями пацієнтів, так і згідно з даними ЕФД). Ці дані були отримані при застосуванні верапамілу в дозі 360–480 мг/добу. Тенденція до більш вираженого позитивного ефекту відзначалася при застосуванні препарату в більш високих дозах.

Дигоксин (0,375 мг/добу), верапаміл (480 мг/добу) і пропранолол (240 мг/добу), що призначалися перорально 11 пацієнтам (за даними рандомізованого дослідження), мали однакову ефективність. При цьому не одержано розходжень за частотою виникнення або тривалістю непароксизмальних шлуночкових тахікардій при застосуванні цих препаратів.

Препарати I класу

Дані, що свідчать про ефективність прокаїнаміду, хінідину і дизопіраміду, взяті зі старих літературних джерел і обмежені невеликою кількістю досліджень. На сьогодні ці препарати рідко застосовують при лікуванні пацієнтів з AV-вузловою реципрокною тахікардією. Віддалений ефект перорального застосування флекаїніду при AV-вузловій реципрокній тахікардії спочатку був показаний у відкритому дослідженні. Флекаїнід у дозах 200–300 мг/добу повністю пригнічує пароксизми тахікардії у 65% пацієнтів. Декілька рандомізованих подвійних сліпих досліджень підтвердили ефективність флекаїніду у запобіганні пароксизмів. Порівняно з плацебо кількість нападів зменшилася, при цьому збільшився середній час до виникнення першого пароксизму і міжнападовий інтервал. Відкриті тривалі дослідження свідчать про хорошу переносимість та безпеку препарату. Серед пацієнтів без структурних захворювань серця 7,6% припинили застосування препарату у зв'язку з відсутністю скарг, а 5% — у зв'язку з побічними діями флекаїніду (як правило, з боку ЦНС). Препарати класу IC (флекаїнід і пропафенон) протипоказані пацієнтам зі структурними захворюваннями серця. Крім того, препарати класу IC часто призначають поєднано з блокаторами β-адренорецепторів, з метою підвищення ефективності і зниження ризику AV-провідності 1:1 у випадку виникнення тріпотіння передсердь.

Флекаїнід ефективніший при постійній терапії, ніж верапаміл. Незважаючи на те що обидва препарати (середні дози 200 і 240 мг/добу відповідно) показали однакове зниження частоти нападів, у 30% пацієнтів, що одержували флекаїнід, повністю була відсутня клінічна симптоматика, тоді як при застосуванні верапамілу — тільки у 13%. Частка пацієнтів, що припинили застосування препаратів через побічні реакції, була майже однаковою — 19 і 24% відповідно.

Пропафенон також ефективний при профілактиці AV-вузлової реципрокної тахікардії. У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні аналізували тимчасові періоди, при яких лікування ставало неефективним. Відносний ризик неефективності лікування для плацебо порівняно з пропафеноном становив 6,8. В іншому дослідженні показано, що пропафенон (300 мг 3 рази/добу) знижує частоту виникнення пароксизмів на $^1/_5$ порівняно з плацебо.

Препарати III класу

Існують тільки вірогідні дані щодо застосування препаратів III класу (аміодарон, соталол, дофетилід). Хоча багато з них були ефективними при застосуванні для профілактики пароксизмів, проте рутинного застосування цих препаратів слід уникати в зв'язку з проаритмогенною дію (torsades de pointes — веретеноподібна шлуночкова тахікардія). Результати плацебо-контрольованого дослідження свідчать про те, що соталол порівняно з плацебо збільшує міжнападний період AV-вузлової реципрокної тахікардії. За даними наступного багатоцентрового дослідження, у пацієнтів з непароксизмальними шлуночковими тахікардіями, що одержували дофетилід (500 мкг 2 рази на добу), в 50% випадків повністю зникали симптоми при 6-місячному динамічному спостереженні, в той час як у контрольній групі усунення симптомів склало 6% ($p<0,001$). Проаритмічних ефектів не спостерігали. У цьому ж дослідженні встановлено, що дофетилід має таку саму ефективність, як і пропафенон (150 мг 3 рази на добу). Є обмежені дані щодо ефектів аміодарону при AV-вузловій реципрокній тахікардії. За даними одного відкритого дослідження, проведеного в ході ендокавітарного ЕФД, внутрішньовенне введення аміодарону (5 мг/кг маси тіла протягом >5 хв) купірувало тахікардію у 7 з 9 пацієнтів. Пероральне застосування аміодарону (в підтримувальній дозі 200–400 мг/добу) протягом 66±24 дні попереджувало пароксизми у всіх пацієнтів; при цьому його основною дією було сповільнення провідності по швидкому шляху в ретроградному напрямку. Слід зазначити, що застосування аміодарону безпечно у пацієнтів з структурною патологією серця, особливо при зниженні ФВ ЛШ.

Вогнищева (фокусна) AV-вузлова тахікардія

Патологічний прискорений ритм із AV-вузла позначався різними термінами, кожний з яких має свої недоліки. Наприклад, деякі називають це порушення ритму вузловою ектопічною тахікардією. Неточність цього терміна в тому, що всі вогнища автоматизму поза синусним вузлом фактично є ектопічними. Термін «автоматична вузлова тахікардія» припускає, що основним механізмом є порушення автоматизму; проте ця тахікардія може виникати і за іншими механізмами.

Відмінна риса вогнищевих вузлових тахікардій — їх походження з AV-вузла або пучка Гіса. Це місцезнаходження початку аритмії призводить до виникнення різних ЕКГ-ознак, оскільки для існування аритмії не потрібно участі ні передсердь, ні шлуночків. До ЕКГ-ознак вогнищевої вузлової тахікардії належать ЧСС 110–250 уд./хв, вузькі комплекси *QRS* або морфологія типової блокади ніжок пучка Гіса. Часто відзначається

AV-дисоціація, хоча транзиторно може спостерігатися ретроградне проведення у співвідношенні 1:1. Іноді вузловий ритм буває зовсім неправильний, нагадуючи фібриляцію передсердь. Нарешті, ізольовані приховані вузлові екстрасистоли, які не проводяться на шлуночки, можуть викликати епізоди AV-блокади, призводячи до інтермітуючої рефрактерності AV-вузла.

При ЕФД кожному шлуночковому потенціалу передує потенціал пучка Гіса. Вважається, що електрофізіологічним механізмом такої аритмії є або порушення автоматизму, або тригерна активність, зумовлені β-адренергічною стимуляцією і блокадою кальцієвих каналів.

Вогнищева вузлова тахікардія, відома також як автоматична або пароксизмальна вузлова тахікардія, — дуже рідкісна форма аритмії. Вона рідко розвивається у дітей і ще рідше — у дорослих. Поняття «вогнищева вузлова тахікардія» включає кілька окремих клінічних синдромів. Найпоширеніші серед них — «вроджена вузлова ектопічна тахікардія» і «післяопераційна вузлова ектопічна тахікардія», які розвиваються винятково у дітей і тому не будуть розглядатися в даному посібнику.

Вогнищева вузлова тахікардія, як правило, розвивається в ранньому юнацькому віці. Вважається, що ця форма аритмії — прояв патології, що дебютує в дитячому віці і звичайно називається вродженою вузловою ектопічною тахікардією. Характер цієї аритмії у дорослих більш доброякісний, ніж у дітей. Ця форма аритмії, як правило, провокується фізичним навантаженням або емоційним стресом і може розвиватися в осіб без патології серця і у хворих з вродженими вадами, такими як дефект міжпередсердної або міжшлуночкової перегородки. У випадку, якщо не проводити лікування, може розвинутися СН, особливо якщо тахікардія носить постійний характер.

Є відносно мало інформації щодо реакції вогнищевої вузлової тахікардії на медикаментозну терапію (табл. 5.3). Деякі пацієнти чутливі до блокаторів β-адренорецепторів. Тахікардія може бути сповільнена або купірована внутрішньовенним введенням флекаїніду; деякий позитивний ефект досягається при тривалому прийомі препарату внутрішньо. Медикаментозна терапія не завжди ефективна, для лікування тахікардії показана процедура радіочастотної абляції. Катетерна абляція призводить до деструкції вогнищ, що прилягають до AV-вузла, але пов'язана з ризиком розвитку AV-блокади (у 5–10% випадків).

Таблиця 5.3

Рекомендації щодо лікування при синдромах ектопічної і непароксизмальної вузлової тахікардії

Тахікардія	Рекомендації	Ефективність
Ектопічна вузлова тахікардія	Блокатори β-адренорецепторів	Ефективно
	Флекаїнід	Ефективно
	Пропафенон	Ефективно
	Соталол	Ефективно
	Аміодарон	Ефективно
	Катетерна абляція	Ефективно
Непароксизмальна вузлова тахікардія	Усунення інтоксикації препаратами наперстянки	Високоефективно
	Корекція гіпокаліємії	Високоефективно
	Лікування ішемії міокарда	Високоефективно
	Блокатори β-адренорецепторів	Ефективно
	Блокатори кальцієвих каналів	Ефективно

Непароксизмальна вузлова тахікардія

Непароксизмальна вузлова тахікардія — доброякісна форма аритмії, що характеризується тахікардією з вузькими комплексами з ЧСС 70–120 уд./хв. Механізми аритмії — підвищення автоматизму з верхніх відділів AV-вузла або тригерний механізм. Тахікардія має період «розігріву» і «охолодження» і не може бути купірована при електричній стимуляції. Характерною рисою цієї форми тахікардії є те, що вона може бути проявом серйозного патологічного стану, такого як дигіталісна інтоксикація, стан після операції на серці, гіпокаліємія або ішемія міокарда. Часто ця тахікардія розвивається при ХОХЛ з гіпоксією та при міокардиті. На відміну від вогнищевої вузлової тахікардії з частішим ритмом при цій формі зазвичай спостерігається AV-асоціація із співвідношенням 1:1. У деяких випадках, особливо при інтоксикації препаратами наперстянки, може з'являтися антероградна AV-блокада з періодами Самойлова — Венкебаха.

Необхідно проводити диференціальну діагностику з іншими видами тахікардії з вузькими комплексами, включаючи передсердну тахікардію, AV-вузлову реципрокну тахікардію, AV-реципрокну тахікардію. Як правило, дані ЕКГ дозволяють клініцистові припустити вірогідний механізм аритмії. Проте у деяких випадках його вдається визначити тільки за допомогою інвазивного ЕФД.

Основний принцип лікування при непароксизмальній вузловій тахікардії — корекція основної патології. Якщо вузлова тахікардія є проявом інтоксикації препаратами наперстянки, то досить відмінити препарати наперстянки. Проте у випадку виникнення шлуночкової аритмії або AV-блокади високого ступеня показано призначення антидота наперстянки. Досить часті випадки, коли автоматизм AV-вузла перевищує автоматизм синусного вузла, призводячи до втрати AV-синхронізації. До цього явища треба ставитися як до фізіологічного стану, ніякої специфічної терапії при цьому не потрібно. Персистувальна вузлова тахікардія може бути купірована застосуванням блокаторів β-адренорецепторів або блокаторів кальцієвих каналів. Рідко виникнення вузлового ритму є результатом дисфункції синусного вузла. Симпатична стимуляція AV-з'єднання може викликати прискорений вузловий ритм, що перевищує за частотою синусовий ритм. У таких випадках симптоми імітують «пейсмейкерний синдром», у зв'язку з ретроградним проведенням з AV-з'єднання на передсердя, що призводить до скорочення передсердь на фоні закритих AV-клапанів. З'являються хвилі A, і можлива гіпотензія. Ефективним лікуванням при такому стані є електрична стимуляція передсердь.

AV-реципрокна тахікардія (додаткові передсердно-шлуночкові з'єднання)

Додатковими передсердно-шлуночковими з'єднаннями є екстранодальні шляхи, які з'єднують міокард передсердя і міокард шлуночка через AV-борозну. Дельта-хвиля на ЕКГ визначається у 0,15–0,20% загальної популяції. Проведення по додатковому передсердно-шлуночковому з'єднанню може бути переривчастим. Додаткові AV-з'єднання можна класифікувати на підставі їх розміщення щодо фіброзних кілець мітрального або трикуспідального клапана, типу провідності (декрементне — наростаюче сповільнення проведення по додатковому шляху у відповідь на підвищення частоти стимуляції або недекрементне — без істотного зменшення величини проведення), а також залежно від того, чи здатні вони на антероградне, ретроградне проведення або їх поєднання. Зазвичай додаткові передсердно-шлуночкові з'єднання мають швидке недекрементне проведення, таке як у нормальної тканини системи Гіса — Пуркіньє та міокарда передсердь або шлуночків. Приблизно 8% додаткових шляхів мають декрементне антероградне або ретроградне проведення. Термін «постійна форма вузлової реципрокної тахікардії» належить до рідкісного клінічного синдрому, що припускає сповільнене приховане проведення, як правило, по задньосептальному (нижньосептальному) додатковому передсердно-шлуночковому з'єднанню. Цей синдром характеризується постійною надшлуночковою тахікардією, зазвичай з негативними зубцями P^I у відведеннях II, III aVF, подовженим інтервалом $R–P'$ $(R–P' > P–R)$.

Додаткові шляхи, здатні тільки на ретроградне проведення, вважаються «прихованими», а ті додаткові передсердно-шлуночкові з'єднання, які здатні на антероградне проведення, — «маніфестуючими», з виникненням передзбудження шлуночків на ЕКГ у стандартних відведеннях. Ступінь передзбудження визначається співвідношенням проведення на шлуночки через AV-вузол і систему Гіса — Пуркіньє. У деяких пацієнтів антероградне проведення виявляється тільки при передсердній стимуляції з ділянок, близьких до додаткового передсердно-шлуночкового з'єднання, наприклад при лівих латеральних додаткових передсердно-шлуночкових з'єднаннях. «Маніфестуючі» додаткові передсердно-шлуночкові з'єднання зазвичай можуть проводити імпульси в обох напрямках — антероградному і ретроградному. Додаткові шляхи тільки з антероградною провідністю виявляють рідко, а з ретроградною — навпаки, часто.

Діагноз «WPW-синдром» діагностують у пацієнтів при наявності поєднання синдрому передзбудження шлуночків з тахіаритмією. Серед пацієнтів із WPW-синдромом найпоширеніша аритмія — AV-реципрокна тахікардія, що складає 95% реципрокних тахікардій за участю додаткового передсердно-шлуночкового з'єднання.

AV-тахікардія за механізмом re-entry поділяється на ортодромну і антидромну AV-реципрокну тахікардію. Під час ортодромної AV-реципрокної тахікардії імпульси проводяться антероградно по AV-вузлу і спеціалізованій провідній системі з передсердя в шлуночки, а ретроградно — з шлуночків на передсердя по додатковому передсердно-шлуночковому з'єднанню. Під час антидромної AV-реципрокної тахікардії імпульси йдуть у зворотному напрямку з антероградним проведенням з передсердь у шлуночки через додаткове передсердно-шлуночкове з'єднання та ретроградним проведенням через AV-вузол або друге додаткове передсердно-шлуночкове з'єднання. Антидромну AV-реципрокну тахікардію виявляють лише у 5–10% пацієнтів з WPW-синдромом. Тахікардії з передзбудженням шлуночків можуть виникати і у осіб з передсердною тахікардією, тріпотінням передсердь,

фібриляцією передсердь або AV-вузловою реципрокною тахікардією, при цьому додатковий шлях виступає в якості «свідка» (тобто не є критичною частиною кола тахікардії).

Фібриляція передсердь є життєвонебезпечною для пацієнтів із WPW-синдромом. Якщо додатковий шлях має короткий антероградний рефрактерний період, то проведення імпульсів на шлуночки з високою частотою під час фібриляції передсердь може призвести до фібриляції шлуночків. Приблизно у $^1/_3$ пацієнтів з WPW-синдромом відзначають фібриляцію передсердь. Додаткові передсердно-шлуночкові з'єднання відіграють патофізіологічну роль у розвитку фібриляції передсердь у цієї категорії хворих; більшість із них особи молодого віку без структурної патології серця. AV-реципрокна тахікардія з високою частотою ритму може відігравати певну роль в індукції фібриляції передсердь. Хірургічні методи лікування та катетерна абляція додаткових шляхів здатні усунути фібриляцію передсердь так само, як і AV-реципрокну тахікардію.

Частота випадків раптової смерті серед пацієнтів із WPW-синдромом коливається в межах 0,15–0,39% протягом періоду динамічного спостереження від 3 до 10 років. Зупинка серця рідко є першим симптоматичним проявом WPW-синдрому. На противагу майже в половині випадків зупинка серця у пацієнтів із WPW-синдромом є першим проявом AV-реципрокної тахікардії. З метою попередження розвитку фібриляції передсердь у пацієнтів з WPW-синдромом і ризику раптової смерті в результаті фібриляції передсердь має значення проведення катетерної абляції.

У дослідженнях пацієнтів з WPW-синдромом, що перенесли зупинку серця, ретроспективно визначили ряд критеріїв, за допомогою яких можна виявити пацієнтів із підвищеним ризиком раптової смерті. До них належать:

1) укорочений $R–R$ <250 мс при передзбудженні шлуночків під час спонтанної або індукованої фібриляції передсердь;

2) симптоматична тахікардія в анамнезі;

3) множинні додаткові шляхи;

4) аномалія Ебштейна.

Повідомлялося про високу частоту випадків раптової смерті при сімейному WPW-синдромі, хоча сімейні форми WPW-синдрому виявляють дуже рідко. Пропонувався ряд неінвазивних та інвазивних досліджень, що допомагають стратифікувати ризик раптової смерті. Виявлення інтермітуючого синдрому передзбудження шлуночків, що характеризується раптовим зникненням дельта-хвилі і нормалізацією комплексу *QRS*, свідчить про те, що додатковий шлях має відносно довгий рефрактерний період і виникнення фібриляції шлуночків малоймовірно. Зникнення передзбудження після введення антиаритмічного препарату прокаїнаміду також використовували для того, щоб визначити підгрупу низького ризику. Вважається, що неінвазивні методи дослідження поступаються інвазивній електрофізіологічній оцінці ризику раптової смерті. Тому на сьогодні неінвазивні методи не мають великого значення при дослідженні пацієнтів.

Медикаментозна антиаритмічна терапія може використовуватись при лікуванні аритмій за участю додаткового передсердно-шлуночкового з'єднання, проте катетерна абляція стала методом вибору при лікуванні цих аритмій. До антиаритмічних препаратів, що безпосередньо модифікують проведення по AV-вузлу, належать дигоксин, верапаміл, блокатори β-адренорецепторів, аденозинфосфат і дилтіазем. Протиаритмічні препарати, що пригнічують проведення через додатковий шлях, включають препарати I класу, такі як прокаїнамід, дизопірамід, пропафенон і флекаїнід, а також препарати III класу — ібутилід, соталол і аміодарон (табл. 5.4).

Великі рандомізовані дослідження з медикаментозної профілактики у пацієнтів з AV-реципрокною тахікардією не проводили, проте є дані ряду невеликих нерандомізованих досліджень (у кожне з яких ввійшло <50 пацієнтів), що показують безпеку та ефективність медикаментозної терапії з підтримки синусового ритму у пацієнтів з непароксизмальними шлуночковими тахікардіями. У цих дослідженнях в одну з підгруп увійшли пацієнти з AV-реципрокною тахікардією. Отримані дані не дозволяють провести порівняння ефективності цих препаратів між собою. Препарати, що застосовуються для лікування AV-реципрокної тахікардії, включають будь-які лікарські засоби, які або змінюють проведення через AV-вузол (блокатори кальцієвих каналів, блокатори β-адренорецепторів, дигоксин), або проведення по передсердях, шлуночках або додатковому передсердно-шлуночковому з'єднанню (протиаритмічні препарати класів IA, IC або III) (табл. 5.5). Важливо, що в жодному з досліджень не вивчали ефективність постійного перорального застосування блокаторів β-адренорецепторів при лікуванні AV-реципрокної тахікардії та/або WPW-синдрому. Відсутність досліджень, що спеціально вивчають роль блокаторів β-адренорецепторів у профілактиці пароксизмів тахікардії при WPW-синдромі, пов'язана з тим, що для таких пацієнтів методом вибору є кате-

Таблиця 5.4

Рекомендації для тривалої терапії пацієнтів з аритмією при наявності додаткових шляхів проведення

Вид аритмії	Рекомендації	Ефективність
WPW-синдром (преекзитація і симптоматичні аритмії), що добре переносяться	Катетерна абляція Флекаїнід, пропафенон, соталол, аміодарон Блокатори β-адренорецепторів Верапаміл, дилтіазем, дигоксин	Високоефективно Ефективно Низькоефективно Не показано
WPW-синдром (із фібриляцією передсердь і AV-реципрокною тахікардією, що швидко проводиться або погано переноситься) AV-реципрокна тахікардія, що погано переноситься (без преекзитації)	Катетерна абляція Флекаїнід, пропафенон, соталол, аміодарон Блокатори β-адренорецепторів Верапаміл, дилтіазем, дигоксин	Високоефективно Ефективно Низькоефективно Не показано
Поодинокі або нечасті епізоди AV-реципрокної тахікардії (без преекзитації)	Терапію не проводити Вагусні проби Верапаміл, дилтіазем Блокатори β-адренорецепторів Катетерна абляція Соталол, аміодарон Флекаїнід, пропафенон Дигоксин	Високоефективно Високоефективно Високоефективно Ефективно Ефективно Низькоефективно Низькоефективно Не показано
Преекзитація, асимптоматична	Терапію не проводити Катетерна абляція	Високоефективно Ефективно

терна абляція. Незважаючи на відсутність даних клінічних досліджень, можна стверджувати, що постійну пероральну терапію блокаторами β-адренорецепторів можна використовувати при лікуванні хворих з WPW-синдромом, особливо якщо в результаті ЕФД виявлена нездатність додаткового шляху до швидкого проведення в антероградному напрямку.

ЕКТОПІЧНА (ВОГНИЩЕВА) ПЕРЕДСЕРДНА ТАХІКАРДІЯ

Вогнища передсердної тахікардії локалізуються в передсердях і характеризуються ритмічністю поширення імпульсів у відцентровому напрямку. Вогнищева передсердна тахікардія, як правило, виникає з частотою 100–250 уд./хв, рідко — до 300 уд./хв. Ні синусовий, ні AV-вузол не приймають участі в ініціації та підтримці тахікардії.

Нестійка передсердна тахікардія часто реєструється під час холтерівського моніторування ЕКГ і рідко проявляється клінічною симптоматикою. Стійкі вогнища передсердної тахікардії відносно нечасті; вони діагностуються приблизно у 10–15% пацієнтів з непароксизмальною шлуночковою тахікардією під час ендоскопічної ЕФД і радіочастотної абляції. Поширеність вогнищевої передсердної тахікардії невелика; вона визначається у 0,34% пацієнтів без симптомів і у 0,46% пацієнтів із симптомами.

У пацієнтів з вогнищевою передсердною тахікардією зазвичай сприятливий прогноз, крім постійно рецидивуючих форм, які можуть призвести до аритмогенної кардіоміопатії. Вогнищева передсердна тахікардія може виникнути як у пацієнтів з гострим ІМ, так і у пацієнтів з органічним ураженням серця. Передсердна тахікардія, часто в поєднанні з AV-блокадою, може бути викликана передозуванням серцевих глікозидів. Гіпокаліємія зумовлює розвиток аритмії. Вогнищеві передсердні тахікардії можуть носити або пароксизмальний, або постійний характер.

При передсердній тахікардії зубці *P* зазвичай з'являються в другій половині циклу тахікардії. Тому зубці *P* часто приховані всередині хвилі *T* попереднього комплексу *QRS*. Тривалість інтервалу *P–R* залежить від частоти тахікардії. Поява AV-блокади під час тахікардії виключає AV-реципрокну тахікардію і робить малоймовірним діагноз «AV-вузлова реципрокна тахікардія». Під час передсердної тахікардії ізоелектрична лінія чітко визначається між зубцями *P*, що допомагає диференціювати передсердну тахікардію від типового або атипового тріпотіння передсердь. Проте, якщо передсердна тахікардія має високу частоту та/або при наявності порушення внутрішньопередсердної провідності, зубці *P* можуть бути дуже широкими, що призводить до зникнення ізоелектричної лінії імітації тріпотіння передсердь. Слід підкреслити, що модель

Таблиця 5.5

Рекомендації для тривалої терапії зворотної AV-реципрокної тахікардії

Клінічні дані	Рекомендації	Ефективність
Нестійка AV-реципрокна тахікардія з гемодинамічною нестабільністю	Катетерна абляція Верапаміл, дилтіазем Блокатори β-адренорецепторів Соталол, аміодарон Флекаїнід, пропафенон	Високоефективно Ефективно Ефективно Ефективно Ефективно
Зворотна симптоматична AV-реципрокна тахікардія	Катетерна абляція Верапаміл, дилтіазем Блокатори β-адренорецепторів Дигоксин	Високоефективно Високоефективно Високоефективно Низькоефективно
Зворотна AV-реципрокна тахікардія, стійка до блокаторів β-адренорецепторів, блокаторів кальцієвих каналів і у пацієнтів, що не бажають проводити радіочастотну абляцію	Флекаїнід, пропафенон Соталол, аміодарон	Ефективно Низькоефективно
Нечасті або поодинокі епізоди AV-реципрокної тахікардії у пацієнтів, що бажають повного контролю аритмії	Катетерна абляція	Високоефективно
Пароксизмальна суправентрикулярна тахікардія, яка проявляється тільки двонаправленим проведенням по AV-вузлу, зареєстрована при ЕФД, і відсутні будь-які інші ознаки аритмії	Верапаміл, дилтіазем Блокатори β-адренорецепторів Флекаїнід, пропафенон Катетерна абляція	Високоефективно Ефективно Ефективно Високоефективно
Повільна стійка AV-вузлова реципрокна тахікардія	Без лікування Вагусні проби Верапаміл, дилтіазем Блокатори β-адренорецепторів у таблетках Катетерна абляція	Високоефективно Високоефективно Високоефективно Ефективно Високоефективно

ЕКГ при передсердній тахікардії з дискретними зубцями *P* і чіткою ізоелектричною лінією не дозволяє виключити тахікардію за механізмом macro-re-entry, особливо у пацієнтів з поєднаною структурною патологією серця та/або після хірургічної корекції вродженої вади серця. Точний діагноз «передсердна тахікардія» може бути встановлений тільки в процесі ендокавітарного ЕФД, що включає картування тахікардії і входження в цикл тахікардії (entrainment).

Точна локалізація фокуса передсердної тахікардії визначається при інтракардіальному картуванні. Проте поверхнева ЕКГ у 12 стандартних відведеннях дозволяє за морфологією відрізнити зубці *P* синусового походження від зубців *P* фокусного походження, що також дає можливість локалізувати вогнище передсердної тахікардії. При негативних зубцях *P* у відведеннях I або aVL або позитивних зубцях *P* у відведенні V_1 вогнище розміщується в лівому передсерді. Крім того, негативні зубці *P* у нижніх відведеннях припускають нижньопередсердне походження фокуса, у той час як позитивні зубці *P* у цих відведеннях — його верхньопередсердну локалізацію. Відзначимо, що зубці *P* під час синусового ритму можуть бути схожі за конфігурацією на зубці *P*, що виходять з верхньої частини crista terminalis або правої верхньої легеневої вени. В останньому випадку зубці *P* найчастіше позитивні у відведенні V_1, що дозволяє припустити локалізацію вогнища передсердної тахікардії у правій верхній легеневій вені. Отже, визначення полярності зубця *P* у різних відведеннях дає можливість припустити локалізацію вогнища передсердної тахікардії. Поверхневе ЕКГ-картування також може допомогти локалізувати вогнище тахікардії.

Вогнища передсердної тахікардії виникають у певних анатомічних зонах. Більшість правобічних передсердних тахікардій локалізуються в області crista terminalis, між синоатріальним і AV-вузлами. У лівому передсерді вогнища часто виявляють у легеневих венах, передсердній перегородці або фіброзному кільці мітрального клапана; у багатьох випадках вони є пусковим чинником фібриляції передсердь.

Вогнищеві передсердні тахікардії характеризуються радіальним поширенням збудження з вогнища, при цьому активація ендокарда завершується раніше передсердного циклу. Рутинними клінічними методами встановити механізм вогнищевих передсердних тахікардій важко. Ймовірними механізмами цієї аритмії є аномальний або підвищений автоматизм, тригерна активність або micro-re-entry. При передсердній тахікардії, в основі якої лежить механізм підвищеного автоматизму, відзначається поступове наростання частоти передсердного ритму спочатку тахікардії (період «розігріву»), перед закінченням пароксизму передсердної тахікардії спостерігається поступове зниження частоти інтервалів *P–P* (період «охолодження»). Автоматичні передсердні тахікардії носять, як правило, безперервно рецидивуючий характер, особливо у дітей, у той час як тригерні передсердні тахікардії можуть мати як безперервно рецидивуючий, так і пароксизмальний характер.

Дигоксин найбільш часто викликає індукцію вогнищевої передсердної тахікардії, при цьому відзначається розвиток AV-блокади. Тому частота шлуночкових скорочень не буває високою. Визначення концентрації дигоксину в сироватці крові допомагає встановити діагноз. Лікування полягає у відміні препаратів наперстянки. У випадку персистувальної AV-блокади може знадобитися призначення специфічного антидота.

Ефективність протиаритмічних препаратів невисока, оскільки вогнищеву передсердну тахікардію діагностують рідко. Нами не виявлено жодного великого дослідження з визначення ефективності фармакологічної терапії у пацієнтів з вогнищевими передсердними тахікардіями, проте слід зазначити, що як пароксизмальні, так і безперервно рецидивуючі передсердні тахікардії важко піддаються медикаментозній корекції.

Рідко передсердні тахікардії можна купірувати вагусними прийомами. Значна частина передсердних тахікардій купірується аденозинфосфатом, при цьому часто після введення аденозинфосфату відзначається її трансформація в передсердну тахікардію з AV-блокадою. Аденозинчутливі передсердні тахікардії, як правило, мають фокусне походження. Повідомлялося, що передсердні тахікардії можуть бути чутливі до верапамілу або блокаторів β-адренорецепторів при їх внутрішньовенному введенні. Очевидно, що механізм передсердної тахікардії у таких пацієнтів пов'язаний або з micro-re-entry, або з тригерною активністю. Антиаритмічні препарати класу IA або IC, що пригнічують автоматизм або збільшують тривалість ПД, можуть бути ефективними у деяких пацієнтів з передсердною тахікардією.

Передсердна стимуляція (або введення аденозинфосфату) може призвести до транзиторного постстимуляційного сповільнення частоти передсердної тахікардії, в основі якої лежить аномальний автоматизм, але не до повного її купірування. Це стосується електричної кардіоверсії, яка теж рідко купірує автоматичну передсердну тахікардію. Але у пацієнтів з передсердною тахікардією за механізмом micro-re-entry або тригерною активністю — кардіоверсія ефективна. Електрична кардіоверсія може бути початa у пацієнтів з аритмією, резистентною до лікарських препаратів.

Як правило, екстрена терапія передсердної тахікардії включає парентеральне введення блокаторів β-адренорецепторів або блокаторів кальцієвих каналів, які хоч і рідко купірують її, але знижують ЧСС унаслідок розвитку AV-блокади. Безпосереднього пригнічення вогнища тахікардії можна досягти шляхом внутрішньовенного введення препаратів класу IA та IC або III (соталол, аміодарон). Протипоказанням для призначення антиаритмічних препаратів класів IA або IC є СН, при якій перевага надається застосуванню аміодарону.

Існує складність точного диференціювання вогнищевої передсердної тахікардії від тахікардії, що розвивається за іншими механізмами (AV-реципрокна тахікардія або AV-вузлова реципрокна тахікардія) або від інших форм передсердної тахікардії. Огляд наявних даних підтримує рекомендації про те, що терапію слід починати із застосування блокаторів кальцієвих каналів або блокаторів β-адренорецепторів, оскільки ці препарати можуть виявитися ефективними і мають мінімальні побічні дії. При їх неефективності слід застосовувати препарати класу IA та IC (флекаїнід, пропафенон) поєднано з блокаторами кальцієвих каналів або блокаторами β-адренорецепторів або препарати класу III (соталол і аміодарон). При призначенні цих препаратів слід пам'ятати про потенційний ризик їх

проаритмогенної дії та побічних ефектів. Оскільки передсердні тахікардії найчастіше виявляють у осіб похилого віку зі структурною патологією серця, препарати класу IC слід призначати тільки після виключення ІХС.

Політопна (поліморфна) передсердна тахікардія

Діагноз «політопна передсердна тахікардія» встановлюють, якщо на ЕКГ при аритмічній тахікардії реєструють зубці *P* трьох (і більше) видів морфології при різних інтервалах зчеплення. Ритм серцевих скорочень завжди неправильний, проте частота тахікардії не занадто висока. Цей вид порушень ритму найчастіше визначається при хронічних захворюваннях легень, але може бути пов'язаний також з метаболічними або електролітними порушеннями. Передозування серцевих глікозидів рідко призводить до розвитку політопної передсердної тахікардії. Антиаритмічна терапія малоефективна; описана незначна ефективність блокаторів кальцієвих каналів, блокатори β-адренорецепторів зазвичай протипоказані внаслідок наявності у пацієнта тяжкого легеневого захворювання. Метою терапії є компенсація патології легень або корекція електролітних порушень. Блокатори кальцієвих каналів часто призначають як постійну терапію, оскільки електрична кардіоверсія, протиаритмічні препарати і катетерна абляція неефективні.

Тріпотіння передсердь

Тріпотіння передсердь характеризується регулярним ритмом із частотою скорочень передсердь 250–350 уд./хв. За даними ЕФД по поверхневій ЕКГ можна припустити різні кола re-entry. Часто кола re-entry займають значні області міокарда передсердь і тому називаються macro-re-entry. Класичний тип тріпотіння передсердь *(тобто типове тріпотіння)* залежить від області кавотрикуспідального перешийка, розміщеного між нижньою порожнистою веною і кільцем трикуспідального клапана. Залежність типу тріпотіння від конкретного перешийка — важливі дані для катетерної абляції, проте вона не змінює підходів до медикаментозної терапії.

Ознаки істмусзалежного тріпотіння

Основою патофізіології істмусзалежного тріпотіння є циркуляція збудження навколо тристулкового кільця. Crista terminalis і венозний синус, тобто область між верхньою і нижньою порожнистою веною, очевидно, є функціональним бар'єром для формування кола re-entry. При типовому тріпотінні передсердь порушення циркулює навколо істмус-зони проти годинникової стрілки, рідше відзначають тріпотіння, при яких рух збудження відбувається за годинниковою стрілкою. Тріпотіння передсердь із re-entry проти годинникової стрілки на ЕКГ характеризується негативними хвилями f у нижніх відведеннях, позитивними хвилями f у V_1 і негативним у V_6 при частоті 250–350 уд./хв. При тріпотінні передсердь за годинниковою стрілкою спостерігається протилежна ЕКГ-картина. Періодично картина ЕКГ може бути нетиповою, тому наявність істмусзалежного тріпотіння може бути встановлено тільки за допомогою інвазивного ЕФД.

Істмусзалежне тріпотіння може розвиватися за так званим механізмом двохвильового та нижньопетльового re-entry. Двохвильове re-entry являє собою коло, по якому одночасно рухаються два фронти збудження. Така аритмія носить тимчасовий характер і зазвичай припиняється в межах 3–6 комплексів, рідко переходить у фібриляцію передсердь. При нижньопетльовому re-entry циркуляція фронту хвилі відбувається навколо нижньої порожнистої вени внаслідок можливості проведення імпульсів через crista terminalis. Петля re-entry, що утворюється в результаті, може дати незвичайну ЕКГ-картину; але оскільки в одному з колін фронт re-entry проходить через кавотрикуспідальний перешийок, доцільно виконання абляції нижнього перешийка.

Клініка

Пацієнти з тріпотінням передсердь скаржаться на задишку, швидку стомлюваність, біль у грудях. У той же час ця аритмія може характеризуватися більш серйозними симптомами, наприклад різкою слабкістю, відчуттям зупинки серця або набряком легень. Тріпотіння передсердь буває у 25–30% пацієнтів із фібриляцією передсердь і може бути пов'язане з більш вираженими симптомами, внаслідок більш частих шлуночкових скорочень. У більшості випадків тріпотіння передсердь характеризується AV-провідністю 2:1. Частота скорочень передсердь — приблизно 300 уд./хв, шлуночків — 150 уд./хв (тріпотіння з неправильною AV-провідністю може проявлятися надзвичайно нерегулярним ритмом). Рідко при навантаженнях може реєструватися AV-провідність 1:1, що може призводити до загрозливого для життя стану. Антиаритмічні препарати класу IC можуть сповільнювати передсердну частоту, але не сприяти покращанню AV-провідності. Тому антиаритмічні препарати класу IC слід застосовувати поєднано з препаратами, що сповільнюють AV-провідність. Пацієнти з додатковими AV-провідними шляхами схильні до AV-провідності 1:1, що є небезпечним

для життя. Пацієнти з СН, при якій скоординоване передсердне скорочення є гемодинамічно значимим, можуть відчувати погіршення навіть при невисокій частоті шлуночкових скорочень.

Тріпотіння передсердь із неконтрольованою частотою шлуночкових скорочень може самостійно поглиблювативати кардіоміопатію. Порушення гемодинаміки через тріпотіння передсердь часто є пізнім ускладненням оперативного лікування за методикою Senning і Fontan вродженої вади серця. У таких пацієнтів тріпотіння є маркером поганого прогнозу.

Лікування

Клас IA антиаритмічних препаратів показаний із метою зниження швидкості проведення в ланцюзі re-entry, а в цілому ці засоби мають властивості скорочувати період збудливості; клас IC знижує проведення та сповільнює тріпотіння. I, навпаки, III клас антиаритмічних препаратів (аміодарон) збільшує період рефрактерності і може купірувати тріпотіння, оскільки фронт імпульсу натрапляє на рефрактерну тканину. Часта передсердна стимуляція може купірувати тріпотіння при утворенні функціонального блоку в ортодромному або антидромному плечі кола re-entry. Крім того, ефективність стимуляції може бути підвищена антиаритмічною терапією, що полегшує утворення зони абсолютної рефрактерності. Електрична кардіоверсія дуже ефективна через моментальну гомогенну деполяризацію венозного синуса. Практичні значення цих ефектів висвітлюються у відповідних розділах терапії.

Невідкладна терапія при тріпотінні передсердь

Невідкладна терапія для пацієнтів з тріпотінням передсердь залежить від клінічного стану. Якщо у хворого гемодинамічний колапс або застійна СН, то показана синхронізована електрична кардіоверсія (схема 5.3). Успішне відновлення синусового ритму можливе розрядом <50 Дж при використанні однофазних розрядів і навіть меншою енергією при використанні двофазних розрядів. У більшості випадків пацієнти з тріпотінням 2:1 або з більш сильною AV-блокадою гемодинамічно стабільні. Тому лікар може застосовувати препарати, що сповільнюють AV-провідність для контролю частоти ритму. Адекватного контролю частоти особливо важливо досягти, якщо відновлення синусового ритму відкладається, наприклад, для проведення антикоагулянтної терапії. Черезстравохідна або передсердна стимуляція є методом вибору для відновлення синусового ритму, оскільки медикаментозна кардіоверсія низькоефективна при тріпотінні передсердь. Незалежно від методу відновлення після 48 год тріпотіння передсердь необхідне застосування антикоагулянтів. Якщо запланована гостра фармакологічна кардіоверсія, то контроль частоти скорочення шлуночків необхідний. Антиаритмічні препарати класу IC можуть сповільнити частоту передсердних скорочень і покращити AV-провідність, що призведе до парадоксального збільшення шлуночкових скорочень. У 60% пацієнтів тріпотіння передсердь відбувається як ускладнення основного захворювання, при гострих захворюваннях легень, у післяопераційний період після хірургічних втручань на легенях і серці, на фоні ІМ. Якщо тріпотіння передсердь є ускладненням основного захворювання, то в більшості випадків після відновлення ритму немає необхідності в проведенні підтримувальної терапії. У випадках невідкладної терапії тріпотіння передсердь методом вибору є стимуляція передсердь, електрична або фармакологічна кардіоверсія і препарати, що сповільнюють AV-провідність.

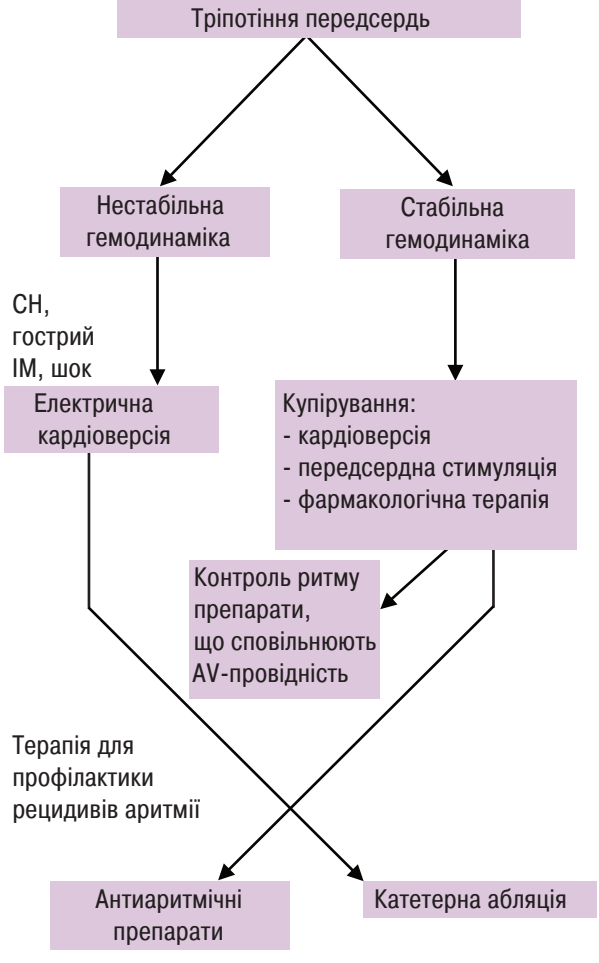


Схема 5.3. *Лікування тріпотіння передсердь залежно від стабільності гемодинаміки*

Проведені дослідження по застосуванню препаратів, що сповільнюють AV-провідність, включають пацієнтів і з тріпотінням передсердь, і з фібриляцією передсердь. Із них неможливо виділити дані тільки для тріпотіння передсердь, але, на думку більшості авторів, контроль ЧСС складніше здійснювати при тріпотінні передсердь. У двох рандомізованих плацебо-контрольованих подвійних сліпих дослідженнях оцінювали застосування дилтіазему у хворих з тріпотінням і фібриляцією передсердь. Обидва дослідження показали зниження частоти скорочення шлуночків, але дилтіазем показав більш високу ефективність у пацієнтів з фібриляцією передсердь. Артеріальна гіпотензія була основним побічним ефектом, що виявляється у 10% хворих. У проспективному відкритому рандомізованому клінічному дослідженні порівнювали дилтіазем і дигоксин за ефективнісю контролю ЧСС. Контроль ЧСС був досягнутий протягом 30 хв у результаті застосування дилтізему і більше ніж через 4 год при застосуванні дигоксину.

У великому дослідженні з порівняння дії дигоксину з аміодароном встановлена перевага внутрішньовенного введення аміодарону при застосуванні його для контролю частоти ритму. Внутрішньовенне введення аміодарону виявилося менш ефективним, ніж застосування антагоністів кальцію або блокаторів β-адренорецепторів, оскільки адекватний контроль ЧСС не був досягнутий протягом 6 год. Проте застосування блокаторів β-адренорецепторів, аміодарону і антагоністів кальцію рідко зумовлювало відновлення ритму.

Нефармакологічна невідкладна терапія

Ефективність електричної кардіоверсії становить 95–100%. Відновлення ритму може бути досягнуто розрядом від 5 до 50 Дж, особливо при використанні двофазних хвиль. У хворих з нестабільною гемодинамікою рекомендуються вищі розряди. Електроімпульсна терапія рекомендована для швидкого відновлення синусового ритму.

Використання та ефективність передсердної або трансезофагеальної понадчастої стимуляції для купірування тріпотіння передсердь давно доведені, її ефективність становить в середньому 82%. Передсердна стимуляція більш ефективна у випадку тріпотіння передсердь після операції на серці, оскільки ці пацієнти найчастіше мають епікардіальні провідники для стимуляції. Крім того, доведено, що прокаїнамід, ібутилід, пропафенон підвищують ефективність електрокардіостимуляції. Ще ефективніша стимуляція екстрастимулами. Ця стимуляція використовується в сучасних штучних водіях ритму. Стимуляція може закінчуватися фібриляцією передсердь, що передує відновленню синусового ритму.

Роль антикоагулянтної терапії для пацієнтів із тріпотінням передсердь

Роль антикоагулянтної терапії для пацієнтів із фібриляцією передсердь доведена в багатьох рандомізованих дослідженнях, але такі дослідження не проводилися для хворих з тріпотінням передсердь. Грунтуючись на даних спостережень, первинно вважали, що ризик розвитку емболії при тріпотінні передсердь невисокий. Результати досліджень свідчать, що ризик виникнення емболії при тріпотінні передсердь значний (у межах 1,7–7%). Крім того, у багатьох дослідженнях доведено, що частота внутрішньосерцевого тромбу варіює від 0 до 34% у пацієнтів без застосування антикоагулянтної терапії при тріпотінні передсердь тривалістю >48 год. Іншою причиною для занепокоєння є утворення тромбів у порожнині серця після кардіоверсії, ризик якого зберігається протягом декількох тижнів. За результатами проведених декількох досліджень тріпотіння передсердь коефіцієнти ризику розвитку емболії подібні таким при фібриляції передсердь. Узагалі ризик виникнення емболії у хворих з тріпотінням передсердь під час кардіоверсії становить 2,2%, що значно нижче, ніж при фібриляції передсердь (5–7%). Рандомізовані дослідження з тріпотіння передсердь не проводилися. На нашу думку, ведення хворих з тріпотінням передсердь повинно бути подібне веденню пацієнтів з фібриляцією передсердь.

Катетерна абляція при істмусзалежному тріпотінні передсердь

Ефективність застосування катетерної абляції при істмусзалежному тріпотінні передсердь становить 90–100%. Рецидив фібриляції передсердь після катетерної абляції залежить від наявності фібриляції передсердь перед абляцією. Після катетерної абляції фібриляція передсердь виникає у 8% пацієнтів, у яких перед абляцією було тільки тріпотіння передсердь. Навпаки, у тих хворих, у яких до абляції тріпотіння передсердь домінувало над їх фібриляцією, рецидив фібриляції передсердь після абляції становив до 38%. Якщо до катетерної абляції фібриляція передсердь переважала, то протягом 14–20 міс після її проведення фібриляція передсердь рецидивувала у 86%. Отже, слід вважати більш ефективною катетерну абляцію для пацієнтів, у яких було тільки

тріпотіння передсердь, або воно домінувало над фібриляцією передсердь.

Фібриляція передсердь є найбільш частим порушенням ритму після операцій на серці й легенях. Частота розвитку фібриляції передсердь після операції на серці становить 20–50% залежно від виду операції, найвища вона при операціях на легеневому стовбурі і трикуспідальному клапані.

Істмуснезалежне тріпотіння передсердь найчастіше пов'язане з післяопераційним рубцем на стінках передсердь, що створює умови для циркуляції збудження. Зазвичай такому порушенню ритму передує операція на серці, що відновлює порожнину, за типом протезування мітрального клапана при вродженій його ваді або процедура проведення операції за типом лабіринт на передсердях. Ці аритмії припиняються при руйнуванні кола macro-re-entry. Тріпотіння передсердь після операцій на серці може супроводжуватися наявністю кількох кругів re-entry, для виявлення яких необхідне проведення ЕФД. Абляція істмуснезалежного тріпотіння більш складна, ніж при істмусзалежному тріпотінні. У табл. 5.6 і 5.7 викладено рекомендації щодо купірування тріпотіння передсердь.

ТАХІКАРДІЯ З ШИРОКИМИ КОМПЛЕКСАМИ *QRS*

За широкими комплексами *QRS* (>120 мс) важливо диференціювати надшлуночкові тахікардії від шлуночкової тахікардії (схема 5.4). При лікуванні пацієнтів із надшлуночковими тахікардіями препарати, що призначаються парентерально, особливо верапаміл або дилтіазем, є потенційно небезпечними, оскільки можуть зумовити розвиток колапсу у хворих зі шлуночковими тахікардіями. Стійкі симптоми тахікардії не дозволяють відрізнити надшлуночкову тахікардію від шлуночкової. Якщо діагноз «надшлуночкова тахікардія» неможливо підтвердити або заперечити, то тахіаритмію слід розцінювати як шлуночкову тахікардію і лікувати відповідно.

Тахікардія з широкими комплексами *QRS* може бути поділена на 3 групи:

- надшлуночкова тахікардія з блокадою ніжок пучка Гіса;
- надшлуночкова тахікардія з проведенням по додатковому передсердно-шлуночковому з'єднанню;
- шлуночкова тахікардія.

Надшлуночкова тахікардія з блокадою ніжок пучка Гіса

Блокада ніжок пучка Гіса може визначатися первинно або виникати тільки під час тахікардії, коли одна з гілок пучка Гіса перебуває в рефрактерному періоді в зв'язку з частим ритмом. Виникнення більшості блокад ніжок пучка Гіса залежить не тільки від частоти ритму, але також від послідовності інтервалів *R–R* — «довгий–короткий». Блокада ніжок пучка Гіса може виникнути при будь-якій надшлуночковій тахікардії. Якщо під час ортодромної AV-реципрокної тахікардії розвивається блокада ніжок пучка Гіса, то частота тахікардії може знизитися у випадку, якщо блокована ніжка пучка Гіса розміщена на тому ж боці (іпсилатеральна блокада), що й додаткове передсердно-шлуночкове з'єднання.

Таблиця 5.6

Рекомендації по невідкладному лікуванню пацієнтів із тріпотінням передсердь

Клінічна ситуація/стратегія терапії	Рекомендації	Ефективність
Гемодинамічно значиме тріпотіння передсердь: - відновлення ритму; - контроль частоти шлуночкових скорочень	Невідкладна кардіоверсія Блокатори β-адренорецепторів Верапаміл або дилтіазем Серцеві глікозиди Аміодарон	Високоефективно Ефективно Ефективно Низькоефективно Низькоефективно
Тріпотіння передсердь без гемодинамічних порушень: - відновлення ритму; - контроль частоти шлуночкових скорочень	Передсердна черезстравохідна стимуляція Електрична кардіоверсія Ібутилід Флекаїнід Пропафенон Соталол Прокаїнамід Аміодарон Дилтіазем або верапаміл Блокатори β-адренорецепторів Серцеві глікозиди	Високоефективно Високоефективно Ефективно Низькоефективно Низькоефективно Низькоефективно Низькоефективно Низькоефективно Високоефективно Високоефективно Низькоефективно

Таблиця 5.7

Рекомендації тривалого лікування при тріпотінні передсердь

Клінічна ситуація/стратегія терапії	Рекомендації	Ефективність
Перший з хорошою переносимістю пароксизм тріпотіння передсердь	Черезстравохідна стимуляція Електрична кардіоверсія Ібутилід Флекаїнід Пропафенон Соталол Прокаїнамід Аміодарон	Високоефективно Високоефективно Ефективно Низькоефективно Низькоефективно Низькоефективно Низькоефективно Низькоефективно
Рецидивуюче з хорошою переносимістю тріпотіння передсердь	Катетерна абляція Дофетилід Аміодарон Соталол Флекаїнід Хінідин Пропафенон Прокаїнамід Дизопірамід	Високоефективно Ефективно Низькоефективно Низькоефективно Низькоефективно Низькоефективно Низькоефективно Низькоефективно Низькоефективно
Тріпотіння передсердь, що погано переноситься	Катетерна абляція	Високоефективно
Тріпотіння передсердь, що виникло при лікуванні фібриляції передсердь антиаритмічними препаратами класу IC або аміодароном	Катетерна абляція Відмінити призначений препарат і призначити інший	Високоефективно Ефективно
Істмуснезалежне тріпотіння передсердь, що рефрактерне до антиаритмічної терапії	Катетерна абляція	Ефективно

Надшлуночкова тахікардія з проведенням по додатковому передсердно-шлуночковому з'єднанню

Надшлуночкова тахікардія за участю додаткового передсердно-шлуночкового з'єднання може виникнути під час передсердної тахікардії, тріпотіння передсердь, фібриляції передсердь, AV-вузлової реципрокної тахікардії або антидромної AV-реципрокної тахікардії. Остання виникає при антероградному проведенні по додатковому передсердно-шлуночковому з'єднанню і ретроградному проведенню по AV-вузлу або другому додатковому передсердно-шлуночковому з'єднанню. Широкий комплекс *QRS* з морфологією блокади лівої ніжки пучка Гіса можливий при антероградному проведенні по інших видах додаткових шляхів, таких як атріофасцикулярний, нодофасцикулярний або нодовентрикулярний.

Шлуночкова тахікардія

Існують деякі ЕКГ-критерії, що дозволяють диференціювати основний механізм тахікардії з широким комплексом *QRS* (див. схему 5.4).

Тахікардії з широкими комплексами *QRS* >120 мс у дорослих можуть бути зумовлені надшлуночковими аритміями з постійним або частотнозалежним аберантним внутрішньошлуночковим проведенням, надшлуночковими аритміями з антероградним передзбудженням, а також шлуночковими аритміями. Незважаючи на запропоновані багатьма авторами ЕКГ-критерії для диференціації надшлуночкової тахікардії з аберантним проведенням і шлуночкової тахікардії, ці розходження можуть викликати труднощі, навіть якщо для аналізу доступні повні записи ЕКГ. Аритмії з антероградним передзбудженням можуть викликати особливі труднощі при диференціації зі шлуночковою тахікардією на підставі тільки морфологічних критеріїв комплексів *QRS*. При деяких аритміях, таких як re-entry, із залученням гілок пучка Гіса, або тахікардії при наявності атріофасцикулярних трактів, конфігурація *QRS* не відрізняється від більш розповсюджених форм надшлуночкової тахікардії з аберантним проведенням. Нарешті деякі види шлуночкової тахікардії можуть мати комплекси *QRS* тривалістю 120 мс при аномальній морфології *QRS*, а у дітей тривалість комплексів *QRS* при шлуночкових тахікардіях може становити <120 мс. ЕФД дозволяє точно діагностувати практично всі тахікардії з широкими комплексами, а також визначити послідовність і взаємозв'язок між активацією передсердь і шлуночків. При цьому можна зареєструвати електрограми від структур, що не відображаються на стандартній ЕКГ (таких як пучок Гіса або додаткові шляхи проведення), а також можуть бути проаналізовані відповіді на різні проби зі стимуляцією. Оскільки знання механізму аритмії зазви-

чай має критичне значення для вибору належної терапії, ЕФД часто займають важливе місце в клінічній діагностиці у пацієнтів з тахікардіями з широкими комплексами.

Невідкладна терапія тахікардії із широкими комплексами *QRS*

Екстрена електроімпульсна терапія показана при гемодинамічно значимих тахікардіях. Якщо тахікардія не призводить до гемодинамічних порушень і є надшлуночковою, то лікування таке ж, як і при тахікардії з вузькими комплексами *QRS* (схема 5.5). Для купірування тахікардії з широкими *QRS*-комплексами при відсутності порушень гемодинаміки можна застосовувати прокаїнамід або соталол у парентеральних формах (рекомендації дані на підставі нечисленних

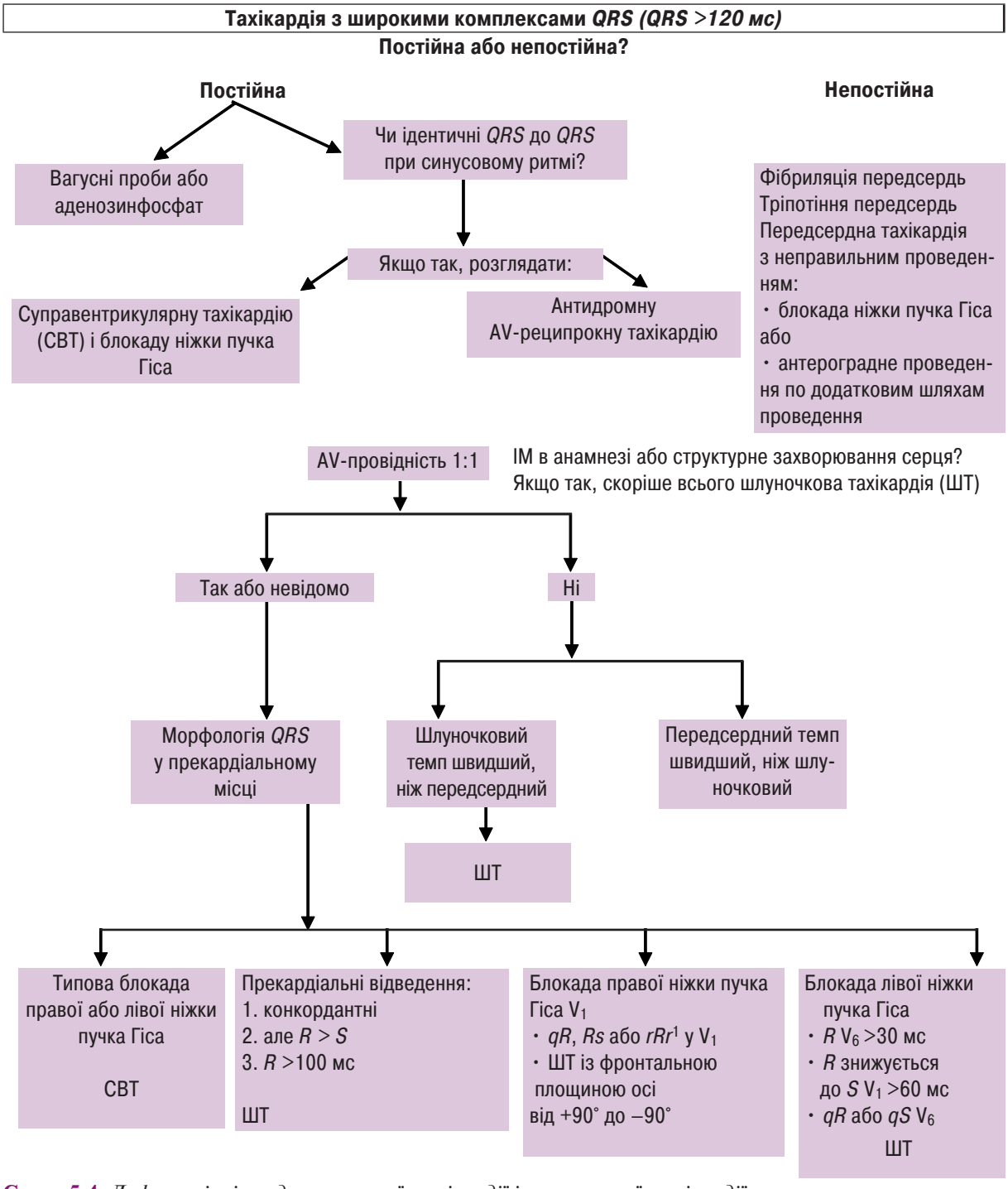


Схема 5.4. *Диференціація надшлуночкової тахікардії і шлуночкової тахікардії*

рандомізованих досліджень). Також може бути використаний аміодарон, якому надають перевагу порівняно з прокаїнамідом і соталолом при лікуванні пацієнтів зі зниженої ФВ ЛШ або з ознаками СН. В окремих випадках може знадобитися альтернативна терапія (наприклад при тахікардії з передзбудженням шлуночків і шлуночковій тахікардії при дигіталісній інтоксикації). Для купірування тахікардії з широким комплексом *QRS* (фібриляція передсердь з проведенням по додатковому передсердно-шлуночковому з'єднанню) рекомендується електроімпульсна терапія. Якщо у пацієнта немає гемодинамічних порушень, можна вдатися до фармакологічної кардіоверсії з внутрішньовенним введенням ібутиліду або флекаїніду.

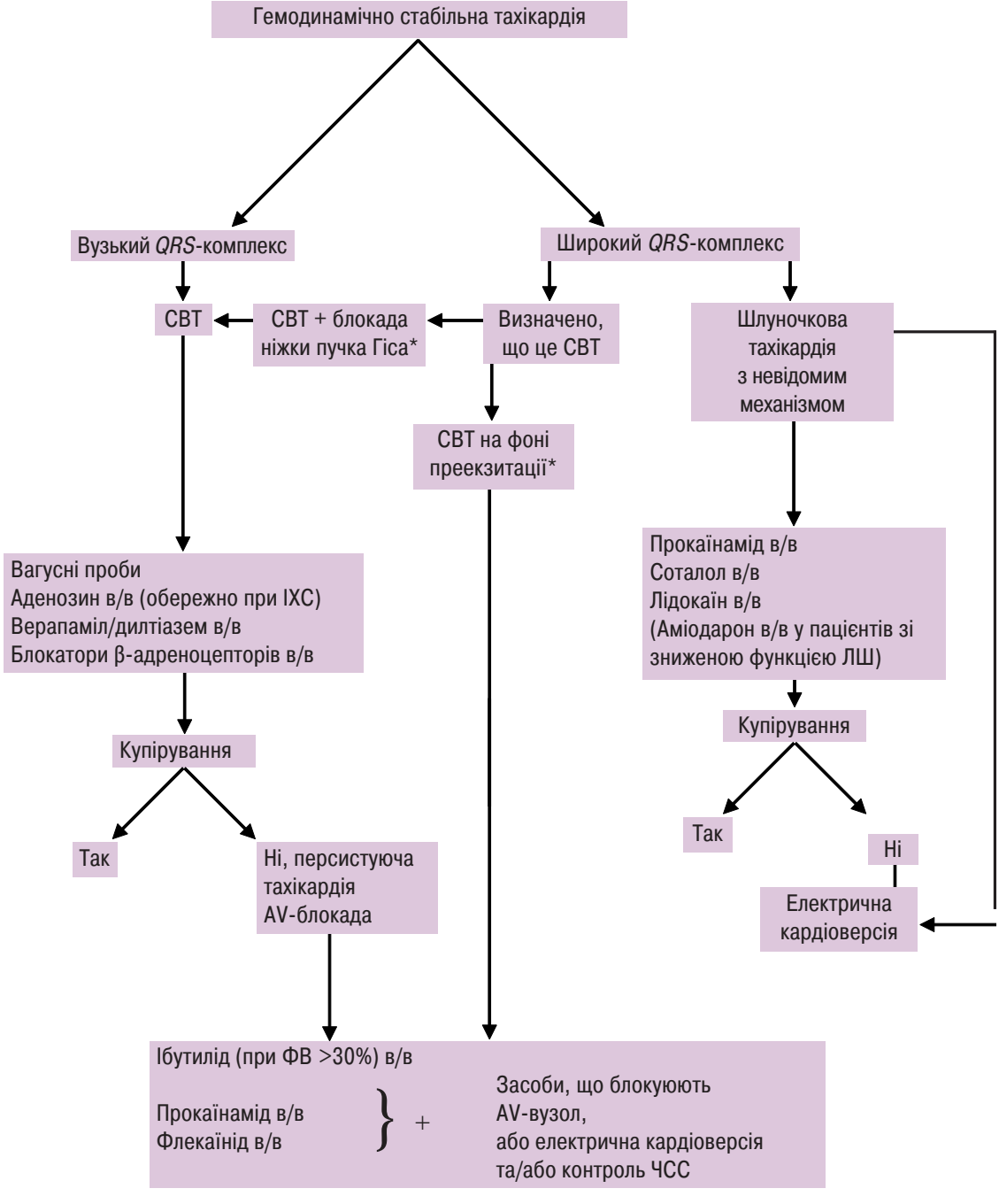


Схема 5.5. *Невідкладна допомога пацієнтам з гемодинамічно стабільною тахікардією*
**Для діагностики необхідно 12 відведень ЕКГ.*
СВТ — суправентрикулярна тахікардія; в/в — внутрішньовенно.

Після успішного купірування тахікардії з широкими комплексами *QRS* невідомої етіології пацієнта необхідно направити до аритмолога. Пацієнтам з гемодинамічно незначимою тахікардією з вузькими комплексами *QRS*, збереженою функцією ЛШ і нормальною ЕКГ під час синусового ритму (відсутність синдрому передзбудження шлуночків) специфічна терапія може не знадобитися. Консультація лікаря-фахівця показана у пацієнтів із резистентністю до медикаментозної терапії або поганою її переносимістю, а також у осіб, які не бажають постійно приймати антиаритмічні препарати. При необхідності лікування повинен бути зроблений вибір: катетерна абляція або медикаментозна терапія. У зв'язку з ризиком летального результату у всіх хворих з WPW-синдромом (синдром передзбудження шлуночків у поєднанні з аритмією) показано проведення подальшого обстеження.

ДОПОМОГА ПАЦІЄНТАМ З ГЕМОДИНАМІЧНО СТАБІЛЬНОЮ ТАХІКАРДІЄЮ

Суправентрикулярна тахікардія у вагітних

Передсердні екстрасистоли реєструються в період вагітності у 50% пацієнток і досить добре переносяться. Пароксизми суправентрикулярних тахікардій виявляють відносно рідко, реєструються в 3–4 випадках на 10 тис. спостережень. Збільшення випадків пароксизмальної суправентрикулярної тахікардії відбувається у 20% пацієнток у період вагітності.

Основний ризик при лікуванні суправентрикулярної тахікардії у вагітних зумовлений несприятливим впливом антиаритмічних препаратів на плід, оскільки всі антиаритмічні препарати проникають через ГЕБ. Перші 8 тиж вагітності — найбільш тератогенний період. Прийом антиаритмічних препаратів у II і III триместр вагітності можуть викликати порушення росту та розвитку плода, а також проаритмогенний ефект у матері. До погіршення клініки аритмії у період вагітності призводять наступні фізіологічні зміни:

- підвищується навантаження на серце;
- збільшується ОЦК;
- зменшується кількість білка в сироватці крові;
- змінюється шлункова секреція і моторика кишечнику;
- змінюється активність ферментів печінки;
- змінюється біоеквівалентність антиаритмічних препаратів.

У 1994 р. у США розроблена класифікація US Food and Drug Administration (FDA) антиаритмічних засобів за ступенем ризику їх застосування у вагітних: A — при адекватних добре контрольованих дослідженнях у вагітних ризик для плода не встановлено; B — відомостей про ризик у вагітних немає; C — ризик не визначений (при відсутності відповідних даних у людини, у дослідженнях на тваринах зареєстровано як наявність, так і відсутність негативного впливу на плід); D — наявність достовірного ризику для плода (виявлено ризик при проведенні спеціальних маркетингових досліджень, проте у ряді спостережень позитивний ефект препарату перевищує можливий ризик його застосування); X — призначення препаратів при вагітності протипоказане.

Відповідно до цієї класифікації всі антиаритмічні препарати необхідно розглядати як потенційно небезпечні для плода, застосування яких необхідно уникати в I триместр вагітності. На сьогодні антиаритмічні засоби, що застосовуються при купіруванні суправентрикулярної тахікардії, належать до класу C і тільки соталол — до класу B, а аміодарон і атенолол — до класу D.

Катетерну абляцію необхідно проводити до настання вагітності. Наявний досвід по проведенню катетерної абляції в період вагітності не дає однозначної відповіді, хоча потенційно небезпечна доза опромінення для плода розрахована. Проведення катетерної абляції показане при неефективності антиаритмічної терапії і повинно бути виконане в II триместр вагітності. У зв'язку з потенційною ймовірністю рецидивів аритмії не слід переривати застосування антиаритмічних засобів у період вагітності, крім окремих ситуацій.

Невідкладна терапія при AV-вузловій тахікардії

Терапію по купіруванню AV-вузлової реципрокної тахікардії слід починати з вагусних проб, при їх неефективності препаратом вибору є аденозинфосфат. Його успішно застосовують у вагітних у II і III триместр вагітності. Якщо аденозинфосфат неефективний, слід використовувати блокатори β-адренорецепторів (пропранолол або метопролол). Внутрішньовенне введення верапамілу ризиковане у зв'язку з можливим розвитком гіпотензії у матері з наступною гіпоксією плода. Є повідомлення в літературі про те, що електрична кардіоверсія — найбільш безпечне відновлення ритму в будь-який період вагітності.

Профілактична терапія

При необхідності профілактичної терапії засобами першої лінії є дигоксин, блокатори β-адренорецепторів (пропанолол, метопролол). Великий досвід застосування дигоксину у вагітних вказує на його безпеку протягом вагітності порівняно з іншими антиаритмічними препаратами. Пропранолол і метопролол більш ефективні та безпечні, але їх призначення необхідно уникати в I триместр вагітності. Серед відомих несприятливих впливів блокаторів β-адренорецепторів (а саме брадикардія, гіпоглікемія, передчасні пологи) найчастіше відзначають метаболічні порушення і гіпотрофію плода. Проте результати великих досліджень свідчать, що частота ускладнень при застосуванні блокаторів β-адренорецепторів ідентична плацебо. Пропранолол при застосуванні в I триместр затримує внутрішньоутробний розвиток плода. Кардіоселективні блокатори β-адренорецепторів більш безпечні, оскільки менше впливають на периферичну вазодилатацію й тонус матки й сприяють вищій ефективності і тривалості дії. Якщо блокатори β-адренорецепторів неефективні, слід застосовувати соталол. Його успішно використовують при інших порушеннях ритму (фібриляції передсердь і шлуночкових аритміях) у період вагітності. Досвід його застосування недостатній, тому застосування його повинне бути суворо за показаннями і в мінімально ефективних дозах.

Флекаїнід належить до препаратів, які протипоказані в період вагітності, і застосування його при суправентрикулярних порушеннях ритму недоцільно. Пропафенон протипоказаний до застосування в I триместр вагітності, проте несприятливі ефекти на плід не зареєстровані при застосуванні його в II і III триместр. Хінідин є препаратом, що відносно добре переноситься, але з ним пов'язують ряд несприятливих ефектів: тромбоцитопенію у плода, токсичне ураження VIII пари черепно-мозкових нервів. Прокаїнамід застосовують тільки для надання невідкладної допомоги. Аміодарон належить до класу D і його застосування в період вагітності обмежується аритміями, що не купіруються іншими медикаментозними засобами та становлять загрозу для життя пацієнтки. Можливе застосування його короткими курсами до стабілізації стану пацієнтки. Табл. 5.8 містить рекомендації щодо лікування суправентрикулярної тахікардії у вагітних.

Таблиця 5.8

Рекомендації щодо стратегії лікування суправентрикулярної тахікардії у вагітних

Стратегія лікування	Рекомендації	Ефективність
Невідкладне відновлення пароксизмальної суправентрикулярної тахікардії	Вагусні проби	Високоефективно
	Аденозинфосфат	Високоефективно
	Електрична кардіоверсія	Високоефективно
	Метопролол, пропранолол	Ефективні
	Верапаміл	Низькоефективно
Профілактичне лікування	Дигоксин	Високоефективно
	Метопролол	Високоефективно
	Пропранолол	Ефективно
	Соталол, флекаїнід	Ефективно
	Хінідин, пропафенон	Низькооефективно
	Верапаміл	Низькоефективно
	Прокаїнамід	Низькоефективно
	Катетерна абляція	Низькоефективно
	Атенолол	Не показаний
	Аміодарон	Не показаний

ТАХІКАРДІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВРОДЖЕНОЮ ВАДОЮ СЕРЦЯ

З кожним роком все більше пацієнтів із вродженою вадою серця доживають до повноліття. У пацієнтів, яким не проводили оперативне лікування, найбільш частими порушеннями ритму є тріпотіння та фібриляція передсердь. Причиною аритмії може бути підвищення тиску в передсердях. У пацієнтів, яким проведено оперативне лікування, післяопераційний рубець на стінці передсердя може призводити до рубцевозалежного тріпотіння передсердь у пізній післяопераційний період. Поява аритмії може свідчити про погіршення гемодинаміки, така ситуація вимагає ретельного обстеження, а іноді й наступного оперативного лікування. Виникнення суправентрикулярної тахікардії погіршує гемодинаміку. Посилена або спровокована антиаритмічними препаратами, хірургічним лікуванням дисфункція синусного вузла потребує імплантації стимулятора. Вроджені кардіальні вади утруднюють встановлення штучного водія ритму та катетерну абляцію. Дефекти перегородок створюють ризик розвитку системної емболії тромбами, які можуть

формуватися при стимуляції, навіть якщо електроди перебувають тільки в правих відділах серця.

Дефект міжпередсердної перегородки

Фібриляція і тріпотіння передсердь відбуваються приблизно у 20% повнолітніх пацієнтів з неоперованим дефектом міжпередсердної перегородки. Фібриляцію передсердь виявляють частіше, ніж тріпотіння передсердь, частота випадків пароксизмів підвищується з віком пацієнтів. Хірургічна або ендокардіальна корекція вади серця при співвідношенні легеневого і системного кровотоку >1,5 у пацієнтів віком молодше 40 років може викликати передсердні порушення ритму, а старше 40 років — неефективна.

Лікування при тріпотінні передсердь проводять відповідно до рекомендацій, викладених у попередніх розділах. У неоперованих пацієнтів тріпотіння, мабуть, є істмусзалежним, а відповідно і чутливим до катетерної абляції. Якщо лікування вади оперативним шляхом не показане у зв'язку зі станом гемодинаміки, то показана абляцію, що напевно припинить тріпотіння передсердь, на відміну від оперативного лікування. У пацієнтів після оперативного лікування може бути як істмусзалежне, так і істмуснезалежне, зумовлене рубцем тріпотіння. Обидві ці форми можуть поєднуватися у одного пацієнта. При цьому лікувальна тактика — як і в попередніх випадках: якщо показана катетерна абляція, то необхідно розглядати можливість того, що тріпотіння може залишитися після абляції. У подібних випадках абляція повинна виконуватися після проведення попереднього тривимірного ЕФД.

Транспозиція магістральних судин

Передсердні тахікардії дуже часто бувають після оперативного лікування з приводу транспозиції магістральних судин. Після оперативної корекції вади за методом Mustard&Senning венозна кров потрапляє в морфологічно ЛШ. Він сполучається з ЛА, по якій кров потрапляє в морфологічний ПШ, що сполучається з аортою. Хірургічне втручання на передсердях значне, тому дуже часто відзначають післяопераційну дисфункцію синусного вузла. Втрата передсердного викиду та підвищення частоти скорочення шлуночків може дестабілізувати гемодинаміку у цих пацієнтів. Розвиток передсердної аритмії завжди супроводжується порушенням ФВ. Подібні аритмії часто рецидивують, і утримувати синусовий ритм не рекомендовано, тому за даними більшості досліджень розвиток передсердних аритмій завжди пов'язаний з ризиком раптової смерті. Порушення ФВ, ризик раптової смерті і дисфункція синусного вузла обмежують вибір антиаритмічного препарату. Катетерна абляція зазвичай ефективна, але виконати її складніше, ніж у пацієнтів без вади серця. Проводити її слід у спеціалізованому центрі.

Тетрада Фалло

Передсердні розрізи, проведені під час оперативного лікування, призводять до виникнення рубцевозалежного тріпотіння передсердь. У більшості пацієнтів на ЕКГ синусовий ритм супроводжується повною блокадою правої ніжки пучка Гіса. Отже, суправентрикулярна тахікардія виникає при сповільненні проведення імпульсу по правій ніжці пучка Гіса. Тріпотіння передсердь погіршує гемодинаміку у деяких пацієнтів. Невідкладну допомогу проводять залежно від стабіль-

Таблиця 5.9

Рекомендації щодо лікування суправентрикулярних тахікардій у дорослих із вродженими вадами серця

Клінічна ситуація	Рекомендації	Ефективність
Неефективна терапія антиаритмічними і симптоматичними засобами		
Прооперований ДМПП*	Катетерна абляція у спеціалізованому центрі	Високоефективно
Прооперована за методикою Mustard або Senning транспозиція магістральних судин	Катетерна абляція у спеціалізованому центрі	Високоефективно
Неоперований безсимптомний ДМПП гемодинамічно незначимий	Закриття ДМПП для лікування аритмії	Неефективно
Неоперований гемодинамічно значимий ДМПП з тріпотінням передсердь**	Закриття ДМПП з абляцією зони перешийка	Високоефективно
Пароксизмальна суправентрикулярна тахікардія і аномалія Ебштейна з гемодинамічними порушеннями і показаннями для хірургічного лікування	Хірургічна абляція додаткових шляхів проведення під час оперативного лікування у спеціалізованому центрі	Високоефективно

*ДМПП — дефект міжпередсердної перегородки; **терапія для відновлення і профілактики така сама, як і при тріпотінні передсердь.

ності гемодинаміки пацієнта. Правильна діагностика порушення ритму дуже важлива для підбору терапії. Показані ЕФД і консультація аритмолога. Тріпотіння передсердь може бути істмус- і рубцевозалежним. Розвиток тріпотіння передсердь може бути ознакою мітральної і трикуспідальної функціональної регургітації. У такому випадку рекомендоване повторне оперативне лікування. Постійну антиаритмічну терапію проводять так само, як і у вищевикладених випадках.

Аномалія Ебштейна

Наявність додаткових шляхів проведення діагностують у 25% хворих, найчастіше вони розміщуються справа. При цій патології реєструються AV-реципрокна тахікардія, передсердна тахікардія, фібриляція передсердь і ектопічна передсердна тахікардія. Блокада правої ніжки пучка Гіса вказує на наявність додаткового провідного шляху в правих відділах, але також може й маскувати наявність передзбудження на ЕКГ. Ознаки блокади правої ніжки пучка Гіса можуть бути при антидромній тахікардії за участю додаткових шляхів проведення, при шлуночковій тахікардії, AV-реципрокній тахікардії або тріпотінні передсердь. Вада може бути незначною і не проявлятися симптоматикою. Навпаки, регургітація на трикуспідальному клапані може бути причиною ціанозу і погіршення гемодинаміки, що може збільшувати порушення ритму. Залежно від значимості вади і виду аритмії порушення ритму можуть призводити до смерті. Раптова смерть може бути наслідком частих шлуночкових скорочень при фібриляції передсердь на фоні додаткових шляхів проведення. Якщо ця вада вимагає оперативного лікування, а у пацієнта зареєстрована суправентрикулярна тахікардія, хірургічне лікування аритмії слід розглядати як етап корекції вади. Показане передопераційне ЕФД. Невдалий перетин додаткових шляхів проведення може бути причиною реципрокної тахікардії і нестабільності пацієнта в періопераційний період, тому катетерна абляція показана перед операцією. Наявність вродженої вади серця і додаткових шляхів проведення утруднюють діагностику і точне визначення локалізації додаткових шляхів проведення. За даними Pediatric Radiofriguency Ablation Registry з 65 пацієнтів лише в 75–89% абляція була успішною залежно від локалізації додаткових шляхів проведення (на перегородці, на вільній стінці). Рецидиви аритмії реєстрували після абляції у 32%.

Реконструкції передсердно-легеневого шунта за методом Fontan

Рубцевозалежне тріпотіння або фібриляція передсердь бувають у 57% пацієнтів залежно від специфіки операції. Передсердні порушення ритму можуть викликати швидке погіршення гемодинаміки та призводити до зупинки серця. Засоби невідкладної допомоги при тріпотінні передсердь викладені вище. Катетерна абляція може бути ефективною, але при наявності декількох ланцюгів обертання збудження, проведення її утруднено. Операцію необхідно виконувати тільки у високоспеціалізованих центрах. На додаток до низької ефективності самої катетерної абляції при реконструкції передсердно-легеневого шунта за методом Fontan досить висока частота рецидивів після спочатку успішної абляції, що знижує ефективність цього виду лікування. Табл. 5.9 містить рекомендації щодо лікування суправентрикулярних тахікардій при вроджених вадах серця у повнолітніх пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ардашев В.Н., Стеклов В.И. (1998) Лечение нарушений сердечного ритма. Москва, 165 с.
2. Бунин Ю.А. (2003) Лечение тахиаритмий сердца. Москва, 114 с.
3. Ди Марко Дж. (1996) Нарушения ритма и проводимости сердца. Кардиология в таблицах и схемах. Под ред. М. Фрида и С. Грайнса. Практика, Москва, с. 201–235.
4. Дощицин В.Л. (1993) Лечение аритмий сердца. Медицина, Москва, 320 с.
5. Дощицин В.Л., Чернова Е.В. (1996) Неотложная помощь больным с нарушениями сердечного ритма. Рос. кардиол. журн., 6: 13–17.
6. Кушаковский М.С. (1992) Аритмии сердца. Гиппократ, Санкт-Петербург, 544 с.
7. Кушаковский М.С. (1998) Аритмии сердца. 2-е изд., Фолиант, Санкт-Петербург, 640 с.
8. Мазур Н.А. (1992) Пароксизмальные тахикардии. Медицина, Москва, 205 с.
9. Мандел В.Дж. (1996) Аритмии сердца. Медицина, Москва, т. 1, с. 453–507.
10. Миклашевич И.М., Школьников М.А., Сыркин А.Л. (2002) Естественное течение суправентрикулярных тахиаритмий, манифестировавших в детском возрасте. Вестн. аритмол., 12(15): 60–65.
11. Прохорович Е.А., Талибов О.Б., Тополянский А.В. (2002) Лечение нарушений ритма и проводимости на догоспитальном этапе. Леч. врач, 3: 56–60.
12. Рекомендации Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции по проведению клинических электрофизиологических исследований, катетерной абляции и имплантации антиаритмических устройств. Золотой абрикос, Москва, 238 с.
13. Руда М.Я., Меркулова И.Н., Драгнев А.Г. и др. (1996) Клиническое изучение нового антиаритмического препарата III класса нибентана. Сообщение 2: эффективность у больных с суправентрикулярными нарушениями ритма. Кардиология, 6: 28–37.
14. Фомина И.Г. (2003) Нарушения сердечного ритма. Рус. врач, 192 с.
15. Фролов А.И. (1997) Пароксизмальные суправентрикулярные тахикардии. Лікування та діагностика, 3: 55.
16. ACC/AHA/ESC guidelines for management of patients with atrial fibrillation (2001) European Heart J., 22: 1852–1923.
17. Blomstrm-Lundqvist and Scheinman M.M. et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias – Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias).

ГЛАВА 6 ■ ШЛУНОЧКОВІ ПОРУШЕННЯ РИТМУ СЕРЦЯ ТА РАПТОВА СЕРЦЕВА СМЕРТЬ

О.С. Сичов, Т.В. Гетьман

СУЧАСНА КЛІНІЧНА ТЕРМІНОЛОГІЯ РАПТОВОЇ СЕРЦЕВОЇ СМЕРТІ 1127
ЕПІДЕМІОЛОГІЯ 1128
ШЛЯХИ ЗАПОБІГАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕРЦЯ, ЩО ЗМЕНШУЮТЬ СХИЛЬНІСТЬ ДО ВИНИКНЕННЯ РАПТОВОЇ СЕРЦЕВОЇ СМЕРТІ 1128
ФАКТОРИ РИЗИКУ РАПТОВОЇ СЕРЦЕВОЇ СМЕРТІ У ПОПУЛЯЦІЇ 1129
ОЦІНКА КЛІНІЧНОГО ТА ПРОГНОСТИЧНОГО ЗНАЧЕННЯ ШЛУНОЧКОВИХ АРИТМІЙ, МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ АРИТМОГЕННОГО СУБСТРАТУ 1132
ПРОФІЛАКТИКА РАПТОВОЇ СЕРЦЕВОЇ СМЕРТІ: ЗАГАЛЬНІ ПІДХОДИ 1136
ПРОФІЛАКТИКА РАПТОВОЇ СЕРЦЕВОЇ СМЕРТІ ПРИ РІЗНИХ КЛІНІЧНИХ СТАНАХ 1140
Профілактика раптової серцевої смерті у період вагітності
Профілактика раптової серцевої смерті в осіб похилого віку
Раптова смерть у дітей
ПЕРВИННА ПРОФІЛАКТИКА РАПТОВОЇ СЕРЦЕВОЇ СМЕРТІ ПРИ «ІСТИННО ЕЛЕКТРИЧНИХ» ЗАХВОРЮВАННЯХ СЕРЦЯ 1151
Синдром подовженого інтервалу *Q–T*
Синдром Бругада
Ідіопатична фібриляція шлуночків
Алгоритми диференційованого ведення хворих зі шлуночковими порушеннями ритму
ТАХІКАРДІЯ ІЗ ШИРОКИМИ КОМПЛЕКСАМИ (СТІЙКА ШЛУНОЧКОВА ТАХІКАРДІЯ) 1156
НЕВІДКЛАДНА ДОПОМОГА ПРИ РАПТОВІЙ ЗУПИНЦІ КРОВООБІГУ 1157
Догоспітальний етап
Госпітальний етап
Дефібриляція
Вентиляція
Прекардіальний удар
Доступ до судин
Насичувальна інфузія
Додаткова інфузія
Можливі оборотні причини неефективності серцево-легеневої реанімації
АВТОМАТИЧНІ ЗОВНІШНІ ДЕФІБРИЛЯТОРИ І ДЕФІБРИЛЯТОРИ-КАРДІОВЕРТЕРИ: ЗНАЧЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ШИРОКОГО ЗАСТОСУВАННЯ 1163
Впровадження автоматичних зовнішніх дефібриляторів у країнах Європи та США
Сучасні автоматичні зовнішні дефібрилятори
Рекомендовані напрямки застосування зовнішніх дефібриляторів
Оснащення автоматичними дефібриляторами-кардіовертерами реанімаційних, кардіореанімаційних відділень і палат інтенсивної терапії
ВИСНОВКИ 1166
ЛІТЕРАТУРА 1167

Незважаючи на безумовні досягнення в лікуванні захворювань серця, розробку нових і сучасних технологій діагностики та лікування, проблема раптової серцевої смерті навіть у розвинених країнах дотепер залишається невирішеною. Близько 13% випадків смерті від усіх причин виникають раптово, а 88% з них зумовлені раптовою серцевою смертю. У розвинених країнах щорічно раптово помирає 1 з 1 тис. дорослих осіб.

Причиною звернення експертів до цієї проблеми стала поява та накопичення великої кількості нових даних (за результатами великих рандомізованих і проспективних досліджень) про раптову смерть як у пацієнтів із гострим ІМ

і СН, так і в осіб із більш нечастими захворюваннями, при яких раптова смерть також є частим ускладненням. Рекомендації щодо лікування шлуночкових аритмій і профілактики раптової серцевої смерті були запропоновані Європейським товариством кардіологів (ЄТК) у 2006 р. у якості базових для розробки національних рекомендацій товариствами — членами ЄТК. Запропоновані методи як первинної, так і вторинної профілактики базуються на чіткій стратифікації факторів ризику, що підтверджені результатами проведених за останній час міжнародних мультицентрових досліджень.

Звичайно, співвідношення вартість/ефективність, а також можливості реального впровадження існуючих підходів до профілактики раптової серцевої смерті залежать від рівня суспільного розвитку та медичних технологій. Тому використовувати рекомендації в повному обсязі в Україні сьогодні неможливо (особливо щодо застосування імплантованих штучних кардіовертерів-дефібриляторів). Але, з огляду на сучасні тенденції інтеграції України з європейськими країнами, вітчизняні фахівці повинні бути ознайомлені з усіма новітніми технологіями, щоб мати можливість обговорювати з пацієнтом усі існуючі можливості для запобігання смерті.

СУЧАСНА КЛІНІЧНА ТЕРМІНОЛОГІЯ РАПТОВОЇ СЕРЦЕВОЇ СМЕРТІ

Термін «раптова серцева смерть» використовували протягом декількох сторіч і стільки ж часу проводилася полеміка щодо його визначення. Приводом для дебатів завжди було питання, коли несподівану смерть слід називати раптовою і яким чином встановити її кардіальне походження. Було запропоновано кілька критеріїв для того, щоб пов'язати раптову серцеву смерть з певним видом такої. Ключові концепції, що є основними при визначенні раптової смерті — нетравматичний характер випадку і той факт, що раптова смерть несподівана та миттєва. Щоб уточнити термін «раптова серцева смерть», було введено слово «кардіальна». Подальша субкласифікація була створена з метою розмежування коронарного і некоронарного генезу раптової серцевої смерті. Спочатку було запропоновано вважати раптовою смертю випадок із клінічними проявами до 24 год, але надалі цей строк був зменшений до 1 год або навіть миті, щоб пояснити найбільш імовірний аритмічний механізм раптової смерті. Внаслідок цього з'явилася велика невідповідність у визначеннях, які використовують у різних клінічних дослідженнях. Проблеми, пов'язані з визначенням способу смерті були предметом дебатів для багатьох авторів. Дуже складно класифікувати випадки смерті, які відбуваються без свідків, як, наприклад, «знайдений мертвим у ліжку». Більшість авторів помилково зараховували такі події до раптової серцевої смерті, навіть тому, що часто неможливо визначити, скільки часу пацієнт залишався живим або протягом якого періоду він відчував симптоми, що передують смерті.

У рекомендаціях ЄТК раптову серцеву смерть визначають як «природну смерть внаслідок серцевих причин, якій передує раптова втрата свідомості протягом 1 год від початку гострих симптомів; можливе діагностування попереднього захворювання серця, але час і спосіб настання смерті несподівані».

У класифікації серцево-судинних захворювань Асоціації кардіологів України раптова серцева смерть знайшла своє відображення і погоджена з МКХ 10-го перегляду:

Раптова серцева смерть (аритмічна) — I46.1 *(смерть, що настала протягом 1 год після появи перших симптомів захворювання або істотного погіршення стану хворого на фоні стабільного хронічного перебігу захворювання):*

• з відновленням серцевої діяльності:
- фібриляція шлуночків;
- асистолія;
- електромеханічна дисоціація (відзначається по можливості);

• раптова серцева смерть (необоротна):
- фібриляція шлуночків;
- асистолія;
- електромеханічна дисоціація (відзначається по можливості).

Зупинка серця (смерть, що наступила пізніше, ніж через 1 год після появи або збільшення вираженості симптомів захворювання):

• з відновленням серцевої діяльності 145.0;
• зупинка серця (необоротна) 146.9.

Як приклад — клінічний діагноз: аритмогенна дисплазія ПШ, стійка мономорфна шлуночкова тахікардія, раптова серцева смерть (аритмічна), необоротна (фібриляція шлуночків, асистолія, 06.12.2002).

У багатьох випадках раптова серцева смерть є першим, але разом з тим фатальним проявом захворювання серця, і тому основний напрямок досліджень — пошук маркерів ризику та шляхів ефективної профілактики раптової серцевої смерті.

Клінічні прояви раптової серцевої смерті залежать від наявності певного механізму. Відповідно до результатів одного із досліджень серед загальної кількості 157 амбулаторних хворих, які перенесли раптову серцеву смерть під час проведення холтерівського моніторування, смертельні випадки

були внаслідок шлуночкових фібриляцій — 62,4%, брадиаритмії — 16,5%, пірует-тахікардії — 12,7%, первинної шлуночкової тахікардії — 8,3%. Зміна сегмента *ST* відзначена у 12,6%. Чим більш точно встановлений механізм, тим ефективніше можуть бути профілактичні заходи. Хоча і доведено, що в більшості випадків раптової смерті після ІМ основною причиною є тахіаритмії, є й інші механізми, які можуть призводити до раптової смерті, наприклад розрив аорти, розрив субарахноїдальної аневризми, розрив серця і його тампонада, масивна легенева емболія та ін. З іншого боку, смерть може все-таки бути аритмогенною за природою, але не виникає раптово, наприклад, пацієнт, що вмирає в лікарні від гемодинамічного колапсу та ускладнень при стійкій шлуночковій тахікардії.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Найбільш важливою причиною смерті серед дорослого населення промислового світу є раптова серцева смерть при ІХС. Біля 5–10% випадків раптової серцевої смерті виникає при відсутності ІХС і СН. Частота випадків виникнення раптової серцевої смерті в різних дослідженнях коливається в діапазоні 0,36–1,28 на 1 тис. жителів/рік. У цих дослідженнях були розглянуті тільки хворі, що були реанімовані службою невідкладної допомоги, або факт раптової смерті був констатований свідками, тому наведені дані нижчі реальних показників раптової серцевої смерті в загальній популяції.

Випадки виникнення раптової серцевої смерті поза лікарнею залежать від віку, статі та наявності або відсутності в анамнезі серцево-судинних захворювань. У чоловіків віком 60–69 років з попереднім анамнезом захворювання серця рівень виникнення раптової серцевої смерті становить 8 на 1 тис. населення/рік. Були вивчені випадки зупинки серця поза лікарнею у осіб віком 20–75 років. 21% усіх летальних результатів були раптовими і несподіваними у чоловіків і 14,5% — у жінок. 80% негоспітальних випадків смерті виникло вдома і близько 20% — на вулиці або в громадських місцях. При дослідженні 300 тис. випадків раптової смерті в США відзначено, що їх серед населення було дещо >1 на 1 тис. на рік.

Найпоширенішою причиною раптової серцевої смерті є гострий коронарний синдром; у 25% пацієнтів з ІХС, що померли раптово, раптова серцева смерть є першим і єдиним проявом захворювання. На раптову серцеву смерть доводиться також 40–50% випадків смерті хворих із СН. У пацієнтів у постінфарктний період при високому ризику (дані досліджень EMIAT, CAMIAT, TRACE, SWORD, DINAMIT) сукупна раптова аритмічна смертність досягла орієнтовно 5% за 1 рік і 9% за 2 роки, у той час як кардіальна смерть неаритмічного генезу склала відповідно 4 і 7%. Формуванню раптової серцевої смерті сприяє ГЛШ.

Разом з тим майже в 12% випадків причина раптової серцевої смерті залишається невстановленою, з огляду на те, що при аутопсії або після всебічного медичного обстеження пацієнтів, які перенесли зупинку серця, ознак серцевого захворювання не виявляють. Відсоток пацієнтів, що вмирають раптово без діагностованого захворювання серця, найбільший у молодому віці. Час від часу з'являються повідомлення про випадки раптової серцевої смерті серед відомих спортсменів, здавалося б, осіб з відмінним станом здоров'я. З епідеміологічної точки зору раптова серцева смерть у молодому віці, насамперед у осіб без клінічних ознак захворювання серця, має обмежене значення, оскільки на неї доводиться лише незначна частина випадків раптової серцевої смерті, що реєструються у загальній популяції. Втім, жертвами раптової серцевої смерті стають практично здорові люди, передчасна смерть яких має трагічні наслідки для родини та суспільства. Захворювання й стани, при яких найчастіше розвивається раптова серцева смерть, наведені в табл. 6.1.

Таблиця 6.1

Захворювання і стани, при яких найчастіше розвивається раптова серцева смерть

- Гострий коронарний синдром
- Постінфарктний кардіосклероз
- СН
- ГКМП
- ДКМП
- Міокардит
- Аортальний стеноз
- Пролапс мітрального клапана
- Порушення проведення імпульсу
- WPW-синдром
- Синдром подовженого інтервала *Q–T*
- Синдром Бругада
- Аритмогенна дисплазія ПШ
- Аномальний розвиток коронарних артерій
- Міокардіальні «містки»
- «Спортивне серце»

ШЛЯХИ ЗАПОБІГАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕРЦЯ, ЩО ЗМЕНШУЮТЬ СХИЛЬНІСТЬ ДО ВИНИКНЕННЯ РАПТОВОЇ СЕРЦЕВОЇ СМЕРТІ

З метою профілактики значному контингенту населення необхідно рекомендувати загальні поради щодо способу життя (з огляду на співвід-

ношення вартість/користь лікування). Основна можливість зменшити кількість раптової серцевої смерті в популяції складається в зменшенні поширеності ІХС. Групи високого ризику серед населення слід ідентифікувати окремо. Ідентифікація та лікування таких пацієнтів — основне завдання сучасної кардіології.

Типи профілактики раптової серцевої смерті по-різному розглядають в епідеміологічних та клінічних дослідженнях. З погляду епідеміологів первинна профілактика полягає у запобіганні виникнення захворювання та факторів ризику, вторинна — у виявленні безсимптомного захворювання та застосуванні відповідних терапевтичних заходів з метою запобігання його прогресування. Епідеміологи використовують також термін «третинна профілактика», позначаючи їм заходи, спрямовані на запобігання подальшого погіршення стану хворого або виникнення ускладнень після того, як захворювання вже проявилося певними ознаками.

З клінічної точки зору первинна профілактика раптової серцевої смерті повинна бути спрямована на попередження гострого коронарного синдрому (основної причини раптової серцевої смерті) та інших станів, що сприяють формуванню стійкого або динамічного аритмогенного субстрату в міокарді шлуночків. На відміну від епідеміологічних досліджень, де запобігання раптової смерті аритмічного генезу в осіб, що перенесли ІМ, або у пацієнтів з дисфункцією ЛШ розглядають як третинну профілактику, в клінічній практиці термін «третинна профілактика» не застосовують. Під первинною профілактикою клініцисти мають на увазі терапевтичні заходи з метою попередження раптової серцевої смерті у пацієнтів, у яких, незважаючи на структурне захворювання серця, ніколи раніше не виявляли злоякісних шлуночкових тахіаритмій, а під вторинною профілактикою — заходи по запобіганню раптової серцевої смерті у осіб, реанімованих після епізоду раптової серцевої смерті або після перенесених епізодів життєво небезпечних аритмій серця.

Профілактика раптової серцевої смерті включає заходи, які здійснюються на різних рівнях (етапах):

• запобігання захворювань серця, що підвищують схильність до виникнення раптової серцевої смерті;

• раннє виявлення й усунення станів, що підвищують схильність до виникнення раптової серцевої смерті;

• стратифікація ризику у пацієнтів із захворюваннями серця, у тому числі зі шлуночковими порушеннями ритму, з метою виявлення та захисту осіб з найвищим ступенем ризику;

• негайна та ефективна реанімація у випадку раптової серцевої смерті;

• лікування осіб, які перенесли епізод раптової серцевої смерті і були успішно реанімовані.

Безумовно, на кожному наступному етапі коло пацієнтів, яким можуть бути проведені відповідні лікувально-профілактичні заходи, стає все більш вузьким. З іншого боку, підвищується показник абсолютного ризику і тому поліпшується співвідношення вартості й ефективності профілактичних заходів.

ФАКТОРИ РИЗИКУ РАПТОВОЇ СЕРЦЕВОЇ СМЕРТІ У ПОПУЛЯЦІЇ

Популяційні дослідження в багатьох промислових країнах продемонстрували, що фактори ризику раптової серцевої смерті — переважно такі ж, як і ІХС: підвищення рівня загального ХС і ЛПНЩ, АГ, тютюнопаління і цукровий діабет. У багатьох дослідженнях намагалися ідентифікувати фактори ризику, які допомогли б вірогідно прогнозувати раптову серцеву смерть на противагу гострому ІМ і/або іншим проявам коронарної хвороби в підгрупах населення без діагностованої хвороби серця. У деяких дослідженнях також згадується як специфічний фактор ризику — підвищення ритму серця і велика кількість споживання алкоголю.

Раптова серцева смерть при відсутності ознак структурного захворювання серця

При наявності адекватних діагностичних засобів і достатньої наполегливості дослідників навіть у випадках раптової серцевої смерті без наявності серцевої патології, можна виявити порушення структурно-функціонального стану міокарда. Незалежними механізмами патогенезу раптової серцевої смерті у молодих людей є минуща дія тригерів (запускаючих факторів), вроджені або набуті порушення реполяризації, а також тяжко діагностовані доступними інструментальними дослідженнями зміни міокарда (табл. 6.2).

Очевидно, у міру виявлення цих механізмів діапазон випадків ідіопатичної фібриляції шлуночків буде поступово зменшуватися, а можливості індивідуалізованої профілактики раптової серцевої смерті розширюватися.

Частота, з якою відзначаються випадки раптової серцевої смерті залежно від віку пацієнтів

Співвідношення етіологічних факторів і поширеність раптової серцевої смерті, безумовно, залежать від віку. Провідні причини раптової серцевої смерті у осіб віком до 35 років — міокардит, ГКМП, вроджений синдром подовженого інтервалу *Q–T*, аритмогенна дисплазія ПШ, синдром Бругада, ідіопатична фібриляція шлуночків.

В осіб віком старше 40 років поширеність раптової серцевої смерті в популяції стрімко підвищується, а серед причин раптової серцевої смерті домінують ІХС і кардіоміопатії. У пацієнтів, які раніше перенесли гострий коронарний синдром, імовірність раптової серцевої смерті становить 5% на рік, з ФВ ЛШ <35% і/або СН — 20%, після перенесеної зупинки серця або небезпечних для життя порушень ритму з успішною реанімацією — 25%, у пацієнтів з групи високого ризику після перенесеного ІМ >30% на рік. Ще раз підкреслимо, що в загальній популяції дорослих осіб імовірність раптової серцевої смерті становить у середньому 1 випадок на 1 тис. на рік, і раптова серцева смерть є однією з основних причин смерті в розвинених країнах. Ці дані свідчать про важливість профілактики раптової серцевої смерті як глобальної медико-соціальної проблеми.

Таблиця 6.2

Фактори формування раптової серцевої смерті у пацієнтів без ознак структурного захворювання серця

Основні групи факторів формування раптової серцевої смерті	Фактори і клінічні синдроми
I. Перехідні тригерні події	Токсичні, метаболічні, електролітний дисбаланс Вегетативні і нейрофізіологічні порушення Ішемія або реперфузія Гемодинамічні зміни
II. Порушення реполяризації високого ризику	Вроджений синдром подовженого інтервалу *Q–T* Набутий синдром подовженого інтервалу *Q–T* Аритмогенна дія препаратів; взаємодія лікарських речовин
III. Клінічно приховане захворювання серця	Недіагностовано Яке не вдається діагностувати
IV. Ідіопатична фібриляція шлуночків	Не встановлені

Гіпертензія і ГЛШ

Гіпертензія — відомий фактор ризику ІХС, але кілька епідеміологічних досліджень показали, що вона відіграє непропорційну роль у підвищенні ризику раптової серцевої смерті. Ефект зниження АТ при виникненні раптової серцевої смерті чітко не був встановлений за допомогою рандомізованих досліджень у зв'язку з невеликою кількістю досліджених і недостатньо високим ризиком кардіальної смерті. Основний механізм, за допомогою якого АГ призводить до раптової серцевої смерті — це ГЛШ. Інші детермінанти ГЛШ включають вік, ожиріння, високий рівень глюкози в крові та генетичні фактори.

Ліпіди

Епідеміологічний зв'язок між підвищеним рівнем ХС (ХС ЛПНЩ) і ризиком усіх проявів ІХС, включаючи раптову серцеву смерть, добре відомі. Тому одна зі стратегій оцінки ймовірності раптової серцевої смерті — популяційний підхід з метою кращого виявлення ІХС та субклінічних структурних змін міокарда. У цьому випадку стратифікація ризику раптової серцевої смерті є невід'ємною частиною оцінки загального ризику у пацієнтів з ІХС. Проведення скринінгового обстеження і особливе втручання з метою корекції факторів ризику ІХС у всій популяції пов'язані з природними труднощами. Більш реальне і перспективне обстеження та втручання у чітко визначених контингентів. Прикладом такого скринінгу можуть бути оцінка ліпідного профілю та реєстрація ЕКГ у спортсменів високої кваліфікації. Очевидно, вибір того або іншого контингенту для скринінгового обстеження, а також його обсяг залежать від співвідношення вартості й очікуваної ефективності.

Оскільки найпоширенішою причиною раптової смерті є ІХС, логічно припустити, що у запобіганні раптової серцевої смерті найбільший ефект може дати корекція ішемії і пов'язаних з нею станів, зокрема приголомшеного, внаслідок реперфузійного ушкодження або гібернованого міокарда. У цих випадках профілактика раптової серцевої смерті не може розглядатися як самостійний напрямок лікування ІХС, а є одним із позитивних наслідків адекватної протиішемічної терапії. За даними ряду досліджень реваскуляризація серцевого м'яза методами АКШ або перкутанної транслюмінальної коронарної ангіопластики дозволяє не тільки поліпшити функціональний стан і якість життя, але й зменшити кількість різних кінцевих точок у хворих з ІХС і критичними стенозами коронарних артерій, у тому числі ймовірність розвитку у них раптової серцевої смерті. Наявність міокарда, що погано скорочується, але залишається життєздатним (гібернованим), є незалежним чинником ризику раптової серцевої смерті, відновлення ж коронарного кровопостачання дозволяє знизити чутливість шлуночків. Встановлено, що адекватна корекція ішемії міокарда особливо ефективна для попередження раптової серцевої смерті у пацієнтів з такими клінічними показниками:

1) функція ЛШ відносно збережена (ФВ ЛШ 40–45%), без аневризми;

2) під час перенесеного раніше епізоду раптової серцевої смерті була зареєстрована фібриляція шлуночків;

3) при внутрішньосерцевому ЕФД нестійка мономорфна шлуночкова тахікардія, але була індукована фібриляція шлуночків;

4) при навантаженні відтворювалася ішемія міокарда;

5) під час коронарографії виявлений критичний стеноз судини, що живить ішемізований або гібернований міокард.

У випадку, якщо пацієнтам з ІХС не може бути проведена повна реваскуляризація або є виражені зміни функції або геометрії шлуночків, так само як при кардіоміопатіях, переважно проводять заходи, спрямовані на лікування основного захворювання. Слід зазначити, що частота виникнення раптової серцевої смерті протягом останніх років є однією з кінцевих точок контрольованих досліджень ефективності медикаментозних і немедикаментозних засобів лікування кардіологічних захворювань, зокрема ІХС і СН. У цих дослідженнях, що відповідають критеріям доказової медицини, здатність знижувати ризик раптової серцевої смерті у пацієнтів після ІМ переконливо доведена для блокаторів β-адренорецепторів, інгібіторів АПФ і статинів, а у пацієнтів із СН — для інгібіторів АПФ (еналаприл, каптоприл, лізиноприл та ін.), блокаторів β-адренорецепторів (метопролол, бізопролол і карведилол) і антагоністів рецепторів альдостерону (спіронолактон). З урахуванням маркерів ризику небезпечних для життя аритмій вирішується питання про імплантацію автоматичного внутрішнього штучного кардіовертера-дефібрилятора.

Дієтичні фактори

Вивчення американськими лікарями 20 551 чоловіка віком 40–84 років без ІМ в анамнезі показало, що у пацієнтів, що вживають рибу не менше 1 разу на тиждень, відносний ризик раптової серцевої смерті становив 0,48 (p=0,04) порівняно з тими, які вживали рибу <1 разу на місяць. Цей ефект не залежав від інших факторів ризику. Доведено, що вживання морських продуктів, що містять омега-3 жирні кислоти, було також пов'язане зі зниженням ризику раптової серцевої смерті.

Фізична активність

Зв'язок між значним навантаженням і раптовою серцевою смертю добре відомий, але основні механізми не встановлені. Оскільки ризик раптової серцевої смерті й ІМ, як відомо, значно зростає під час фізичного навантаження, важливим для охорони здоров'я є питання про те, чи знижує ризик раптової серцевої смерті регулярне виконання помірного фізичного навантаження. Після корекції інших коронарних факторів ризику було встановлено, що частота раптової серцевої смерті у суб'єктів, що регулярно виконують помірне фізичне навантаження (наприклад робота в саду або прогулянка) або вправи підвищеної інтенсивності протягом >60 хв на тиждень, була приблизно на 70% нижчою, ніж у осіб, що не виконують нічого з перерахованого вище. Ці дані свідчать на користь регулярної фізичної активності з метою профілактики раптової серцевої смерті.

Вживання алкоголю

Так само, як у випадку з фізичними вправами, існує залежність між вживанням алкоголю і ризиком раптової серцевої смерті. Надмірне вживання алкоголю, особливо тривале, підвищує ризик раптової серцевої смерті. Цей взаємозв'язок можна пояснити виявленням подовженого інтервалу $Q–T$ у алкоголіків. Проте ряд робіт, присвячених цій темі, свідчать про позитивний ефект помірного (до 30–40 мл/добу в перерахунку на етиловий спирт) вживання алкоголю для профілактики раптової серцевої смерті.

ЧСС і її варіабельність

Підвищення ЧСС і низька варіабельність серцевого ритму були доведені як незалежні фактори ризику раптової серцевої смерті в проведених численних дослідженнях. Взаємозв'язок між підвищеною ЧСС і раптовою серцевою смертю відзначений у осіб з/без хвороб серця, з підвищеним ІМТ. Зниження варіабельності ритму серця свідчить про дисбаланс вегетативної регуляції серцевого ритму зі зниженням активності парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи й подальшим зниженням порога формування шлуночкових порушень ритму високих градацій. Відомо, що низькі показники добової варіабельності серцевого ритму після гострого ІМ (стандартна погрішність інтервалів $R–R$ через добу — <40–50 мс) є високочутливим провісником зменшення тривалості життя внаслідок розвитку в майбутньому шлуночкової тахікардії та фібриляції шлуночків, навіть порівняно з такими важливими прогностичними факторами, як ФВ ЛШ і реєстрація шлуночкових порушень ритму високих градацій при холтерівському моніторуванні ЕКГ.

Тютюнопаління

Доведено, що тютюнопаління — незалежний фактор ризику раптової серцевої смерті та ІМ. Це стосується і пацієнтів без ІХС. Тривале тютюнопаління є також незалежним фактором ризику

для повторної раптової серцевої смерті у пацієнтів, які вже перенесли негоспітальну зупинку серця.

Цукровий діабет

У літературі висловлюються протилежні думки щодо того, чи є зниження толерантності до глюкози або цукровий діабет незалежним фактором ризику раптової серцевої смерті. Результати Австралійського і Паризького проспективного досліджень свідчать, що цукровий діабет в анамнезі є значимим чинником ризику раптової серцевої смерті. Навпаки, Американське дослідження вважає діабет фактором ризику раптової серцевої смерті тільки у хворих з доведеною ІХС. В інших дослідженнях, проведених у Фінляндії та Великобританії, цукровий діабет не був визначений як незалежний фактор ризику раптової серцевої смерті.

Зміни ЕКГ

12-канальна ЕКГ — простий неінвазивний метод, який можна широко застосовувати під час первинного обстеження пацієнта для оцінки серцево-судинного ризику. Розвиток комп'ютеризованих алгоритмів аналізу робить інтерпретацію ЕКГ доступною для лікарів некардіологічного профілю. Проведені дослідження підтвердили прогностичну цінність депресії сегмента *ST* або інверсії зубця *T* як маркерів ризику серцево-судинної смерті й раптової серцевої смерті зокрема.

Інтервал *Q–T*

Цінним неінвазивним маркером підвищеного ризику небезпечних для життя шлуночкових порушень ритму є збільшення тривалості інтервалу *Q–T*, причому не тільки як прояв вродженого синдрому подовження реполяризації шлуночків. За даними холтерівського моніторування ЕКГ раптовій аритмічній смерті в ряді випадків безпосередньо передує нетривале подовження інтервалу *Q–T*. Дослідники звертають увагу також на дисперсію *Q–T* — різницю між найбільшою та найменшою тривалістю інтервалу *Q–T* у різних відведеннях на поверхневій ЕКГ, зареєстрованій на 12-канальному електрокардіографі. У деяких хворих з дисфункцією або ГЛШ дисперсія інтервалу *Q–T* зростає до 85–100 мс і більше, що може свідчити про електричну негомогенність міокарда, збільшення неоднорідності реполяризації та схильності до розвитку шлуночкових порушень ритму високих градацій, особливо при поєднанні з іншими маркерами аритмогенезу. Дотепер немає однозначних рекомендацій з оптимального методу дослідження дисперсії реполяризації шлуночків у повсякденній клінічній практиці та її нормальних показниках. Тому цей параметр не враховували як предиктор розвитку раптової серцевої смерті.

ОЦІНКА КЛІНІЧНОГО ТА ПРОГНОСТИЧНОГО ЗНАЧЕННЯ ШЛУНОЧКОВИХ АРИТМІЙ, МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ АРИТМОГЕННОГО СУБСТРАТУ

Шлуночкові порушення ритму

Проблема шлуночкових порушень ритму займає особливе місце в сучасній кардіології, що зумовлено як високою частотою шлуночкових порушень ритму, так і труднощами оцінки необхідності їх подолання. Багато десятиріч зусилля дослідників були зосереджені на розробці засобів для усунення спонтанних шлуночкових порушень ритму на підставі глибокого вивчення електрофізіологічних механізмів формування аритмії. Надалі в 70-ті роки XX ст. з'явилися нові й надзвичайно ефективні антиаритмічні засоби, були введені нові методи підбору та оцінки ефективності терапії, зокрема холтерівське моніторування ЕКГ і внутрішньосерцеве ЕФД. Вони забезпечили можливість точної кількісної оцінки шлуночкових порушень ритму, характеристики морфологічних особливостей і субстрату аритмії (табл. 6.3), цілеспрямованого підбору лікування не тільки при шлуночковій екстрасистолії, але й при небезпечних для життя шлуночкових тахікардіях.

Переломною подією для клінічної аритмології стало наприкінці 1980-х років узагальнення результатів багатоцентрових досліджень CAST. Виявилося, що усунення шлуночкової екстрасистолії потужними й ефективними антиаритмічними засобами I класу не дозволяло запобігти раптовій смерті і, більше того, супроводжувалося погіршенням довгострокового прогнозу хворих з постінфарктною дисфункцією міокарда, насамперед за рахунок підвищення небезпеки проявів аритмогенної дії. Тому в 90-х роках XX ст. кардинально змінилася стратегія лікування шлуночкових порушень ритму, були переглянуті показання до застосування антиаритмічних препаратів у різних категорій хворих на підставі прогностичного аспекту оцінки ефективності терапії.

До найважливіших завдань ведення хворих зі шлуночковими порушеннями ритму належать:

1) усунення гемодинамічних змін і симптомів, викликаних аритмією (у тих випадках, коли аритмія симптоматична);

2) запобігання шлуночкових порушень ритму високих градацій, раптової серцевої смерті та поліпшення довгострокового прогнозу (у тих випадках, коли є маркери ризику раптової серцевої смерті).

Таблиця 6.3

Клінічна систематизація шлуночкових порушень ритму

Критерії систематизації	Систематизація
I. Кількість, морфологія і градація шлуночкових екстрасистол (Lown B., 1971)	I — поодинокі шлуночкові екстрасистоли (<30/год) II — часті мономорфні шлуночкові екстрасистоли (30/год) III — поліморфні шлуночкові екстрасистоли IVa — парні шлуночкові екстрасистоли IVb — пробіжки шлуночкової тахікардії V — ранні (*R* на *T*) шлуночкові екстрасистоли
II. Тривалість пароксизму шлуночкової тахікардії	Пробіжка шлуночкової тахікардії — 3–5 послідовних шлуночкових комплексів Нестійка шлуночкова тахікардія — ⩾6 послідовних шлуночкових скорочень тривалістю до 29 с з частотою скорочень >100 уд./хв (тривалість циклу <600 мс), що купіруються самостійно Стійка шлуночкова тахікардія — тривалість 30 с та/або необхідність купірування у зв'язку з порушенням гемодинаміки
III. Характер змін ЕКГ під час пароксизму шлуночкової тахікардії	Мономорфна шлуночкова тахікардія — з однорідною ЕКГ-морфологією комплексу *QRS* Поліморфна шлуночкова тахікардія — з нестабільною або поліморфною ЕКГ-морфологією комплексу *QRS* з тривалістю цикла 600–180 мс Тахікардія re-entry з блокадою ніжки пучка Гіса — шлуночкова тахікардія за механізмом re-entry із залученням системи Гіса — Пуркіньє, як правило, з ЕКГ-морфологією блокади лівої ніжки пучка Гіса, яка зазвичай развивається при наявності кардіоміопатії Пірует-тахікардія — шлуночкова тахікардія, асоційована з подовженим інтервалом *Q–T* або коригованим *Q–T*, що на ЕКГ характеризується обертанням верхівки комплексів *QRS* навколо ізоелектричної лінії при аритмії Двонаправлена шлуночкова тахікардія — шлуночкова тахікардія з відхиленням при скороченнях осі комплекса *QRS* у фронтальній площині, часто асоційована з інтоксикацією серцевими глікозидами
IV. Прогностичне значення шлуночкових аритмій	Доброякісні Потенційно злоякісні Злоякісні

У багатьох випадках шлуночкові порушення ритму не супроводжуються клінічними симптомами, а усунення аритмії далеко не завжди доцільне з огляду на ризик раптової серцевої смерті. Отже, призначенню терапевтичних заходів повинна передувати оцінка клініко-гемодинамічного й прогностичного значення аритмії у конкретного хворого.

Клініко-гемодинамічне значення шлуночкових порушень ритму полягає у можливості ставати причиною симптомів і синдромів, які або безпосередньо пов'язані з порушеннями гемодинаміки (синкопальні стани, стенокардія, СН, артеріальна гіпотензія і колапс), або, не погіршуючи стану гемодинаміки, негативно впливають на якість життя хворого (запаморочення, нудота, тривога, іноді страх і передсинкопе). Проте дуже часто шлуночкові порушення ритму мають безсимптомний перебіг.

Ретельний збір анамнезу та обстеження хворого дають можливість встановити прогностичне значення шлуночкових порушень ритму, які деякою мірою пов'язані з клініко-гемодинамічними порушеннями, але не завжди відповідають вираженим симптомам. Зокрема, в окремих випадках прогностично незначущі шлуночкові порушення ритму можуть супроводжуватися інвалідизуючими симптомами. З іншого боку, безсимптомні шлуночкові порушення ритму у хворих з тяжким структурним ураженням міокарда (насамперед постінфарктним кардіосклерозом і/або СН) значно погіршують прогноз. У хворих із систолічною дисфункцією міокарда і СН прогноз виживаності залежить від градації аритмії: поява шлуночкової екстрасистолії відображає тяжкість ураження серцевого м'яза і є своєрідним маркером помираючого серця, а шлуночкові порушення ритму високих градацій — ще й свідченням підвищення імовірності раптової аритмічної смерті.

Сучасна комплексна оцінка прогнозу хворих зі шлуночковими порушеннями ритму вимагає синтезу всієї наявної інформації не тільки про характер самого порушення ритму, але й про основне захворювання — етіологічний фактор шлуночкових порушень ритму. Це починається вже при опитуванні та об'єктивному огляді і є одним з основних завдань подальшого інстру-

Таблиця 6.4

Класифікація шлуночкових аритмій за прогностичною значимістю

Порівнювані критерії	Доброякісні	Потенційно злоякісні	Злоякісні
Ризик раптової смерті	Дуже низький	Низький або помірний	Високий
Клінічні прояви	Серцебиття, що виявлено при плановому огляді	Серцебиття, що виявлено при плановому огляді або масовому обстежені	Серцебиття, синкопальні стани, зупинка серця в анамнезі
Структурне ураження серця	Як правило, немає	Є	Є
Рубець або гіпертрофія серця	Немає	Є	Є
ФВ ЛШ	Нормальна (>55%)	Помірно знижена (30–55%)	Значно знижена (<30%)
Частота шлуночкової екстрасистолії	Незначна або помірна	Помірна або значна	Помірна або значна
Парні шлуночкові екстрасистоли або нестійка (тривалістю <30 с) шлуночкова тахікардія	Немає	Є	Є
Стійка (тривалістю >30 с) шлуночкова тахікардія	Немає	Немає	Є
Гемодинамічні наслідки аритмії	Немає	Немає або незначні	Помірні або виражені

ментального обстеження хворих зі шлуночковими порушеннями ритму (табл. 6.4).

Обов'язковим елементом обстеження хворих та оцінки прогностичного значення аритмії є ехоКГ-дослідження, що надає важливу інформацію про структурне ураження серця, наявність рубцевих змін міокарда і його гіпертрофії, а також про ступінь дисфункції ЛШ (табл. 6.5).

Шлуночкові порушення ритму вважають доброякісними, якщо вони не викликають порушень гемодинаміки, не пов'язані зі структурним ураженням серцевого м'яза і мають низьку градацію (поодинокі шлуночкові екстрасистоли). Шлуночкові порушення ритму розцінюють як доброякісні приблизно у 30% усіх хворих із симптоматичними шлуночковими аритміями.

Потенційно злоякісні шлуночкові порушення ритму пов'язані зі структурною патологією міокарда, дисфункцією серцевого м'яза, але також не викликають істотних гемодинамічних симптомів. Потенційно злоякісними можуть бути шлуночкові порушення ритму будь-яких градацій, за винятком стійкої шлуночкової тахікардії. До цього класу належать близько 65% усіх випадків шлуночкових порушень ритму.

Злоякісні шлуночкові порушення ритму майже завжди виникають на фоні тяжкої структурної патології та дисфункції міокарда, викликають значимі гемодинамічні порушення і є шлуночковими порушеннями високої градації (зазвичай це пароксизми стійкої шлуночкової тахікардії). До злоякісних належать до 5% усіх випадків шлуночкових порушень ритму.

З метою встановлення частоти і градації аритмії у хворих зі шлуночковими порушеннями ритму досить зареєструвати звичайну ЕКГ спокою. Показан-

Таблиця 6.5

Ступені тяжкості структурного ураження серця та їх потенційний вплив на ризик та ефективність антиаритмічної терапії

Ступінь	Характеристика ураження серця	Ризик	Ефективність
I	Структурна патологія без впливу на шлуночок: пролапс мітрального клапана без регургітації або порушень реполяризації, додаткові AV-шляхи проведення, помірний мітральний стеноз	+++++	+
II	Мінімальна дисфункція ЛШ, помірна гіпертрофія або перевантаження об'ємом без вираженої дилатації ЛШ	++++	++
III	Ураження міокарда без застійних феноменів або тяжкої систолічної дисфункції ЛШ	+++	+++
IV	Виражена ГЛШ	++	++++
V	Застійна СН, тяжка систолічна дисфункція ЛШ, виражена ішемія	+	+++++

ням для здійснення холтерівського моніторування ЕКГ з діагностичною метою є періодична поява нападів сильного серцебиття, синкопальних станів невизначеної етіології та інших симптомів, імовірно зумовлених тахіаритмією, не зареєстрованою на ЕКГ. Холтерівський моніторинг використовують не тільки для верифікації ризику раптової серцевої смерті, а й для оцінки ефекту антиаритмічної терапії. Найчастіше в клінічній практиці використовують критерії ефективності антиаритмічної терапії, які були запропоновані Хоровицем і Лауном:

- зменшення на 50% загальної кількості шлуночкових екстрасистол;
- зниження на 90% парних шлуночкових екстрасистол;
- повне зникнення пробіжок шлуночкової тахікардії.

Проведення проби з дозованим фізичним навантаженням повинно бути рекомендовано дорослим пацієнтам зі шлуночковою аритмією, що має помірну або високу вірогідність наявності ІХС (з урахуванням віку, статі й симптоматики), що може ініціювати розвиток ішемічних змін або шлуночкову аритмію.

Проведення ехоКГ рекомендується хворим зі шлуночковими порушеннями з підозрою на органічне захворювання серця або родичам хворих зі спадковими порушеннями, асоційованими з раптовою серцевою смертю. Рекомендується проведення стрес-тестів з фармакологічними пробами або проби з дозованим фізичним навантаженням із будь-яким методом візуалізації (ехоКГ або однофотонна емісійна КТ з перфузією міокарда) для виявлення німої ішемії у хворих зі шлуночковими аритміями, у яких відзначають помірну вірогідність наявності ІХС.

Проведення МРТ, КТ серця або радіоізотопної ангіографії може бути необхідним у пацієнтів зі шлуночковими аритміями у випадках, коли ехоКГ не дозволяє точно оцінити функцію ЛШ або ПШ серця і/або виявити характер його структурних змін.

Проведення коронарної ангіографії допомагає встановити або виключити наявність ІХС з вираженою оклюзією коронарних артерій у пацієнтів із загрозливими для життя шлуночковими аритміями або у осіб, що перенесли раптову серцеву смерть, у яких відзначають помірну вірогідність наявності ІХС (з урахуванням віку, статі і симптоматики). Візуалізація ЛШ може бути доцільна у пацієнтів, яким планують встановити бівентрикулярний кардіостимулятор.

Сигнал-усереднена ЕКГ високого розрізнення

З метою виявлення аритмогенного субстрату у хворих з нападами серцебиття і короткочасною втратою свідомості невстановленої етіології, особливо при наявності структурного ураження міокарда, здійснюють дослідження ППШ. В ураженому міокарді ППШ — низькоамплітудні високочастотні електричні сигнали наприкінці комплексу *QRS* або на початку сегмента *ST* є відображенням зони сповільненого проведення, що може стати субстратом для повторного входу збудження і виникнення пароксизмальної шлуночкової тахікардії. Виявлення ППШ дозволяє передбачати підвищений ризик фатальних аритмій після перенесеного ІМ і полегшити відбір хворих для проведення внутрішньосерцевого ЕФД.

Внутрішньосерцеве ЕФД

Програмоване внутрішньосерцеве ЕФД є еталонним (хоча й не рутинним) методом діагностики шлуночкових порушень ритму у хворих з нападами серцебиття й синкопальними станами невизначеної етіології. Проте внаслідок зміни стратегії лікування злоякісних шлуночкових порушень ритму, коли не так часто використовують антиаритмічні засоби I класу, а в основному емпірично призначають аміодарон і блокатори β-адренорецепторів (у розвинених країнах, крім того, імплантують кардіовертер-дефібрилятор), внутрішньосерцеве ЕФД з послідовною оцінкою ефективності антиаритмічних засобів проводять рідко. Разом з тим зросло значення внутрішньосерцевого ЕФД для картування міокарда й визначення локалізації джерела тахіаритмії перед виконанням процедури катетерної радіочастотної абляції ектопічних вогнищ, імплантації штучного кардіовертера-дефібрилятора.

Генетична база раптової серцевої смерті

Раптова кардіальна смерть може виникати як результат спадкової генетичної патології, що впливає на ключові білки серця. Хвороби типу синдрому подовженого інтервалу *Q–T*, синдрому Бругада, ГКМП, аритмогенної дисплазії ПШ, катехоламінергічної поліморфної шлуночкової тахікардії або ДКМП — приклади ймовірних факторів раптової серцевої смерті. Свідчення щодо підтримки існування генетичного фактора схильності до раптової серцевої смерті було виявлено після великих епідеміологічних досліджень, що продемонстрували зв'язок раптової серцевої смерті зі спадковістю. Наявність у сімейному анамнезі зупинки серця і генетичної патології (синдром подовженого інтервалу *Q–T*, синдром Бругада, ГКМП) слід обов'язково всебічно оцінювати, особливо якщо мова йде про зупинку серця в молодому віці. У цих випадках необхідно активно запобігати розвитку ІХС.

ПРОФІЛАКТИКА РАПТОВОЇ СЕРЦЕВОЇ СМЕРТІ: ЗАГАЛЬНІ ПІДХОДИ

Первинна профілактика раптової серцевої смерті у хворих з ІХС. Відповідно до концепції трикутника П. Кумеля умовами формування раптової серцевої смерті у пацієнтів з ІХС є взаємозалежні фактори:

1) наявність чутливого міокарда (компоненти якого — залишкова ішемія, електрична нестабільність і дисфункція ЛШ);

2) дія різних тригерів (тахікардія, екстрасистолія);

3) на фоні впливу відповідних модуляторів (дисфункція вегетативної нервової системи, найчастіше — зниження активності її парасимпатичного відділу та порога виникнення фібриляції шлуночків).

Сучасні уявлення про аритмогенний шлуночок включають поєднання механічної дисфункції (внаслідок розтягання волокон, із структурним і електричним ремоделюванням камер серця та кардіоміоцитів), порушення функції іонних каналів, ішемію і наявність рубця або іншого ураження тканини міокарда, а також порушення провідності. Враховуючи наведені фактори, найкраще розроблені методи оцінки ризику раптової серцевої смерті саме у пацієнтів зі структурним захворюванням серця, особливо у тих, які були реанімовані після раптової серцевої смерті або перенесли раніше епізоди небезпечних для життя порушень ритму.

Принципи індивідуалізованої оцінки ризику раптової аритмічної смерті у пацієнтів, що перенесли епізод раптової серцевої смерті останнім часом значно змінилися. З одного боку, комплекс інформативних методів, таких як холтерівське моніторування ЕКГ, ЕФД, реєстрація ППШ і варіабельності ритму серця, у поєднанні з ФВ ЛШ і ФК СН, дозволив найбільш точно визначати приналежність пацієнтів до групи високого ризику раптової серцевої смерті і пароксизмальної шлуночкової тахікардії. Зареєстровані при холтерівському моніторуванні ЕКГ-параметри, такі як кількість, градація і морфологія шлуночкових аритмій, дисбаланс варіабельності ритму серця й коливання тривалості інтервалу $Q–T$, залишаються важливими провісниками високого ризику при вирішенні питання про доцільність здійснення первинної профілактики раптової серцевої смерті шляхом імплантації кардіовертера-дефібрилятора або призначення антиаритмічної терапії. Особливо інформативним параметром для прогнозування раптової серцевої смерті за результатами багатьох досліджень виявилася знижена варіабельність ритму серця, що відображає втрату адекватного парасимпатичного захисту серця від фібриляції шлуночків. Але найбільш потужним провісником ризику небезпечної для життя аритмії, виходячи з результатів дослідження ATRAMI, було поєднання низької варіабельності ритму серця зі зниженою ФВ ЛШ і порушеною чутливістю барорефлексу.

Утім, аналіз ЕКГ у пацієнтів, реанімованих після зупинки серця, свідчить, що безпосередніми механізмами раптової серцевої смерті найбільш часто є фібриляція або тріпотіння шлуночків, а також поліморфна шлуночкова тахікардія з високою частотою, а не мономорфна шлуночкова тахікардія. На частку пацієнтів з попередньо документованою стійкою шлуночковою тахікардією доводиться менше 1% (!) із числа осіб, у яких щорічно реєструється раптова смерть у західних країнах. При інвазивному позасерцевому ЕФД більш ніж у 80% пацієнтів відтворювали стійку мономорфну шлуночкову тахікардію, що виникає за механізмом re-entry, у той час як у 50% хворих, реанімованих після раптової серцевої смерті, вдавалося індукувати небезпечну для життя поліморфну шлуночкову тахікардію або фібриляцію шлуночків. Можна припустити, що механізм виникнення фатальних аритмій відрізняється і значно складніше від простого кільця macro re-entry — провідного механізму формування мономорфної шлуночкової тахікардії. У дослідженнях встановлено, що групу пацієнтів, що перенесли епізод раптової серцевої смерті, слід чітко відрізняти від пацієнтів, у яких індукується мономорфна шлуночкова тахікардія, а ризик небезпечних для життя аритмій серця не можна повністю ототожнювати з ризиком раптової серцевої смерті. З іншого боку, неіндукована мономорфна шлуночкова тахікардія на фоні лікування антиаритмічними засобами має обмежене діагностичне значення як критерій ефективності антиаритмічної терапії для індивідуальної профілактики раптової серцевої смерті, особливо при наявності тяжкого структурного захворювання серця.

Виникнення на фоні фіксованого аритмогенного субстрату шлуночкових тахіаритмій з переходом у фібриляцію шлуночків не є єдиним безпосереднім механізмом формування раптової серцевої смерті. Зокрема, у значної кількості пацієнтів з гострим коронарним синдромом формується динамічний аритмогенний субстрат і виникає первинна фібриляція шлуночків, у той час як у багатьох пацієнтів із ХСН безпосереднім механізмом раптової серцевої смерті є бради-

Таблиця 6.6

Фактори патогенезу і методи оцінки ризику раптової серцевої смерті у пацієнтів з ІХС

Компоненти патогенезу раптової серцевої смерті	Маркери ризику раптової серцевої смерті	Методи дослідження
Електрична нестабільність міокарда	Шлуночкові порушення ритму високих градацій Зниження варіабельності серцевого ритму Збільшення тривалості коригованого інтервалу *Q–T*	Холтерівське моніторування ЕКГ Проба з дозованим фізичним навантаженням ЕФД
Дисфункція ЛШ	Клінічні прояви СН Порушення глобальної і регіональної скоротності міокарда Нейрогуморальні порушення	ЕхоКГ Радіоізотопна вентрикулографія, контрастна вентрикулографія МРТ, КТ серця Дослідження активності компонентів РААС та САС
Ішемія міокарда	Стенокардія Діагностичні зміни ЕКГ	Проба з дозованим фізичним навантаженням Холтерівське моніторування ЕКГ Стрес-ехоКГ Ангіографія коронарних артерій

аритмії. З огляду на це сучасна стратегія стратифікації ризику раптової серцевої смерті у осіб зі структурним захворюванням серця не обмежується визначенням критеріїв наявності стійкого аритмогенного субстрату. Вона насамперед пов'язана з пошуком маркерів електричної нестабільності міокарда, залишкової ішемії і дисфункції ЛШ (табл. 6.6 і 6.7).

Визначальними клінічними факторами оцінки прогнозу виживаності у більшості хворих з ІХС і СН є ФВ ЛШ і ФК СН за класифікацією NYHA. Серед пацієнтів із СН I–II ФК загальний ризик смерті відносно низький, але 67% летальних результатів були раптовими; у той час як при значно гіршому загальному прогнозі виживаності тільки 29% пацієнтів із СН IV ФК помирали раптово. Отже, при визначенні показань для специфічної профілактики раптової серцевої смерті слід використовувати існуючі провісники ризику раптової серцевої смерті і передбачати потенційну ймовірність смерті від різних причин. Це дозволяє більш точно розробити стратегію лікування.

Слід зазначити, що з огляду на результати ряду контрольованих досліджень протягом останнього десятиріччя були переглянуті принципи оцінки ефективності антиаритмічної терапії методом холтерівського моніторування ЕКГ. Незважаючи на значну кореляцію між ризиком раптової серцевої смерті і кількістю та градацією зареєстрованих шлуночкових екстрасистолій у пацієнтів зі структурним захворюванням серця, цей метод не став надійним індикатором ефективного усунення аритмії, для якої характерні істотні спонтанні коливання. Як показали результати дослідження ESVEM, у пацієнтів, що перенесли ІМ, навіть при нібито ефективному подоланні злоякісної шлуночкової тахікардії антиаритмічними засобами в 50% випадків вона відновлювалася

Таблиця 6.7

Стратифікація ризику раптової серцевої смерті у пацієнтів з ІМ і СН

Рекомендації	Параметри і процедури
Параметр, корисний для стратифікації ризику	Демографічні показники ФВ ЛШ Варіабельність серцевого ритму, чутливість барорефлексу Об'єм ЛШ
Докази або думка експертів на користь застосування процедури або параметра	Шлуночкові екстрасистоли Нестійка шлуночкова тахікардія ЧСС у спокої
Аргументи на користь проведення процедури або параметра більш слабкі	ППШ Інтервал *Q–T* ЕФД Альтернувальний зубець *T* Турбулентність серцевого ритму Прохідність артерії, що зумовила інфаркт
Параметр, що не має користі для стратифікації ризику	Дисперсія *Q–T*

уже протягом наступних 2 років. Але ще більш небезпечним було те, що поряд з успішним пригніченням шлуночкових порушень ритму певними препаратами класу IC підвищувався ризик раптової серцевої смерті у віддалений термін від початку лікування. Ці дані отримані в дослідженнях CAST, CAST-II і ESVEM.

Отже, розповсюджена у 80-ті роки XX ст. гіпотеза про можливість запобігання раптової серцевої смерті у пацієнтів зі шлуночковими порушеннями ритму шляхом усунення тригерів — передчасних шлуночкових скорочень не була підтверджена. З іншого боку, препарати групи блокаторів β-адренорецепторів, антиаритмічна ефективність яких по подоланню шлуночкової екстрасистолії відносно слабка, показали здатність знижувати ризик раптової серцевої смерті у різних категорій пацієнтів і запобігати аритмогенній дії препаратів I класу (табл. 6.8).

Результати холтерівського моніторування ЕКГ не відображають реальних змін ризику ранньої серцевої смерті і обмежено інформативні для оцінки ефективності антиаритмічної терапії. Саме тому в багатьох клінічних ситуаціях антиаритмічні засоби, насамперед аміодарон і/або блокатори β-адренорецепторів, призначають емпірично і без врахування власне антиаритмічної ефективності терапії.

У групах доведеного високого ризику раптової серцевої смерті (насамперед у пацієнтів, що перенесли ІМ зі шлуночковими порушеннями ритму) протягом останнього десятиріччя було проведено декілька великих багатоцентрових рандомізованих досліджень, що дозволили визначити місце різних антиаритмічних препаратів і пристроїв у первинній і вторинній профілактиці раптової серцевої смерті. Єдиним антиаритмічним засобом, відносно якого були отримані докази доцільності застосування для первинної профілактики раптової серцевої смерті, залишається аміодарон. Найбільш відомим став метааналіз ATMA — сукупний аналіз 13 рандомізованих досліджень, проведених у 90-ті роки XX ст., у яких оцінювали ефект аміодарону порівняно з плацебо у пацієнтів після перенесеного ІМ (8 досліджень), з СН (5 досліджень) і шлуночковими порушеннями ритму. Всього було проаналізовано результати лікування 6553 пацієнтів. Установлено, що ризик раптової серцевої смерті при тривалому (протягом 2 років) застосуванні аміодарону вірогідно знизився на 29%, а загальна смертність — на 13%. Серед побічних ефектів аміодарону найчастіше (до 4% випадків тривалого застосування препарату) виявляли порушення з боку щитовидної залози, значно рідше — нейропатії, появу легеневих інфільтратів, брадикардію або порушення функції печінки. З огляду на це аміодарон показаний для первинної профілактики раптової серцевої смерті насамперед тим пацієнтам зі структурним захворюванням серця, у яких є критерії високого ризику небезпечних для життя аритмій серця, і користь застосування препарату безумовно перевищує ризик побічних ефектів (табл. 6.9).

Що стосується блокаторів β-адренорецепторів, то необхідно підкреслити, що ефективність у плані попередження раптової серцевої смерті доведена для метопрололу, бізопрололу і карведилолу.

Одним із сучасних методів запобігання раптової серцевої смерті з найбільш переконливими доказами ефективності у пацієнтів

Таблиця 6.8

Доцільність застосування блокаторів β-адренорецепторів для попередження раптової серцевої смерті

Рекомендації	Категорії пацієнтів і тип профілактики раптової серцевої смерті
Користь безсумнівна	Після ІМ, у тому числі у пацієнтів із СН (первинна профілактика) Симптоматичний синдром подовженого інтервалу $Q–T$ (первинна) Синдром подовженого інтервалу $Q–T$ — разом з імплантованим кардіовертером-дефібрилятором (вторинна)
Докази або думка експертів на користь застосування блокаторів β-адренорецепторів	Пацієнти в постінфарктний період, реанімовані після шлуночкової тахікардії/фібриляції шлуночків, спонтанна стійка шлуночкова тахікардія (вторинна) Безсимптомний синдром подовженого інтервала $Q–T$ (первинна) Міокардіальні «містки» (первинна) Катехоламінергічна поліморфна шлуночкова тахікардія (первинна і вторинна)
Аргументи на користь застосування блокаторів β-адренорецепторів більш слабкі	Аритмогенна дисплазія ПШ (первинна)
Немає підстав для застосування	ГКМП (первинна)

із груп високого ризику є імплантація штучного кардіовертера-дефібрилятора. Наприклад, у дослідження MADIT включили 196 пацієнтів із ФВ ЛШ (35% після перенесеного ІМ), з нестійкою шлуночковою тахікардією, документованою за допомогою холтерівського моніторування ЕКГ або проби з фізичним навантаженням, а також стійкою шлуночковою тахікардією, індукованою при ЕФД. Рандомізовано здійснювали імплантацію штучного кардіовертера-дефібрилятора або продовжували звичайне медикаментозне лікування. Протягом 27 міс спостереження смертність у групі хворих з імплантованим штучним кардіовертером-дефібрилятором склала 15%, у групі медикаментозного лікування — 38% (хоча слід зазначити, що частина хворих у цій групі приймала антиаритмічні препарати I класу). У цьому дослідженні була вперше доведена доцільність імплантації штучного кардіовертера-дефібрилятора у пацієнтів, що перенесли ІМ, з високим ризиком раптової аритмічної смерті.

Таблиця 6.9

Доцільність застосування аміодарону для попередження раптової серцевої смерті

Рекомендації	Категорії пацієнтів і тип профілактики раптової серцевої смерті
Докази або думка експертів на користь застосування препарату	Пацієнти, що перенесли ІМ (первинна) Пацієнти, що перенесли ІМ, реанімовані після шлуночкової тахікардії/фібриляції шлуночків, спонтанна шлуночкова тахікардія (вторинна) Аортальний стеноз (первинна)
Аргументи на користь застосування препарату більш слабкі	ГКМП (первинна) ДКМП (первинна) Аритмогенна дисплазія ПШ (первинна) WPW-синдром (первинний)

Разом з тим застосування специфічних засобів профілактики фібриляції шлуночків недоцільно у пацієнтів із високим ризиком смерті від інших причин. Зокрема, у пацієнтів з ФВ ЛШ <25% і СН III—IV ФК найгірший загальний прогноз виживаності і найвищий ризик смерті внаслідок СН. Втручання, які спрямовані тільки на запобігання раптової серцевої смерті у таких хворих і не впливають на перебіг основного захворювання (такі як імплантація штучного кардіовертера-дефібрилятора), дозволяють значно знизити ймовірність фатальної фібриляції шлуночків і показник раптової серцевої смерті серед можливих причин смерті, але практично не поліпшують загальний прогноз. Хворі з високим загальним ризиком смерті (аритмічної і неаритмічної) після імплантації штучного кардіовертера-дефібрилятора помирають приблизно в ті ж строки з інших причин, зокрема внаслідок гострої СН або тромбоемболії.

Звичайно, питання про доцільність імплантації кардіовертера-дефібрилятора вирішується по-різному залежно від можливості придбання цих приладів. За останній час отримані дані, що дозволяють розширити показання для застосування імплантації штучного кардіовертера-дефібрилятора. Мета дослідження MADIT-II — встановити, чи дозволить профілактична імплантація кардіовертера-дефібрилятора підвищити виживаність хворих з ІХС і систолічною дисфункцією ЛШ порівняно з медикаментозною терапією. Це дослідження включало пацієнтів із хронічною ІХС і хоча б одним перенесеним раніше ІМ, ФВ ЛШ ⩽30% і кількістю шлуночкових екстрасистол >10 на 1 год при холтерівському моніторуванні ЕКГ без вікових обмежень. У дослідження не включали пацієнтів із пароксизмами нестійкої шлуночкової тахікардії або у яких під час внутрішньосерцевого ЕФД індукували стійку шлуночкову тахікардію. До листопада 2001 р. у дослідження встигли включити 1232 пацієнта, серед яких більшість отримували оптимальну медикаментозну терапію — інгібітори АПФ і блокатори β-адренорецепторів, частина — антиаритмічні засоби. Дослідження припинили передчасно у зв'язку з отриманими переконливими даними про вищу виживаність пацієнтів, яким імплантували штучний кардіовертер-дефібрилятор за рахунок зниження ризику раптової серцевої смерті. Профілактичне застосування імплантації кардіовертера-дефібрилятора протягом 3 років асоціювалося зі статистично достовірним зниженням смертності на 31%. Причому користь імплантації штучного кардіовертера-дефібрилятора була очевидною у різних категорій пацієнтів, серед яких у 75% діагностували СН II–III ФК.

Які саме категорії пацієнтів можуть бути кандидатами для первинної профілактики раптової серцевої смерті за допомогою антиаритмічних препаратів або пристроїв? До них насамперед належать пацієнти з неінвазивними маркерами високого ризику раптової серцевої смерті після перенесеного ІМ, а також пароксизмами нестійкої шлуночкової тахікардії при застійній СН або ГКМП.

Рекомендації зі стратифікації ризику та профілактики раптової серцевої смерті у хворих з ІМ і СН наведені в табл. 6.10 і 6.11.

Таблиця 6.10

Рекомендації для стратифікації ризику розвитку раптової серцевої смерті у хворих з ІМ і СН

Дуже важливо	Важливо	Менш важливо
ФВ ЛШ Варіабельність серцевого ритму або барорефлекторна чутливість Об'єм ЛШ	Шлуночкові екстрасистоли Нестійка шлуночкова тахікардія ЧСС спокою	ППШ Інтервал *Q–T* Альтерація зубця *T* Турбулентність серцевого ритму Програмована стимуляція шлуночків Прохідність ураженої коронарної артерії

ПРОФІЛАКТИКА РАПТОВОЇ СЕРЦЕВОЇ СМЕРТІ ПРИ РІЗНИХ КЛІНІЧНИХ СТАНАХ

Зважаючи на те що більшість випадків раптової серцевої смерті відбувається за межами клінік, у яких можуть бути забезпечені відповідні умови для проведення реанімаційних заходів, імовірність порятунку цих пацієнтів дуже низька. Крім того, навіть після успішної реанімації можливість повторного епізоду раптової серцевої смерті протягом року у пацієнтів, що не отримують адекватної терапії, становить не менше 30%. Проте зміна стратегії антиаритмічної терапії, що відбулася після дослідження CAST, і особливо широке впровадження в розвинених країнах імплантації штучного кардіовертера-дефібрилятора дозволили поліпшити перспективи вторинної профілактики раптової серцевої смерті.

Необхідно повторно акцентувати увагу на отриманих безумовних доказах за результатами декількох рандомізованих контрольованих багатоцентрових досліджень (CASH, AVID, CIDS) про переваги імплантації штучного кардіовертера-дефібрилятора порівняно з будь-якими антиаритмічними засобами у хворих, що перенесли епізод небезпечного для життя порушення ритму або реанімованих після раптової серцевої смерті. На жаль, висока вартість і недоступність імплантації штучного кардіовертера-дефібрилятора не дозволяють ввести цю інновацію в тактику лікування більшості наших пацієнтів. При цих умовах засобом вибору вторинної профілактики раптової аритмічної смерті є аміодарон поєднано з блокато-

Таблиця 6.11

Первинна профілактика раптової серцевої смерті у хворих, що перенесли ІМ з/без СН

Категорії пацієнтів	Дуже важливо	Важливо	Менш важливо
Хворі, що перенесли ІМ	Блокатори β-адренорецепторів Інгібітори АПФ Ліпідознижувальні засоби	Аміодарон Висококонцентровані омега-3-поліненасичені жирні кислоти Соталол Реваскуляризація міокарда	
ІМ + дисфункція ЛШ	Блокатори β-адренорецепторів Інгібітори АПФ Інгібітори рецепторів альдостерону Імплантація кардіовертера-дефібрилятора	Аміодарон Висококонцентровані омега-3-поліненасичені жирні кислоти Імплантація кардіовертера-дефібрилятора (якщо ФВ ⩽30%) Імплантація кардіовертера-дефібрилятора + абляція (якщо ФВ >40%)	
Гемодинамічно стабільні шлуночкові тахікардії	Не показані антиаритмічні препарати (при безсимптомному перебігу нестійкої шлуночкової тахікардії)	Аміодарон Блокатори β-адренорецепторів	Імплантація кардіовертера-дефібрилятора Абляція Хірургічна корекція Аміодарон
ФВ ⩽40% + нестійкі шлуночкові тахікардії при холтерівському моніторуванні + шлуночкові тахікардії, що індукуються під час ЕФД	Реваскуляризація міокарда Імплантований кардіовертер-дефібрилятор*	Аміодарон Блокатори β-адренорецепторів	Аміодарон Блокатори β-адренорецепторів

*Можна рекомендувати хворому.

рами β-адренорецепторів, а при наявності систолічної дисфункції ЛШ і/або СН — інгібіторами АПФ. Поєднане застосування аміодарону та блокаторів β-адренорецепторів (обов'язково без внутрішньої симпатоміметичної активності, наприклад метопролол або карведилол) проявляє синергічний ефект, значно поліпшує результати вторинної (у деяких випадках і первинної) профілактики раптової серцевої смерті та прогноз виживаності хворих.

Рекомендації щодо вторинної профілактики раптової серцевої смерті у хворих, що перенесли ІМ з/без СН, наведені в табл. 6.12.

Ризик раптової серцевої смерті у хворих із нестабільною стенокардією

В Україні 1997–2001 рр. в Інституті кардіології ім. Н.Д. Стражеска АМН України було проведено проспективне 4-річне дослідження з метою виявлення незалежних факторів ризику раптової серцевої смерті у хворих, що перенесли нестабільну (прогресуючу) стенокардію. Під час спостереження у 44 із 392 хворих розвинулася раптова серцева смерть. Після проведення мультифакторного регресійного аналізу 150 клініко-інструментальних показників незалежними предикторами розвитку раптової серцевої смерті виявилися фактори, наведені в табл. 6.14.

Крім того, у цьому дослідженні була оцінена прогностична значимість різних методів дослідження з метою стратифікації ризику розвитку раптової серцевої смерті у хворих, що перенесли нестабільну стенокардію. Ці дані наведені в табл. 6.15.

Найбільш інформативним методом дослідження (із застосованих) для прогнозування раптової серцевої смерті у хворих, що перенесли нестабільну стенокардію, виявилося холтерівське моніторування ЕКГ (OR=66,0 χ_2=26,6; p<0,0001), що практично в 2 рази перевершує цінність такого загальновизнаного методу дослідження, як коронароангіографія, що вважається золотим стандартом діагностики ІХС.

Таблиця 6.12

Вторинна профілактика раптової серцевої смерті у хворих, що перенесли ІМ з/без СН

Категорії пацієнтів	Дуже важливо	Важливо	Менш важливо
Хворі, реанімовані після шлуночкової тахікардії/фібриляції шлуночків, зі спонтанною гемодинамічно нестабільною шлуночковою тахікардією	Імплантація кардіовертера-дефібрилятора*	Аміодарон Блокатори β-адренорецепторів	
Хворі з гемодинамічно стабільною мономорфною шлуночковою тахікардією		Аміодарон Блокатори β-адренорецепторів	Імплантація кардіовертера-дефібрилятора*

*Можна рекомендувати хворому.

Ризик раптової серцевої смерті у хворих із СН (табл. 6.13)

Таблиця 6.13

Профілактика раптової серцевої смерті у хворих із СН

Категорії хворих	Дуже важливо	Важливо	Менш важливо
Хворі з ФВ ЛШ ⩽30–40% (первинна профілактика)	Імплантація кардіовертера-дефібрилятора* Аміодарон Блокатори β-адренорецепторів	Аміодарон Соталол Блокатори β-адренорецепторів	
Хворі, реанімовані після шлуночкової тахікардії/фібриляції шлуночків, зі спонтанною гемодинамічно нестабільною шлуночковою тахікардією, ФВ ЛШ ⩽40%	Імплантація кардіовертера-дефібрилятора*	Аміодарон Блокатори β-адренорецепторів	
Хворі з гемодинамічно стабільною мономорфною шлуночковою тахікардією		Імплантація кардіовертера-дефібрилятора* Аміодарон Блокатори β-адренорецепторів	Імплантація кардіовертера-дефібрилятора*

*Можна рекомендувати хворому.

Таблиця 6.14

Незалежні фактори розвитку раптової серцевої смерті у хворих, що перенесли нестабільну стенокардію

Фактор	Відношення шансів (OR) з 95% довірчим інтервалом
Епізоди безбольової (німої) ішемії міокарда ⩾3 на добу при холтерівському моніторуванні	OR=3,02 (0,23–5,80), p=0,0351
Кількість уражених коронарних артерій ⩾2	OR=2,94 (0,92–4,92), p=0,0214
Депресія сегмента *ST* на 1 мм і більше в ⩾3 відведеннях при ВЕМ	OR=2,1 (1,37–4,49), p=0,0032
СН I–IIA стадії	OR=2,10 (1,37–4,49), p=0,0032
Сумарна тривалість ішемії через добу ⩾40 хв	OR=1,91 (1,51–3,21), p=0,0034
Пробіжки шлуночкової тахікардії ⩾3 через добу при холтерівському моніторуванні	OR=1,53 (0,52–2,56), p=0,0034

Таблиця 6.15

Інформативність застосованих дослідницьких методів для прогнозування раптової серцевої смерті у хворих, що перенесли нестабільну стенокардію

Дослідницькі прийоми	Інформативність	p
Холтерівське моніторування ЕКГ	OR=66,0 χ_2=26,6	<0,0001
Коронароангіографія	OR=33,4 χ_2=23,0	<0,001
ЕхоКГ	OR=30,5 χ_2=23,0	<0,001
Черезстравохідна електрокардіостимуляція	OR=29,0 χ_2=23,6	<0,0001
ВЕМ	OR=27,0 χ_2=36,6	<0,0001
Клінічні показники	OR=20,5 χ_2=58,0	<0,0001

Цей факт можна пояснити тим, що холтерівське моніторування характеризує вираженість відразу двох найважливіших факторів ризику розвитку раптової серцевої смерті — наявність ішемії і ознак електричної нестабільності міокарда, в той час як метод коронарної ангіографії оцінює тільки наявність анатомічного субстрату ішемії і не дає інформації щодо функціонального характеру коронарних ушкоджень.

Необхідно враховувати те, що ці дані отримані в єдиному дослідженні, проведеному у зв'язку з цією проблемою, тому мають деякі обмеження для широкого використання.

Профілактика раптової серцевої смерті при ГКМП

ГКМП — захворювання серця, що часто виявляють, поширеність якого серед дорослого населення становить 1:500. Раптова несподівана смерть при цьому захворюванні є найбільш загрозливим наслідком, що відзначається в різні періоди життя, але особливо часто в молодому віці і у пацієнтів без симптомів захворювання. Основне завдання кардіологів спрямоване на ідентифікацію невеликої кількості пацієнтів із ГКМП, що мають високий ризик розвитку раптової серцевої смерті. Анамнез ГКМП різноманітний, але перебіг захворювання «м'який» для більшості пацієнтів. Раптову серцеву смерть найчастіше відзначають у молодому віці (до 30 років), але вона може виникати і в інших вікових групах зі щорічною частотою 2,4%. Раптова серцева смерть при ГКМП вірогідно є наслідком взаємодії численних механізмів. Важливість кожного фактора як пускового механізму або тільки детермінанти зазвичай складно встановити ретроспективно. Імплантація кардіовертера-дефібрилятора для запобігання розвитку раптової серцевої смерті найбільш показана пацієнтам, які перенесли зупинку серця або з наявністю двох і більше факторів ризику. Лікування аміодароном може становити фармакологічну альтернативу імплантації штучного кардіовертера-дефібрилятора, якщо імплантація кардіовертера за різними причинами неможлива.

Рекомендації зі стратифікації ризику раптової серцевої смерті та засобів її первинної і вторинної профілактики наведені в табл. 6.16.

Профілактика раптової серцевої смерті при ДКМП

ДКМП — хронічне захворювання серцевого м'яза, що характеризується дилатацією ЛШ і погіршенням систолічної функції. В епідеміологічних дослідженнях встановлено, що частота виявлення — близько 20 випадків/100 тис. населення на рік, поширеність — 38 випадків/100 тис. населення на рік. У 40% випадків можливий сімейний анамнез з перевагою аутосомно-домінантного типу успадкування, хоча є повідомлення про зміни, пов'язані з Х-хромосомою (2–5%). При ДКМП паралельно з покращанням у лікуванні СН поступово знижується 5-річна смертність із 70% у 1981 р. до близько 20% — на сьогодні. Раптова серцева смерть при ДКМП становить не менше 30% усіх смертей і може виникати у пацієнтів із вираженим, а також помірним ступенем хвороби, і навіть у пацієнтів із клінічним і ехокардіографічним покращанням.

Таблиця 6.16

Профілактика раптової серцевої смерті у хворих із ГКМП

	Дуже важливо	Важливо	Менш важливо
Стратифікація ризику	Зупинка серця або стійкі шлуночкові тахікардії Нестійка шлуночкова тахікардія при холтерівському моніторуванні Сімейний анамнез серцевої смерті Синкопе Товщина міжшлуночкової перегородки ⩾3 см Гіпотензія після навантаження	Фібриляція передсердь Ішемія міокарда Обструкція виносного тракту ЛШ Мутація, що свідчить про високу ступінь ризику Інтенсивне фізичне навантаження	
Первинна профілактика		Імплантація кардіовертера-дефібрилятора	Аміодарон ЕФД
Вторинна профілактика	Імплантація кардіовертера-дефібрилятора*	Аміодарон	

*Можна рекомендувати хворому.

Предикторами загальної смертності при ДКМП є зміни ФВ і КДО, чоловіча стать, похилий вік, гіпонатріємія, постійний III тон, синусова тахікардія, підвищений капілярний тиск у легенях, системна гіпотензія та фібриляція передсердь. ФВ не є основним предиктором раптової серцевої смерті при ДКМП. Виникнення синкопальних епізодів або фібриляції/тріпотіння шлуночків — інші, більш точні, індикатори ризику раптової серцевої смерті при цьому захворюванні.

Терапевтичні стратегії, націлені на зниження ризику раптової серцевої смерті у пацієнтів із ДКМП і зареєстрованими шлуночковими аритміями, включають інгібітори АПФ, блокатори β-адренорецепторів, аміодарон і імплантацію штучного кардіовертера-дефібрилятора. Засоби стратифікації ризику раптової серцевої смерті і їх профілактики при хронічному міокардиті такі самі, як і при ДКМП.

Запропоновані рекомендації із профілактики раптової серцевої смерті при цьому захворюванні базуються на результатах невеликої кількості проведених досліджень і ґрунтуються на думці експертів (табл. 6.17).

Профілактика раптової серцевої смерті при аритмогенній дисплазії ПШ

Аритмогенна дисплазія ПШ або правошлуночкова кардіоміопатія — захворювання міокарда, що характеризується вогнищевими або глобальними фіброзними змінами міокарда ПШ з/без залучення ЛШ і зі збереженням товщини міжшлуночкової перегородки. Поширеність цього захворювання зовсім невідома, орієнтовно перебуває в межах 1:1 тис.–1:10 тис. населення.

Для цієї патології характерна графіка ЕКГ у вигляді перевернених зубців *T* і розповсюджених *QRS* комплексів з епсило-хвилями в правих грудних відведеннях. Хворобу виявляють у підлітків і осіб молодого віку зі шлуночковими аритміями, в той же час клінічні прояви у дітей визначають рідко. Початковою ознакою захворювання може бути втрата свідомості (29%) або зупинка

Таблиця 6.17

Профілактика раптової серцевої смерті у хворих із ДКМП і хронічним міокардитом

	Дуже важливо	Важливо	Менш важливо
Стратифікація ризику	ЕФД	Попередня зупинка серця/фібриляція шлуночків Стійка шлуночкова тахікардія	↓ ФВ Нестійкі шлуночкові тахікардії
Первинна профілактика	Імплантація кардіовертера-дефібрилятора Інгібітори АПФ Блокатори β-адренорецепторів	Інгібітори рецепторів альдостерону	Аміодарон Імплантовані кардіовертери-дефібрилятори
Вторинна профілактика	Імплантація кардіовертера-дефібрилятора* Інгібітори АПФ Блокатори β-адренорецепторів	Імплантація кардіовертера-дефібрилятора Інгібітори рецепторів альдостерону	Аміодарон Імплантовані кардіовертери-дефібрилятори

*Можна рекомендувати хворому.

серця (7–23%). Мономорфна шлуночкова тахікардія з блокадою лівої ніжки пучка Гіса — найбільш часта (70–92%) аритмія, що відзначають при аритмогенній дисплазії ПШ, проте її прояви можуть бути й іншими: від безсимптомної шлуночкової екстрасистолії до погано переносимої поліморфної шлуночкової тахікардії.

Аритмогенна дисплазія є однією з основних причин раптової серцевої смерті у віковій групі без захворювань коронарних артерій. Хоча прогностичні маркери раптової серцевої смерті ще не були визначені у великих проспективних дослідженнях, раптова серцева смерть виникає частіше у пацієнтів із розповсюдженими змінами у ПШ із залученням ЛШ. Вважають, що у пацієнтів зі стійкою мономорфною шлуночковою тахікардією прогноз більш сприятливий.

Докази, які призвели до цих рекомендацій, ґрунтуються на невеликих дослідженнях або на думці експертів (табл. 6.18).

Профілактика раптової серцевої смерті при пролапсі мітрального клапана

Пролапс мітрального клапана — досить розповсюджена патологія стулок клапана, що має нечіткі ехоКГ-критерії. Після уточнення її ехоКГ-критеріїв поширеність цієї патології помітно зменшилася. Останні дані Фремінгемського дослідження продемонстрували, що в нерандомізованій групі амбулаторних пацієнтів поширеність пролапса мітрального клапана становила 1–3% на 3491 суб'єкт. Пролапс мітрального клапана в основному не є невідкладним станом, хоча раптова серцева смерть і була відзначена поєднано із пролапсом мітрального клапана.

Вважається, що в основі раптової серцевої смерті при пролапсі мітрального клапана лежать аритмії, а фібриляція шлуночків у більшості випадків, імовірно, є безпосередньою причиною раптової серцевої смерті. L. Zuppiroli і співавтори повідомили про результати проспективного дослідження, у якому спостерігали 316 хворих протягом 102 міс. Протягом дослідження тільки 6 пацієнтів померли внаслідок причин, пов'язаних із захворюваннями серця, з них у 3 зафіксована раптова серцева смерть, 1 пацієнтові проведена корекція мітрального клапана за 14 міс до смерті. Проте слід підкреслити, що у зв'язку з відносно високою поширеністю пролапса мітрального клапана в загальній популяції навіть при низькому рівні ускладнень можуть відзначати велику кількість випадків смерті.

Надлишкові і міксоматозні стулки — найважливіші ехоКГ-«знахідки», пов'язані з раптовою серцевою смертю. У дослідженні Nishimuri і співавторів у всіх 6 пацієнтів з пролапсом мітрального клапана, що померли раптово, виявляли надлишкові стулки. Взаємозв'язок між наявністю і тяжкістю регургітації на мітральному клапані й раптовій серцевій смерті не встановлена. H. Boudoulas і співавтори і Kampbal і співавтори встановили, що зміни сегмента *ST* у задньобокових відділах були пов'язані з виникненням шлуночкової тахікардії або фібриляції шлуночків. Дані інших досліджень дозволили припустити, що подовження інтервалу *Q–T* і збільшення дисперсії *Q–T* може стати маркером аритмічної смертності. Часті або групові шлуночкові екстрасистоли, як і припускали, виявилися фактором ризику раптової серцевої смерті, але їх прогностична роль все-таки не була доведена. ЕКГ високого розрізнення може бути інформативна при ідентифікації пацієнтів з пролапсом мітрального клапана без схильності до злоякісних аритмій. Виникнення шлуночкової тахікардії при внутрішньосерцевому ЕФД у той же час не вважається достовірною прогностичною ознакою. Найбільш інформативними прогностичними маркерами раптової серцевої смерті в цій групі пацієнтів є наявність в анамнезі попередньої зупинки

Таблиця 6.18

Профілактика раптової серцевої смерті у хворих з аритмогенною дисплазією ПШ

	Дуже важливо	Важливо	Менш важливо
Стратифікація ризику		Дифузна дилатація ПШ Залучення ЛШ Дисфункція/дилатація ЛШ + шлуночкова тахікардія, індукована при внутрішньосерцевому ЕФД Зупинка серця/фібриляція шлуночків	
Первинна профілактика		Імплантація кардіовертера-дефібрилятора	ЕФД Антиаритмічні препарати
Вторинна профілактика	Імплантація кардіовертера-дефібрилятора	Аміодарон, соталол	Абляція

*Можна рекомендувати хворому.

серця, раптової серцевої смерті в сімейному анамнезі в молодому віці і надлишок мітральної стулки.

Проспективні дослідження, що вивчали ефективність блокаторів β-адренорецепторів і інших антиаритмічних препаратів по запобіганню раптової серцевої смерті не проводили. Проте блокатори β-адренорецепторів, імовірно, повинні бути основними препаратами вибору у хворих з клінічними симптомами пролапса мітрального клапана. Пацієнти, що мають в анамнезі зупинку серця підлягають імплантації штучного кардіовертера-дефібрилятора. Ці висновки базуються тільки на даних невеликих оглядових досліджень і думці експертів і наведені у вигляді рекомендацій у табл. 6.19.

Профілактика раптової серцевої смерті при аортальному стенозі

Аортальний стеноз може бути вродженою патологією, а також набутою після гострої ревматичної атаки або внаслідок вікового дегенеративного процесу (сенильний аортальний стеноз). Зазвичай анамнез аортального стенозу характеризується тривалим безсимптомним періодом, протягом якого підвищується ступінь стенозу. В 1968 р. Ross і Braunwald показали, що ризик раптової серцевої смерті у пацієнтів без клінічних проявів — низький (3–5%). Пізніше проспективне дослідження продемонструвало, що раптової серцевої смерті не відзначали в жодному з 123 випадків безсимптомного перебігу у хворих, яких спостерігали протягом 2–5 років. Клінічна маніфестація аортального стенозу включає втрату пам'яті, стенокардію та/або диспное. З появою клінічної картини прогноз пацієнтів драматично погіршується й частота раптової серцевої смерті коливається в межах 8–34% за даними різних досліджень. Механізми раптової серцевої смерті при аортальному стенозі досить не вивчені, хоча за наявним даними значна роль приділяється рефлексу Бецольда — Яриша, шлуночковим тахіаритміям або порушенням проведення через AV-з'єднання. Аналіз холтерівського моніторування у 7 пацієнтів, що померли раптово, показали наявність шлуночкової тахіаритмії в 6 випадках, але тільки в одному випадку смерть була пов'язана з брадиаритмією. Втрату свідомості й раптову серцеву смерть відзначали у багатьох пацієнтів, але не встановлено, чи є втрата свідомості предиктором раптової серцевої смерті. Аортальний стеноз також пов'язаний з порушенням провідності в AV-вузлі і трипучковій системі, які виявляють найчастіше при кальцифікації клапана.

Складність полягає в тому, щоб припустити наявність аортального стенозу у хворого без клінічних проявів, коли ризик раптової серцевої смерті ще низький. Ступінь стенозу (систолічний градієнт, площа відкриття клапана), рівень кальцифікації і тяжкість ГЛШ можна використовувати для прогнозування швидкості прогресування стенозу та необхідності хірургічного втручання. Проте предиктори раптової серцевої смерті, що базуються на виникненні частих і/або комплексних шлуночкових аритмій, пізніх потенціалах або зниженій варіабельності серцевого ритму все ще обговорюються, поки що відсутні досить точні прогностичні фактори щодо рекомендацій щодо заміни аортального клапана.

Після заміни аортального клапана у пацієнтів залишається деякий ризик раптової серцевої смерті, викликаної аритмією серця, блокадою ніжок пучка Гіса, повною блокадою серця, порушенням функції ЛШ, залишковою ГЛШ, фіброзом, що супроводжує ІХС або дисфункцією протезованого клапана. У цій групі пацієнтів раптова серцева смерть проявлялася з частотою 2–4% протягом 7 років. Більш висока частота раптової серцевої смерті була виявлена в ранній період відновлення (3 тиж) після заміни клапана. Минуща повна AV-блокада в післяопераційний період не є предиктором повторних порушень провідності. Прогностичні фактори відносно

Таблиця 6.19

Рекомендації з профілактики раптової серцевої смерті у хворих з пролапсом мітрального клапана

	Дуже важливо	Важливо	Менш важливо
Стратифікація ризику	Зупинка серця/ шлуночкова тахікардія	Наявність у сімейному анамнезі раптової серцевої смерті Надлишок/міксоматоз стулок клапана	Подовжений інтервал *Q–T* Часті шлуночкові екстрасистоли Індукованість шлуночкових тахікардій при внутрішньосерцевому ЕФД Регургітація на мітральному клапані Збільшення лівого передсердя
Первинна профілактика			Блокатори β-адренорецепторів Реконструкція мітрального клапана або його заміна
Вторинна профілактика	Імплантація кардіовертера-дефібрилятора*		Блокатори β-адренорецепторів

*Можна рекомендувати хворому.

AV-блокади, що вимагає імплантації постійного водія ритму, такі: існуючі раніше порушення провідності, низька ФВ і кальциноз субаортального відділу міжшлуночкової перегородки.

Обмеження фізичної активності повинно бути рекомендовано пацієнтам із помірним і особливо тяжким аортальним стенозом. Запобігання раптової серцевої смерті — одна із цілей хірургічного лікування аортального стенозу. Проте якщо операція виконується з метою зниження ризику раптової серцевої смерті, ризик імовірних ускладнень у цьому випадку повинен бути співставлений зі смертністю при хірургічному втручанні і відомими ускладненнями при протезуванні клапанів. Більшість клініцистів відкладають хірургічне втручання до появи клінічних ознак. Пацієнти повинні знати про типові симптоми захворювання і необхідність раннього оперативного втручання до виникнення симптомів захворювання. Якщо пацієнтові проводять АКШ, рекомендується паралельно заміняти аортальний клапан для попередження ранньої повторної операції. Пацієнти зі шлуночковими тахікардіями або фібриляцією, що спровокована внутрішньосерцевим ЕФД, повинні розглядатися як претенденти на імплантацію кардіовертера-дефібрилятора. Роль антиаритмічної терапії аміодароном поки не встановлена. Пацієнтам із наявними шлуночковими тахіаритміями показана імплантація кардіовертера-дефібрилятора. Ці рекомендації ґрунтуються на результатах проведених невеликих досліджень і на думці експертів (табл. 6.20).

Профілактика раптової серцевої смерті при WPW-синдромі

Поширеність WPW-синдрому становить 0,1–0,2%. Його наявність може призводити до раптової кардіальної смерті. Це трапляється, якщо пароксизм фібриляції передсердь викликає дуже швидку активацію шлуночків через додатковий AV-шлях з коротким антероградним періодом рефрактерності і провокує фібриляцію шлуночків. Раптова серцева смерть при WPW-синдромі — рідкісний, але драматичний випадок у практично здорової людини. У пацієнтів із клінічними проявами, виявленими третинними водіями ритму, поширеність раптової серцевої смерті з успішною реанімацією становить 2–11%. Результати популяційних досліджень свідчать про нижчу частоту раптової серцевої смерті (0,15% на рік).

У невеликій кількості досліджень, що включали хворих, які вижили після раптової серцевої смерті, встановлена висока частота наступних маркерів: анамнез симптоматичної тахікардії, короткі інтервали $R–R$ між передзбудженими скороченнями в період фібриляції передсердь; множинні додаткові шляхи; шляхи, розміщені задньосептально; сімейний характер захворювання і підвищена частота аномалії Ебштейна. Нестійкий характер преекзитації і різка втрата феномену преекзитації при навантажувальному тестуванні вказують на низький ризик раптової серцевої смерті. Втрата преекзитації після внутрішньовенної інфузії препаратів, наприклад аймаліну або прокаїнаміду, також є свідченням низького ризику раптової серцевої смерті. Проте додаткові впливи (навантаження, стрес, алкоголь) можуть скорочувати рефрактерний період додаткового шляху. Часте проведення через додатковий шлях при фібриляції передсердь розглядається як чутливий маркер ризику, але його специфічність і прогностична цінність є низькими. Проте передзбуджений інтервал $R–R$ <250 мс має прогностичну цінність раптової серцевої смерті >95%.

В анамнезі у близько 50% хворих з ЕКГ-WPW-синдромом немає аритмій. У більшості таких пацієнтів прогноз хороший. Втрата свідомості не має прогностичної цінності щодо раптової серцевої смерті. Але в той же час раптова

Таблиця 6.20

Профілактика раптової серцевої смерті у хворих зі стенозом аорти

		Дуже важливо	Важливо	Менш важливо
Стратифікація ризику	Перед заміною клапана	Синкопе Стенокардія	Значна шлуночкова аритмія Дисфункція ЛШ Неадекватна реакція на навантаження	Ступінь стенозу
	Після заміни клапана		Значна шлуночкова аритмія	
Первинна профілактика		Хірургічне лікування (заміна аортального клапана)	Аміодарон	
Вторинна профілактика		Імплантація кардіовертера-дефібрилятора*		Аміодарон

*Можна рекомендувати хворому.

серцева смерть може бути першим проявом хвороби. При внутрішньосерцевому ЕФД близько 20% хворих без клінічних симптомів мали прискорений шлуночковий ритм при індукованій фібриляції передсердь. Проте специфічність і позитивна прогностична цінність цього інвазивного предиктора занадто низькі для скринінгового застосування при безсимптомному WPW-синдромі. Таким чином, внутрішньосерцеве ЕФД для стратифікації ризику слід застосовувати у хворих, що мають в анамнезі раптову серцеву смерть у родині, або у осіб, спосіб життя або професійні дії яких потребують оцінки ризику. Детальне внутрішньосерцеве ЕФД доцільне, якщо планується абляція додаткових провідних шляхів у хворих із клінічними проявами.

Вдала реанімація хворого з документованою фібриляцією шлуночків або фібриляцією передсердь із клінічними проявами та швидкою відповіддю шлуночків через додатковий шлях — безсумнівне показання для абляції додаткового шляху проведення. У хворих із клінічно значимими аритміями лікувальна тактика залежить від їх особливостей. Пацієнтам із безсимптомним WPW-синдромом можна рекомендувати катетерну абляцію тільки при особливих обставинах, таких як анамнез раптової серцевої смерті в родині, високий професійний ризик (у пілотів, шахтарів, операторів складних індустріальних устаткувань і т.п., а також у спортсменів).

Показання для проведення терапії ґрунтуються на консенсусі експертів і клінічному досвіді. Рекомендації наведені в табл. 6.21.

Профілактика раптової серцевої смерті при порушеннях провідної системи серця

Раптова серцева смерть може бути результатом брадиаритмій у 15–20% випадків. Якщо порушення провідності викликане необоротною структурною аномалією у пацієнтів із порушенням провідності, то раптова серцева смерть може бути викликана шлуночковою тахіаритмією. Водій серцевого ритму, безумовно, поліпшує стан пацієнтів із брадиаритміями і може знижувати смертність.

Рекомендації по стратифікації ризику і профілактиці раптової серцевої смерті при порушеннях провідної системи серця наведені в табл. 6.22.

Профілактика раптової серцевої смерті при катехоламінергічній поліморфній шлуночковій тахікардії

Катехоламінергічна поліморфна шлуночкова тахікардія як клінічний синдром уперше описаний Кумелем у 1978 р. і більш докладно Ліндхардтом у 1995 р. Це захворювання характеризується адренергічно викликаною поліморфною шлуночковою тахікардією при структурно нормальному серці. Пацієнти, як правило, звертаються до кардіолога у зв'язку з виникненням синкопальних станів, сімейним анамнезом (втрата свідомості і раптова серцева смерть), які відзначаються приблизно у третини пацієнтів. ЕКГ-картина при катехоламінергічній поліморфній шлуночковій тахікардії характеризується наявністю поліморфної шлуночкової тахікардії, що часто має двонаправлений вид *QRS*-комплексів. Аритмія може бути виявлена при проведенні навантажувального стрес-тесту або інфузії ізопротерено-

Таблиця 6.21

WPW-синдром

		Дуже важливо	Важливо	Менш важливо
Стратіфікація ризику	Набута AV-блокада у дорослих		AV-блокада III ступеня AV-блокада II ступеня II типу Супутня кардіальна патологія або СН Синкопе	
	Вроджена AV-блокада III ступеня	Синкопе Подовжений інтервал *Q–T* Вроджені вади серця		
	Хронічна біфасцикулярна і трифасцикулярна блокада	Супутні захворювання серця або СН	Синкопе HV (His-Ventricle) ⩾100 мс або відтворення інтра-Гіс-блокади під час електростимуляції Індукованість шлуночкової тахікардії під час внутрішньосерцевого ЕФД	
Профілактика раптової серцевої смерті		Імплантація кардіостимулятора		

*Можна рекомендувати хворому.

Таблиця 6.22

Профілактика раптової серцевої смерті у хворих із порушеннями провідної системи серця

	Дуже важливо	Важливо	Менш важливо
Стратифікація ризику		Короткий (<250 мс) *R–R* інтервал під час фібриляції передсердь Короткий (<270 мс) антероградний рефрактерний період додаткового шляху Багаточисленні додаткові шляхи Два і більше суправентрикулярних порушення ритму Синкопе в анамнезі, пов'язане з порушенням ритму	Втрата збудження під час аймалінового або прокаїнамідового тесту
Первинна профілактика	Катетерна абляція* у хворих із симптомами, при наявності фібриляції передсердь і додаткових шляхів проведення	Катетерна абляція* у хворих без симптомів із сімейним анамнезом раптової клінічної смерті, хворих із професією високого ризику, спортсменів	Аміодарон Антиаритмічні препарати IA і IC класів
Вторинна профілактика	Катетерна абляція*		

*Можна рекомендувати хворому.

лу до підвищення ЧСС >120 уд./хв. Відсутність структурних змін серця була показана в дослідженні Ліндхардт і співавторів із середньою тривалістю спостереження 7 років. Такі ж дані отримані і в інших роботах з цієї проблеми, що таким чином дозволяє припустити наявність первинної електричної нестабільності міокарда.

У ранніх дослідженнях генетичний аналіз при катехоламінергічній поліморфній шлуночковій тахікардії не проводили, проте є підтвердження відносно аутосомного успадкування, що припускає наявність генетичного успадкування в основі патогенезу цього захворювання. Пізніше ця концепція була підтримана Сваном і колегами, які продемонстрували взаємозв'язок між фенотипом катехоламінергічної поліморфної шлуночкової тахікардії та ділянкою хромосоми Iq42–q43 у двох великих, уражених захворюванням, родинах. В останніх дослідженнях Пріорі та співавтори продемонстрували присутність мутацій hRyR2 у 4 родинах, де виявлено хворих з катехоламінергічною поліморфною шлуночковою тахікардією, демонструючи таким чином зв'язок між зміненим hRyR 2-білком і катехоламінергічною поліморфною шлуночковою тахікардією. Ці дані підтверджують концепцію, відповідно до якої катехоламінергічна поліморфна шлуночкова тахікардія залежить від генетично закладеного надлишку внутрішньоклітинного кальцію, можливо, шляхом прослизання іонів кальцію із саркоплазматичного ретикулума.

На сьогодні через недолік контрольованих клінічних досліджень інформація про стратифікацію ризику пацієнтів із катехоламінергічною поліморфною шлуночковою тахікардією обмежена. Найбільше дослідження наведено Ліндхартом і співавторами в 1995 р. У ньому демонстрували дані сімейного анамнезу раптової серцевої смерті в 33% випадків і виникнення першого епізоду втрати свідомості в середньому на 7,8±4,0 роки життя. При цьому відзначена чітка кореляція між строком першого синкопального епізоду і ступенем тяжкості захворювання (вважається, що більш ранній початок можна розглядати як предиктор несприятливого прогнозування). Оцінка ризику розвитку тяжкої клінічної маніфестації повинна базуватися на результатах клінічної оцінки, анамнезу захворювання, наявності в анамнезі раптової непоясненої серцевої смерті серед родичів. Більшість випадків смерті відзначають у другому десятиріччі життя у зовні здорових осіб. Проте відносно висока смертність у пацієнтів з використанням блокаторів β-адренорецепторів (5–10%) може стати показанням для імплантації штучного водія ритму тим з них, у яких відзначали ранній початок захворювання і наявність у сімейному анамнезі раптової серцевої смерті.

Досвід фармакологічного лікування хворих із катехоламінергічною поліморфною шлуночковою тахікардією обмежений. На сьогодні найбільш ефективна антиадренергічна терапія з використанням блокаторів β-адренорецепторів. Ця концепція базується на ретроспективному аналізі опублікованих випадків з частотою раптової серцевої смерті 4 з 38 (10,5%) і 10 з 21 (48%) пацієнта і без терапії блокатором β-адренорецепторів відповідно.

Проте великі проспективні дослідження не проводили, тому рекомендації базуються на думці експертів і наведені в табл. 6.23.

Таблиця 6.23

Профілактика раптової серцевої смерті у хворих із катехоламінергічною поліморфною шлуночковою тахікардією

	Дуже важливо	Важливо	Менш важливо
Стратифікація ризику	Зупинка серця/стійка шлуночкова тахікардія	Сімейний анамнез раптової серцевої смерті Нестійка шлуночкова тахікардія при холтерівському моніторуванні Синкопе у дитячому віці	Синкопе
Первинна профілактика	Блокатори β-адренорецепторів	Імплантація кардіовертера-дефібрилятора* у пацієнтів із синкопе/шлуночковою тахікардією Блокатори β-адренорецепторів Імплантація кардіовертера-дефібрилятора у хворих без синкопе/шлуночкової тахікардії, коли діагноз встановлений у дитинстві	Блокатори β-адренорецепторів
Вторинна профілактика	Імплантація кардіовертера-дефібрилятора* + блокатори β-адренорецепторів	Блокатори β-адренорецепторів	

*Можна рекомендувати хворому.

Профілактика раптової серцевої смерті при аномальному відходженні коронарних артерій

Аномалії коронарних артерій виявляють не часто. Поширеність цих аномалій у загальній популяції невідома. За різним даними їх виявляють у 0,3–1,2% пацієнтів, що пройшли коронарографію. Найбільш часта коронарна аномалія — a. circumflexa (як правило, судина відходить від правого коронарного синуса). У цій групі не відзначали несприятливих подій. Проте початок лівої коронарної артерії від правого або некоронарного аортального синуса Вальсальви вірогідно пов'язаний із підвищенням ризику раптової серцевої смерті, особливо коли артерія проходить між аортою і ЛА. Аномальне відходження правої коронарної артерії від лівого синуса Вальсальви відповідно отриманим даним пов'язане з раптовою серцевою смертю, але не має того ж рівня ризику, як аномальне відходження лівої коронарної артерії. Раптова серцева смерть є також основною причиною смерті у хворих з аномальним відхожденням лівої коронарної артерії від ЛА, які дожили до зрілого віку.

Раптова серцева смерть зазвичай виникає у чоловіків при фізичній активності. На жаль, дані літератури показують, що діагностувати подібні аномалії прижиттєво можна лише приблизно у 20% випадків. Наявність аномально розміщеної коронарної артерії слід запідозрити у молодих пацієнтів, переважно чоловіків із загрудинним болем при навантаженнях, синкопальними станами в поєднаннні з непоясненими змінами *QRS* і *ST–T*. Стрес-тести, допплєрівське кольорове картування і трансезофагеальна ехоКГ — неінвазивні методи діагностики аномального відходження лівої коронарної артерії, що часто застосовуються. Проте коронарна ангіографія повинна бути рекомендована навіть при негативному навантажувальному тесті всім молодим пацієнтам, які перенесли зупинку серця.

У пацієнтів з аномальним відходженням лівої коронарної артерії від ЛА реімплантація судини в аорту знижує смертність і тривалість захворювання. Пацієнтам з аберантним відходженням лівої або правої коронарної артерії, які сприятливо перенесли епізод шлуночкової фібриляції, може бути рекомендоване хірургічне втручання (як правило, шунтування). У хворих з ознаками ішемії міокарда доцільне проведення хірургічного лікування.

Ці рекомендації базуються на невеликих оглядових дослідженнях і думці експертів (табл. 6.24).

Таблиця 6.24

Профілактика раптової серцевої смерті при аномальному розвитку коронарних артерій

	Дуже важливо	Важливо	Менш важливо
Стратифікація ризику	Зупинка серця	Пацієнти молодого віку зі стенокардією Позитивний тест під час стрес-ехоКГ	
Первинна профілактика	Хірургічне лікування*		
Вторинна профілактика	Хірургічне лікування*		

*Можна рекомендувати хворому.

Профілактика раптової серцевої смерті при міокардіальних «містках»

Міокардіальні «містки» складаються з фіброзно-м'язових ніжок, які покривають епікардіальні коронарні артерії на різному рівні. Наявність міокардіальних «містків» за даними ангіографії відзначають у 0,5–4,5% випадків. Ліва передня низхідна артерія уражується практично завжди. Типова ангіографічна ознака — систолічне звуження судини через минущу міокардіальну компресію. Хоча багато з міокардіальних «містків» шкоди не роблять, вони також можуть бути причиною ішемії міокарда, ІМ, злоякісних шлуночкових аритмій, AV-блокад і раптової серцевої смерті.

Верифікація і оцінка тяжкості міокардіального «містка» — важливе клінічне завдання. Для оцінки його гемодинамічної значимості застосовують навантажувальний ЕКГ-тест, добутамінову стрес-ехоКГ або міокардіальну перфузійну сцинтиграфію. В окремих випадках проводиться внутрішньокоронарне допплєрівське дослідження швидкості потоків або коронарографія при добутаміновому стрес-дослідженні для оцінки стану всередині судини під впливом міокардіального «містка». Міокардіальні «містки» виявляють у 30–50% пацієнтів із ГКМП і розглядають як імовірну причину раптової серцевої смерті у цих пацієнтів.

Позитивний ефект виявляють у пацієнтів з наявністю міокардіальних «містків» із клінічними проявами при проведенні терапії блокаторами β-адренорецепторів. Ефект блокаторів β-адренорецепторів у цьому випадку зумовлений негативною інотропною та хронотропною дією. Нітрати підвищують ЧСС і можуть призводити до погіршення стану пацієнтів. Пацієнтам з рефрактерністю до медикаментозної терапії проводять оперативне лікування (міотомія або коронарне шунтування). Доцільною також може бути ангіопластика або стентування. Довгостроковий прогноз ізольованих міокардіальних «містків» сприятливий, але в деяких випадках вони можуть викликати шлуночкові тахіаритмії і раптову серцеву смерть.

Рекомендації щодо стратифікації ризику раптової серцевої смерті при міокардіальних «містках» ґрунтуються на обмеженій кількості невеликих оглядових спостережень і думці експертів і наведені в табл. 6.25.

Профілактика раптової серцевої смерті при «спортивному серці»

Аномалії серцево-судинної системи у багатьох спортсменів полягають у збільшенні маси ЛШ, порожнини, товщини стінки або поєднанні цих факторів. Серцево-судинні причини раптової серцевої смерті у спортсменів істотно змінюються

Таблиця 6.25

Профілактика раптової серцевої смерті у хворих із міокардіальними «містками»

	Дуже важливо	Важливо	Менш важливо
Стратифікація ризику	Зупинка серця Гемодинамічно значима шлуночкова тахікардія	Ішемія міокарда	
Первинна профілактика	Хірургічне лікування у пацієнтів з ІХС*	Блокатори β-адренорецепторів	
Вторинна профілактика	Хірургічне втручання у пацієнтів з ІХС*		Блокатори β-адренорецепторів

*Можна рекомендувати хворому.

залежно від віку. Переважною причиною смерті в осіб віком старше 35 років є ІХС. І навпаки, у спортсменів віком молодше 35 років основна причина — серцева патологія у вигляді вроджених захворювань (аномалій), що рідко виявляються у загальній популяції. Результати декількох досліджень вказують на те, що ГКМП є найбільш частою причиною раптової серцевої смерті у молодих тренованих атлетів, що складає близько ⅓ частини фатальних подій. Другі за важливістю та частотою — вроджені аномалії коронарних артерій, такі як неправильне відходження судини від синуса Вальсальви. Аналіз аутопсій молодих спортсменів, що померли внаслідок раптової серцевої смерті, показує, що кардіоміопатію ПШ відзначають не часто. Скринінг у безсимптомних нормальних популяціях спортсменів дозволяє виявити деякі порушення, особливо при поєднанні 12-канальної ЕКГ і ехоКГ. Відсторонення від змагань і тренувань атлетів із серцево-судинними захворюваннями для проведення повної оцінки патології серцево-судинної системи знижує ризик виникнення раптової серцевої смерті.

Оцінку стану спортсменів з порушеннями ритму серця, органічними захворюваннями серця або іншими ознаками і симптомами, що вказують на імовірність наявності серцево-судинного захворювання, слід проводити так само, як і в інших пацієнтів, але з урахуванням специфічності їх занять спортом.

Ці рекомендації були складені на основі неконтрольованих, ретроспективних і логічно обґрунтованих спостережень.

ПРОФІЛАКТИКА РАПТОВОЇ СЕРЦЕВОЇ СМЕРТІ У ПЕРІОД ВАГІТНОСТІ

Вагітним, у яких розвинулася гемодинамічно нестабільна шлуночкова тахікардія або фібриляція шлуночків, необхідно провести кардіоверсію

або дефібриляцію. У пацієнток з наявністю подовженого інтервалу *Q–T*, у яких раніше відзначали симптоми захворювання, необхідне продовження терапії блокаторами β-адренорецепторів протягом усього періоду вагітності та після пологів, за винятком наявності протипоказань до такої терапії.

ПРОФІЛАКТИКА РАПТОВОЇ СЕРЦЕВОЇ СМЕРТІ У ЛЮДЕЙ ПОХИЛОГО ВІКУ

Не слід використовувати штучний кардіовертер-дефібрилятор у людей похилого віку, у яких прогнозована тривалість життя у зв'язку з основним або супутнім захворюваннями <1 року. Для зниження загальної смертності у людей похилого віку необхідно більш активно застосовувати блокатори β-адренорецепторів.

РАПТОВА СМЕРТЬ У ДІТЕЙ

У літературі останніх років велика увага приділяється синдрому раптової смерті у дітей грудного віку, причому цей синдром виділений в окрему педіатричну проблему. Цей синдром характеризується несподіваною смертю практично здорової дитини віком від 7 днів до 1 року, при якій ретельно проведена аутопсія не дозволяє пояснити причину смерті. Існуючі дотепер дві основні гіпотези — порушення дихання у вигляді апное і порушення серцевої діяльності не пояснюють усіх аспектів цієї проблеми.

ПЕРВИННА ПРОФІЛАКТИКА РАПТОВОЇ СЕРЦЕВОЇ СМЕРТІ ПРИ «ІСТИННО ЕЛЕКТРИЧНИХ» ЗАХВОРЮВАННЯХ СЕРЦЯ

У пацієнтів із «істинно електричними» феноменами, при яких підвищується ймовірність раптової серцевої смерті, доцільність первинної профілактики викликає значно менше сумнівів і дискусій, ніж у пацієнтів з ІХС, ускладненою шлуночковими аритміями.

СИНДРОМ ПОДОВЖЕНОГО ІНТЕРВАЛУ *Q–T*

Особливою формою життєво небезпечних порушень серцевого ритму є поліморфні шлуночкові тахікардії, які виникають у пацієнтів із вродженим або набутим синдромом подовженого інтервалу *Q–T* (*Q–T*-синдром). Зазвичай у осіб із вродженим *Q–T*-синдромом не відзначають ніяких проблем у дитинстві. Але в підлітковому або молодому віці у них з'являються передсинкопальні стани, зумовлені епізодами поліморфної шлуночкової тахікардії — пірует-тахікардії. При відсутності відповідного лікування один з таких епізодів може закінчитися раптовою серцевою смертю. Перше повідомлення про вроджений *Q–T*-синдром зробили A. Jervell і F. Lange-Nielsen у 1957 р. У декількох членів однієї родини вони помітили поєднання глухонімоти, подовження інтервалу *Q–T* і раптової смерті в молодому віці. У 1963 р. Романо, а в 1964 р. Уорд повідомили про аутосомно-домінантний характер успадкування подовження *Q–T* і раптової серцевої смерті, на відміну від аутосомно-рецесивного типу синдрому Джервелла — Ланге-Нільсена (Jervell — Lange-Nielsen). Хоча випадків вродженого *Q–T*-синдрому описано не так багато (у міжнародному реєстрі 1994 р. — близько 500 родин), його справжня поширеність імовірно значно більша, а клінічне значення зумовлене появою синкопальних станів, небезпечних для життя аритмій і раптовою серцевою смертю. Близько 21% пацієнтів із симптомами захворювання, що не отримують лікування, помирають протягом року після першого синкопального епізоду, а протягом 10 років смертність становить 50%.

Утім, здійснення первинної профілактики раптової серцевої смерті пов'язане із рядом труднощів, зумовлених як розмаїтістю механізмів, так і гетерогенністю зовнішніх проявів (фенотипу) у пацієнтів з генетичними порушеннями, типовими для *Q–T*-синдрому. Зокрема, у 5–10% носіїв генетичних дефектів узагалі не відзначають подовження інтервалу *Q–T*; приблизно у 5% членів родин з типовим *Q–T*-синдромом пароксизми небезпечних для життя поліморфних шлуночкових тахікардій або епізоди синкопе виникають на фоні нормального інтервалу *Q–T*.

Довгий час вважали, що ключове значення в процесі «запуску» нападів, що призводять до раптової серцевої смерті, має раптово виражена активація САС. Адже напади часто починаються після значного фізичного навантаження або психоемоційного збудження або, наприклад, після того, як у повній тиші голосно включається будильник. Тому з метою попередження впливу провокуючих факторів, тригерів, небезпечних для життя аритмій традиційно базисними засобами лікування *Q–T*-синдрому є блокатори β-адренорецепторів у високих дозах. Їх постійне застосування дозволяє попереджати синкопальні епізоди в 75% випадків. Пацієнтам, у яких ефективність блокаторів β-адренорецепторів обмежена, виконують хірургічне втручання — денервацію лівого серцевого симпатичного ганглія. Якщо аритмія виникає на фоні вираженої брадикардії або можливість підвищення дози блокаторів β-адренорецепторів обмежена внаслідок брадикардії, застосовують постійну кардіостимуляцію. 5-річна смертність на фоні впровадження цих методів лікування знизилася і склала <5%.

Проте останнім часом стало ясно, що наші уявлення про *Q–T*-синдром далеко не вичерпані, а методи лікування не завжди відповідають його справжнім патогенетичним механізмам. Здивування викликають не тільки різноманітні ЕКГ-прояви синдрому, наприклад, той факт, що успішне лікування *Q–T*-синдрому блокаторами β-адренорецепторів не супроводжувалося нормалізацією тривалості інтервалу *Q–T*. Складно пояснити також повідомлення про окремі випадки раптової серцевої смерті під час сну. Існує не менше трьох генетичних форм вродженого *Q–T*-синдрому, що характеризуються різними механізмами запуску пароксизмів пірует-тахікардії. Більш того, в одному з варіантів активність симпатичного відділу вегетативної нервової системи навіть відіграє захисну роль. Отже, не у всіх випадках виникає потреба в призначенні блокаторів β-адренорецепторів. При певних генетичних варіантах вродженого *Q–T*-синдрому ефективними також можуть бути блокатори натрієвих каналів, у першу чергу мексилетин, що зменшує тривалість реполяризації; дискутують також про доцільність імплантації штучного кардіовертера-дефібрилятора.

Значно частіше в клінічній практиці відомі випадки набутого *Q–T*-синдрому, виникненню якого сприяє застосування антиаритмічних засобів IA і III класів, високих доз антидепресантів, деяких антибактеріальних і антигістамінних препаратів. Неінвазивними провісниками високого ризику пірует-тахікардії внаслідок аритмогенної дії ліків є тривалість інтервалу *Q–T* >600 мс, подовження інтервалу *T–U*, наявність *T*-alternans (коливання конфігурації й амплітуди зубця *T*), зміна конфігурації *TU* у постекстрасистолічному комплексі, а також наявність маленьких піруетів (torsadelets). Існує цілий ряд методів попередження тахікардії за типом пірует. Це, зокрема, корекція електролітних порушень, особливо гіпокаліємії і гіпомагніємії, профілактика вираженої брадикардії на фоні антиаритмічної терапії (у тому числі шляхом постійної кардіостимуляції), виключення препаратів IA і III класів (крім аміодарону) у хворих із низькою ФВ ЛШ, зниження дози антиаритмічних засобів при тривалості коригованого інтервалу *Q–T* >480 мс або дисперсії *Q–T* >60 мс, тривале моніторування пацієнтів із груп високого ризику на початку застосування антиаритмічних засобів, початок лікування в стаціонарних умовах.

Рекомендації щодо профілактики раптової серцевої смерті у хворих із синдромом подовженого інтервалу *Q–T* наведені в табл. 6.26.

Тактика припинення пароксизму поліморфної тахікардії, асоційованої з набутим подовженням інтервалу *Q–T* (пірует-тахікардія), має деякі особливості порівняно з лікуванням звичайного нападу шлуночкової тахікардії. Обов'язковим першим кроком є відміна провокуючого препарату, далі здійснюють корекцію рівня електролітів, внутрішньовенно вводять препарати магнію, призначають препарати або кардіостимуляцію з метою підвищення частоти серцевого ритму. Антиаритмічні препарати в цьому випадку

Таблиця 6.26

Профілактика раптової серцевої смерті у хворих із синдромом подовженого інтервалу Q–T

	Дуже важливо	Важливо	Менш важливо
Стратифікація ризику	Зупинка серця Фібриляція шлуночків Тахікардія за типом torsade de pointes Синкопе JLN* LQT3-генетичний варіант	*Q–T* коригований >600 мс Серцеві події у грудному віці Період після пологів AV-блокада Альтерація зубця *T* Жіноча стать	Раптова коронарна смерть у сімейному анамнезі Дисперсія інтервалу *Q–T*
Первинна профілактика	Виключення засобів, що подовжують інтервал *Q–T* Корекція рівня електролітів Виключення фізичних навантажень* Блокатори β-адренорецепторів*	Зміна способу життя Блокатори β-адренорецепторів	Денервація лівосерцевого симпатичного вузла Пейсмекер
Вторинна профілактика	Імплантація кардіовертера-дефібрилятора** + блокатори β-адренорецепторів Виключення засобів, що подовжують інтервал *Q–T* Виключення фізичних навантажень	Імплантація кардіовертера-дефібрилятора + блокатори β-адренорецепторів	Блокатори β-адренорецепторів

*Ефективний у пацієнтів без синкопе або у носіїв генів без клінічних проявів JLN-синдрому (Джервелла — Ланге-Нільсена), рецесивний варіант; **можна рекомендувати хворому.

не тільки неефективні, але й можуть протидіяти припиненню пароксизму внаслідок ще більшого підвищення тривалості реполяризації. Навпаки, при нормальній тривалості інтервалу *Q–T* послідовно внутрішньовенно вводять блокатори β-адренорецепторів, лідокаїн і аміодарон (табл. 6.27).

Таблиця 6.27

Особливості ведення пацієнтів з поліморфною шлуночковою тахікардією залежно від тривалості інтервалу Q–T (за Kowey P.R. et al., 1999)

Подовжений *Q–T*	Нормальний *Q–T*
1. Відмінити препарат, що зумовив подовження *Q–T* 2. Коригувати рівень електролітів 3. Магнію сульфат внутрішньовенно 4. Кардіостимуляція для підвищення ЧСС	1. Внутрішньовенно блокатори β-адренорецепторів 2. Внутрішньовенно лідокаїн 3. Внутрішньовенно аміодарон

СИНДРОМ БРУГАДА

У 1992 р. брати Педро, Хосе і Рамон Бругада, що працюють у різних клініках у Бельгії, Іспанії та США, описали новий синдром, що викликає раптову серцеву смерть у осіб без структурного захворювання серця. Цей синдром характеризується особливим типом ЕКГ (блокада правої ніжки пучка Гіса, підйоми сегмента *ST*) (рис. 6.1), а також епізодами шлуночкової тахікардії, які можуть призвести до раптової серцевої смерті. Автори повідомлення відразу припустили, що це захворювання має спадковий характер. Наявність генетичного дефекту, що служить причиною синдрому Бругада, було доведено вже у 1997 р. Дефект локалізований у 3-й хромосомі й вражає один із натрієвих каналів. Порушення складу каналу, що зумовлені цими вродженими змінами, призводять до порушень електричної функції серця і летальних серцевих аритмій.

Синдром Бругада виявляють у чоловіків і жінок, а також у дітей. У дітей, у яких хворий один з батьків, імовірність захворювання становить 50%. Випадки цього синдрому були зареєстровані в усьому світі, але особливо часто — в Японії та Південній Азії. За оцінкою братів Бругада, у Європі та Америці частота випадків раптової серцевої смерті внаслідок цього синдрому становить близько 1 на 10 тис. жителів на рік. Причому в середньому раптова серцева смерть виникає в осіб віком 40 років.

При розпізнаванні цього синдрому проводять скринінгове обстеження всіх членів родини. Обов'язково реєструють ЕКГ і аналізують склад ДНК, а при необхідності проводять ЕФД. Єдиним ефективним методом лікування є імплантація штучного кардіовертера-дефібрилятора, що розпізнає аритмію і негайно припиняє її електричним розрядом 700 В. На жаль, жоден з антиаритмічних препаратів не забезпечує адекватного захисту при цьому синдромі. Якщо не імплантований штучний кардіовертер-дефібрилятор, 30% пацієнтів помирають протягом 3 років після першого виникнення симптомів. Розробляються засоби генної терапії для корекції генетичного дефекту і повернення нормальної електричної активності серця. Дуже близьким за клінічними проявами до синдрому Бругада є феномен раптової смерті невизначеної етіології у Південно-Східній Азії. Його вивчення почалося задовго до появи першої публікації про синдром Бругада. Добре відомо, що наприкінці війни у В'єтнамі багато біженців з Лаосу, Камбоджі і В'єтнаму прибули до США. Уже у 1976–1977рр. американські центри по контролю і запобіганню захворювань відзначали досить високий рівень смертності серед молодих чоловіків, що прибули з Південно-Східної Азії. Синдром так і назвали — синдром незрозумілої раптової смерті (sudden unexplained death syndrome). Усього тоді був зареєстрований 121 випадок. Більшість смертей відбулася вночі під час сну. Середній вік жертв склав 32 роки. Але фактично цей синдром був відомий ще раніше: на Філіппінах його називали

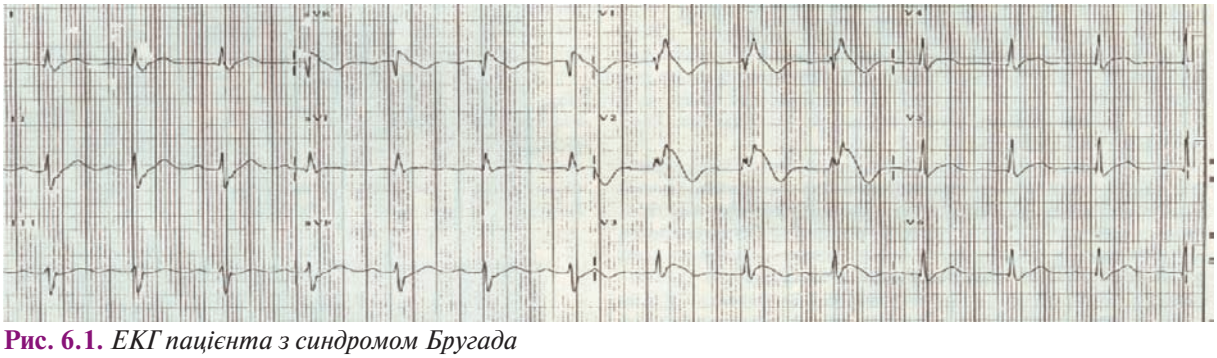


Рис. 6.1. *ЕКГ пацієнта з синдромом Бругада*

«бангунгут», у Японії — «поккури», у Таїланді — «лай тай». Ці терміни перекладають як «смерть людей уночі уві сні», що настає переважно у молодих чоловіків. Синдром особливо поширений у Таїланді, де в окремих регіонах є другим за частотою після автомобільних катастроф причиною смерті молодих чоловіків: щорічна смертність становить близько 40 на 100 тис.

У декількох обстежених пацієнтів із цим синдромом, реанімованих після епізоду зупинки серця, були інтактні коронарні артерії, нормальна функція ЛШ і ПШ при проведенні ехоКГ або ангіографії ПШ. Усі вони адекватно виконували пробу з фізичним навантаженням на тредмілі. Під час навантаження не було змін інтервалу *Q–T*; при ехоКГ-дослідженні не виявляли структурних змін міокарда, зокрема ГЛШ. Утім, на ЕКГ, так само як і при синдромі Бругада, зареєстрували тип блокади правої ніжки пучка Гіса зі значним збільшенням інтервалу *S–T* у декількох відведеннях. У всіх пацієнтів на сигнал-усередненої ЕКГ знаходили ППШ, а фібриляція шлуночків легко викликалася одним або двома передчасними стимулами при інвазивному ЕФД.

Цілком імовірно, що зі збільшенням кількості зареєстрованих пацієнтів синдром незрозумілої серцевої смерті виявиться однією із клінічних форм синдрому Бругада, оскільки останній має більш широкий діапазон клінічних проявів. Таким чином, імплантація штучного кардіовертера-дефібрилятора є єдиним методом ефективної первинної профілактики раптової серцевої смерті.

Рекомендації щодо стратифікації ризику, первинної і вторинної профілактики раптової серцевої смерті у хворих із синдромом Бругада наведені в табл. 6.28.

ІДІОПАТИЧНА ФІБРИЛЯЦІЯ ШЛУНОЧКІВ

До цієї категорії належать пацієнти, що пережили зупинку серця внаслідок фібриляції шлуночків, але у яких не виявлені зміни структурно-функціонального стану міокарда. Перспектива досліджень патогенезу ідіопатичної фібриляції шлуночків пов'язана з виявленням генетичних маркерів раптової серцевої смерті, а також структурних порушень на молекулярному рівні. У країнах Західної Європи та США з цією метою створений ряд реєстрів для узагальнення даних тривалого спостереження пацієнтів, реанімованих після ідіопатичної фібриляції шлуночків, а також тим, кому імплантували штучний кардіовертер-дефібрилятор. Можна сподіватися, що ці дослідження дозволять уточнити механізми раптової серцевої смерті і краще оцінювати прогноз виживаності цих пацієнтів.

АЛГОРИТМИ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ВЕДЕННЯ ХВОРИХ ЗІ ШЛУНОЧКОВИМИ ПОРУШЕННЯМИ РИТМУ

Ведення хворих зі шлуночковими порушеннями ритму обов'язково передбачає корекцію способу життя, дієтичні заходи, лікування основного захворювання, а також спроби усунення всіх імовірних факторів, що сприяють появі аритмії, в тому числі препаратів, які в певних умовах можуть призвести до виникнення й посилення аритмій (табл. 6.29). Тільки при неефективності цих заходів починають антиаритмічну терапію (табл. 6.30).

У хворих із доброякісними шлуночковими порушеннями ритму єдиною метою лікування є усунення симптомів, що негативно впливають на якість життя хворих; тому якщо хворий не пред'являє скарг, призначення антиаритмічної терапії недоцільно. У протилежному випадку препаратами вибору насамперед є седативні засоби і блокатори β-адренорецепторів (пропранолол 60–80 мг/добу або метопролол 50–100 мг/добу), терапія якими пов'язана з мінімальним ризиком кардіальних побічних ефектів. Критерієм по-

Таблиця 6.28

Рекомендації щодо профілактики раптової серцевої смерті у хворих із синдромом Бругада

	Дуже важливо	Важливо	Менш важливо
Стратифікація ризику	Імплантація кардіовертера-дефібрилятора* у хворих із синкопе/шлуночковою тахікардією		ЕФД Імплантація кардіовертера-дефібрилятора у хворих без симптомів з індукованою шлуночковою тахікардією/фібриляцією шлуночків
Первинна профілактика	Стійка шлуночкова тахікардія Зупинка серця/фібриляція шлуночків	Сімейний анамнез раптової серцевої смерті	
Вторинна профілактика	Імплантація кардіовертера-дефібрилятора*		

*Можна рекомендувати хворому.

Таблиця 6.29

Предиктори виникнення аритмогенної дії антиаритмічних препаратів

Антиаритмічні препарати IA і III класу	Антиаритмічні препарати IC класу
Подовжений інтервал *Q–T* (*Q–Tc* >460 мс) Синдром подовженого інтервалу *Q–T* Структурні захворювання серця, ГКМП Дисфункція ЛШ Гіпокаліємія/гіпомагніємія Жіноча стать Дисфункція нирок Вихідна брадикардія Швидке підвищення дози препаратів Високі дози (соталол, дофетилід) Накопичення препарату Додавання інших препаратів: - діуретиків; - антиаритмічних засобів, що подовжують інтервал *Q–T*; - неантиаритмічних препаратів, які подовжують інтервал *Q–T* Аритмогенні ефекти в анамнезі Значне збільшення тривалості інтервалу *Q–T* після прийому препарату	Широкий комплекс *QRS* (>120 мс) Шлуночкова тахікардія, асоційована із структурним захворюванням серця Дисфункція ЛШ Висока частота шлуночкових скорочень: - під час фізичного навантаження; - внаслідок прискорення провідності через AV-вузол Швидке підвищення дози Високі дози додаткових препаратів Засоби з негативним інотропним ефектом Надмірне (більш ніж на 150%) поширення комплексу *QRS* відносно початкового (на момент призначення терапії)

дальшого вибору при їх неефективності, з огляду на відносно незначний ризик аритмогенних проявів у цієї категорії хворих, є ризик розвитку екстракардіальних побічних ефектів. Надалі доцільно застосовувати пропафенон (450–600 мг/добу), що поєднує властивості класу IC і блокаторів β-адренорецепторів або моракизин (400–800 мг/добу). Ці препарати ефективні і менш токсичні, ніж препарати класів IA і IB.

Мета лікування при потенційно злоякісних шлуночкових порушеннях ритму — не тільки усунення аритмії, але й поліпшення прогнозу хворих. У багатьох хворих із СН зменшення кількості шлуночкових порушень ритму, за даними холтерівського моніторування ЕКГ, досягають уже при традиційному лікуванні інгібіторами АПФ, які вірогідно поліпшують довгостроковий прогноз. Певне значення має також корекція рівня калію та магнію в крові, особливо на фоні терапії петльовими або тіазидними діуретиками. При неефективності цих заходів обережно використовують блокатори β-адренорецепторів або аміодарон. При відсутності протипоказань блокатори β-адренорецепторів обов'язково рекомендують хворим, що перенесли гострий ІМ, оскільки ці препарати запобігають раптовій серцевій смерті та підвищують виживаність хворих. Але в цьому випадку їх доза вища, ніж при лікуванні доброякісних аритмій (пропранолол 80–120 мг/добу). При частих клінічно виражених шлуночкових порушеннях ритму у хворих після перенесеного ІМ при недостатній ефективності блокаторів β-адренорецепторів найбільш безпечним, з огляду на ризик аритмогенних проявів, є застосування соталолу (160–240 мг/добу,

Таблиця 6.30

Засоби першого вибору при лікуванні шлуночкових порушень ритму залежно від їх клініко-гемодинамічного та прогностичного значення

Клініко-гемодинамічне значення аритмії	Прогностичне значення		
	Доброякісні	Потенційно злоякісні	Злоякісні
Немає клінічних симптомів	Не потребують лікування	Лікування основного захворювання	–
Є клінічні симптоми та/або порушення гемодинаміки	Седативні, блокатори β-адренорецепторів, пропафенон	Після перенесеного ІМ — блокатори β-адренорецепторів, при хронічній ІХС — соталол, при систолічній дисфункції міокарда і СН — інгібітори АПФ, аміодарон	При систолічній дисфункції міокарда і СН — аміодарон або соталол поєднано з інгібіторами АПФ та низькими дозами блокаторів β-адренорецепторів, в інших випадках можливий відбір препаратів I класу, радіочастотна катетерна абляція, імплантація кардіовертера-дефібрилятора

іноді 320 мг/добу) та аміодарону. Зазвичай доза аміодарону при тривалому застосуванні не повинна перевищувати 200–300 мг/добу, що дозволяє істотно знизити ризик екстракардіальних побічних ефектів препарату. Тільки при неефективності цього засобу оцінюють ефективність антиаритмічних лікарських засобів I класу, причому перевагу віддають менш аритмогенним препаратам класів IA і IB. Засобами вибору для припинення пароксизму мономорфної шлуночкової тахікардії є новокаїнамід або аміодарон внутрішньовенно. При злоякісних шлуночкових порушеннях ритму у хворих з тяжкою дисфункцією ЛШ безперечним препаратом вибору є аміодарон, можливо, в комбінації з низькими дозами блокаторів β-адренорецепторів (метопролол 6,25–25,0, іноді 50 мг/добу) і, звичайно, поєднано з інгібіторами АПФ. Доза аміодарону в період насичення становить 600–1200 мг/добу, надалі її знижують до мінімально ефективної. При відсутності ознак тяжкої дисфункції міокарда і/або СН можна застосувати соталол у терапевтичній дозі (160–320 мг/добу). При неефективності або протипоказаннях до застосування цих препаратів оцінюють ефективність антиаритмічних засобів класу IA або IB (лідокаїн, мексилетин, новокаїнамід, дизопірамід, хінідин) і тільки потім — препаратів класу IC. Підкреслимо, що дотепер у жодному з виконаних досліджень антиаритмічні препарати I класу не поліпшили довгостроковий прогноз хворих зі злоякісними шлуночковими порушеннями ритму.

При пароксизмах шлуночкової тахікардії, які супроводжуються вираженими порушеннями гемодинаміки (набряк легень, кардіогенний шок, втрата свідомості) засобом вибору є електрична кардіоверсія. Алгоритм, рекомендований ЄТК, визначає тактику лікування пароксизму стійкої шлуночкової тахікардії залежно від наявності проявів порушення гемодинаміки, рівня електролітів крові, ефективності лікарських засобів і електричної кардіоверсії (схема 6.1).

ТАХІКАРДІЯ ІЗ ШИРОКИМИ КОМПЛЕКСАМИ (СТІЙКА ШЛУНОЧКОВА ТАХІКАРДІЯ)

У розвинених країнах широко застосовують радикальні немедикаментозні методи лікування злоякісних шлуночкових порушень ритму: радіочастотну абляцію ектопічних вогнищ і імплантацію штучного кардіовертера-дефібрилятора.

Чи доцільно застосовувати антиаритмічні засоби для підвищення ефективності реанімаційних заходів при зупинці серця, особливо у випадках, коли після дефібриляції не вдається відновити синусовий ритм серця? Безперечно, недостатність переконливих даних щодо ефективності антиаритмічних препаратів при умовах серцево-легеневої реанімації зумовлена особливостями клінічної ситуації і труднощами організації контрольованих досліджень. Проблема полягає також у тому, що препарати можуть бути ефективними, але не досягати клітинних мембран, де реалізується їх фармакологічна дія, у зв'язку з неадекватним кровопостачанням життєво важливих органів. Першим препаратом, для якого отримані адекватні докази ефективності при зупинці серця, став аміодарон. У 1999 р. у США закінчилося унікальне плацебо-контрольоване дослідження ARREST, що здійснювалося в «польових» умовах, поза стаціонаром. Пацієнтам із зупинкою серця внаслідок фібриляції шлуночків або шлуночкової тахікардії після триразової дефібриляції ще до надходження в клініку рандомізовано внутрішньовенно вводили аміодарон 300 мг (n=246) або плацебо (n=258). Застосовували також усі стандартні заходи серцево-легеневої реанімації, включаючи при необхідності введення інших антиаритмічних засобів.

Первинною кінцевою точкою дослідження була виживаність пацієнтів при надходженні в госпіталь. Цей показник становив 44% пацієнтів після парентерального введення аміодарону і 34% — в групі плацебо. Отже, відносне поліпшення прогнозу виживаності становило майже 30%, абсолютне — 10%, що було статистично достовірним (p=0,03). Це означає, що при застосуванні аміодарону у 10 пацієнтів із зупинкою серця, рефрактерною до повторних електричних дефібриляцій, вдалося додатково врятувати до надходження в госпіталь ще одного пацієнта. Підкреслимо, що призначення аміодарону було ефективним, незважаючи на більш часте виникнення гіпотензії і брадикардії у групі активного лікування порівняно з плацебо. До цього часу не встановлено, чи дозволяє введення аміодарону поліпшувати довгостроковий прогноз виживаності пацієнтів, які перенесли зупинку серця. Втім, з огляду на результати дослідження ARREST, у 2000 р. в алгоритми серцево-легеневої реанімації при фібриляції шлуночків включили рекомендацію вводити аміодарон на додаток до стандартних реанімаційних засобів. Аміодарон — єдиний антиаритмічний препарат, рекомендований на сьогодні для внутрішньовенного застосування при рефрактерності до повторних процедур електричної дефібриляції серця.

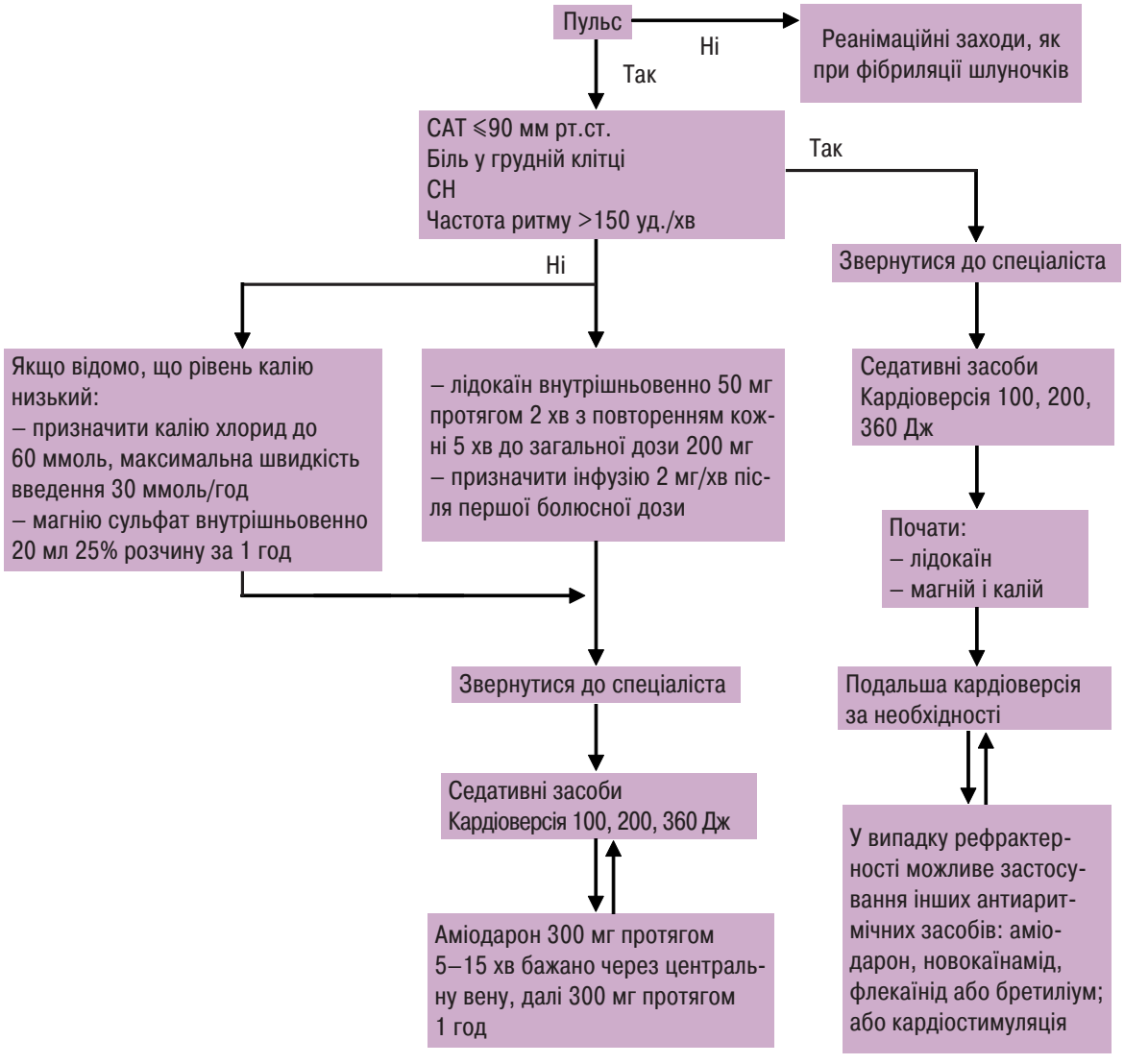


Схема 6.1. *Алгоритм лікування стійкої шлуночкової тахікардії*

НЕВІДКЛАДНА ДОПОМОГА ПРИ РАПТОВІЙ ЗУПИНЦІ КРОВООБІГУ

ДОГОСПІТАЛЬНИЙ ЕТАП

Єдиною найбільш важливою детермінантою виживаності пацієнтів після раптової смерті є час від початку зупинки кровообігу до проведення електричної дефібриляції. У нормі міокард скорочується одночасно, єдиним м'язовим шаром, кожне його волокно вчасно одержує за допомогою провідної системи електричний імпульс. Фібриляції шлуночків — несинхронізовані скорочення окремих волокон і м'язових груп. Цей процес вкрай енергоємний, використання кисню дуже високе, в умовах гіпоксії міокард нечутливий до імпульсів, які генеруються в синусному вузлі, тому умов для самостійного відновлення ефективного ритму практично немає.

В розвитку фібриляції шлуночків виділяють 4 стадії:

А — тріпотіння шлуночків, що триває 2 с, при якому відбуваються координовані скорочення, а на ЕКГ реєструють високоамплітудні ритмічні хвилі з частотою 250–300/хв.

Б — судомна стадія (1 хв), при якій відбуваються хаотичні некоординовані скорочення окремих ділянок міокарда з появою на ЕКГ високоамплітудних хвиль із частотою до 600/хв.

В — стадія фібриляції шлуночків (дрібнохвильова фібриляція шлуночків) тривалістю близько 3 хв. Хаотичне збудження окремих груп кардіоміоцитів проявляється на ЕКГ хаотичними низькоамплітудними хвилями з частотою >1000/хв.

Г — атонічна стадія — загасаючі збудження окремих ділянок міокарда, на ЕКГ наростає три-

валість і знижується амплітуда хвиль при їх частоті <400/хв.

Механізми фібриляції шлуночків такі: підвищення автоматизму в одній або декількох ділянках міокарда, повторний вхід хвилі збудження (re-entry) і поєднання цих механізмів.

Через 15–30 с від початку фібриляції шлуночків хворий непритомніє, через 40–50 с розвиваються характерні судоми — одночасне тонічне скорочення скелетних м'язів. Розширюються зіниці, досягаючи максимального розміру через 1,5 хв. Шумне і часте дихання припиняється на 2-й хвилині клінічної смерті.

Таким чином, час, відпущений на проведення реанімації зі значними шансами на успіх мізерний — не набагато більше 1 хв (цей період відповідає крупнохвильовій фібриляції: тріпотіння й судомна стадії). У цей період необхідне проведення електричної дефібриляції. Електричний розряд при кардіоверсії викликає короткочасну асистолію і повну деполяризацію міокарда, що дає можливість власним центрам автоматизму відновити гемодинамічно значиму електричну активність. У цьому полягає мета дефібриляції.

Використання дефібриляторів з пристроєм для негайної реєстрації ЕКГ з електродів дефібрилятора забезпечує швидке визначення механізму зупинки кровообігу і дозволяє прискорити проведення кардіоверсії.

До впровадження автоматичних зовнішніх дефібриляторів спонтанне відновлення кровообігу відзначали тільки у 15% хворих із раптовою смертю поза стаціонаром. З них тільки 50% доживало до виписки (тобто 5–7%). Якщо розглядати тільки фібриляції шлуночків, то виживаність до виписки становила 15–20%. Якщо амбулаторний персонал швидко прибував на місце події і мав зовнішні дефібрилятори, виживаність підвищувалася до 25–28%.

Зупинка кровообігу частіше трапляється вдома (⅔ випадків), у чоловіків старше 50 років (¾ випадків), протягом дня (8–18 год), при свідках (⅔ випадків). Особи, які зазвичай перебувають у цей час поруч із потенційною жертвою раптової серцевої смерті — це домогосподарки, члени родини, родичі. Відповідно навчальні програми по наданню невідкладної допомоги при раптовій зупинці серця повинні бути спрямовані насамперед на них.

Запропонований так званий ланцюжок виживання для найбільш ефективного надання допомоги пацієнтам з раптовою зупинкою кровообігу:

- перша ланка — ранній напад, що включає розпізнавання цієї ситуації, виклик і доставку досвідченого персоналу до пацієнта;

- друга — рання серцево-легенева реанімація, якої зазвичай досить для підтримки пацієнта до приїзду досвідченої бригади (алгоритм BLS, схема 6.2). Слід зазначити, що за даними літератури будь-яка серцево-легенева реанімація, навіть тільки компресія грудної клітки, значно краще, ніж її відсутність;

- третя — рання дефібриляція;

- четверта — найбільш раннє надання кваліфікованої і спеціалізованої медичної допомоги (алгоритм Advanced Cardiac Life Support, схема 6.3).

Якщо причиною раптової зупинки кровообігу є фібриляція передсердь шлуночків, то невідкладна допомога зводиться до негайного проведення дефібриляції. Якщо відновити серцевий ритм не вдалося, необхідно негайно почати закритий масаж серця і штучну вентиляцію легень (ШВЛ) відповідно до алгоритму ACLS. Наведений алгоритм BLS багато в чому збігається з відомим переліком реанімаційних заходів, які входять у реанімаційний алфавіт П. Сафара, відомий також як система ABC:

A — Airway — забезпечення прохідності дихальних шляхів.

B — Breath — ШВЛ нападоподібним методом, наприклад при диханні способом рот у рот.

C — Circulation — забезпечення гемоциркуляції — непрямий масаж серця.

D — Drugs — введення лікарських препаратів.

E — Electrocardiography — реєстрація ЕКГ.

F — Fibrillation — проведення при необхідності електричної дефібриляції (кардіоверсії).

G — Gauge — оцінка первинних результатів.

H — Hypothermy — охолодження голови.

I — Inxensive care — проведення інтенсивної терапії постреанімаційних синдромів.

Донедавна рекомендації по серцево-легеневій реанімації розглядали відсутність пульсу на каротидних артеріях як діагностичний крок, що є визначальним для початку проведення непрямого масажу серця. Останні дослідження показали, що час, необхідний для визначення наявності або відсутності пульсації сонних артерій, значно більший, ніж рекомендовані 5–10 с. У результаті цих досліджень з'явилися рекомендації про те, що визначення каротидного пульсу повинно виконуватися тільки медичними працівниками, а критерієм для початку компресії грудної клітки повинні бути ознаки відсутності кровообігу, що включають відсутність рухів, кашлю, дихання, появу паралітичного мідріазу. Час, що приділяється на їх визначення — 10 с. Компресію грудної клітки слід проводити з частотою 100 за 1 хв як у дорослих, так і у дітей, при положенні рук

Схема 6.2. *Алгоритм первинних заходів при зупинці серця*

на грудині на 2 поперечних пальці вище мечоподібного відростка, суворо по середній лінії.

При комбінації вентиляції легень способом з рота в рот з непрямим масажем серця рекомендоване співвідношення 15 компресій грудної клітки на 2 вдихи.

ГОСПІТАЛЬНИЙ ЕТАП

На госпітальному етапі рекомендується дотримуватися наведеного алгоритму ACLS.

ДЕФІБРИЛЯЦІЯ

У дорослих пацієнтів з аритміями, що призводять до зупинки кровообігу, найчастішими є фібриляція шлуночків і шлуночкова тахікардія без пульсу. Під шлуночковою тахікардією без пульсу розуміють тривалий пароксизм шлуночкової тахікардії з вираженими порушеннями гемодинаміки, аж до аритмічного шоку, на відміну від шлуночкової тахікардії з пульсом, до якої належать усі інші короткочасні або тривалі пароксизми шлуночкової тахікардії без порушень гемодинаміки).

Заходи, що поліпшують віддалену виживаність після зазначених станів — це, насамперед, дефібриляція і наступна серцево-легенева реанімація. Успіх проведеної дефібриляції прямо пропорційний часу її початку. Розряди слід наносити групами по 3, з енергією 200–200–360 Дж (раніше рекомендували режим — 200–300–360 Дж). Для проведення 3 послідовних кардіоверсій дається 1 (!) хв.

ВЕНТИЛЯЦІЯ

Трахеальна інтубація дотепер є найбільш оптимальним способом вентиляції. ШВЛ без неї викликає високий ризик ускладнень: перерозтягання шлунка, регургітацію, легеневу аспірацію. Раніше рекомендований об'єм одного вдмухування становив, як правило, 800–1200 мл кожні 1–1,5 с. Нещодавно було встановлено, що для

Фібриляція шлуночків/гемодинамічно неефективна шлуночкова тахікардія (фібриляція/тріпотіння шлуночків)

↓

Первинні заходи

Концентрація на основних реанімаційних заходах і дефібриляція:
– перевірити реакцію;
– активізувати невідкладну систему зв'язку;
– викликати персонал з дефібрилятором

A. Повітряні шляхи: забезпечити прохідність верхніх дихальних шляхів
B. Дихання: провести вентиляцію легень перед підвищенням тиску
C. Кровообіг: провести непрямий масаж серця
D. Дефібриляція: підготувати доступ і нанести розряд при фібриляції/тріпотінні шлуночків з відсутністю пульсу – до 3 разів (200–300 Дж, при необхідності – 360 Дж)

↓

Ритм відновився після перших трьох розрядів?

↓

Стійка або рецидивуюча фібриляція/тріпотіння шлуночків

↓

Вторинні заходи:

Більш поглиблена оцінка стану і лікування
A. Дихальні шляхи: провести інтубацію якомога раніше
B. Дихання:
– перевірити правильність встановлення інтубаційної трубки шляхом об'єктивного обстеження і за допомогою спеціальних засобів (ларингеальна маска, воздуховід);
– забезпечити безпечне положення інтубаційної трубки (віддають перевагу спеціальним манжетам для фіксування трубки);
– впевнитися в ефективності оксигенації вентиляції
C. Кровообіг:
– забезпечити внутрішньовенний доступ;
– моніторинг серцевого ритму;
– призначити препарати відповідно до ритму і стану хворого
D. Диференційний діагноз: пошук причин цього стану та лікування:

↓

епінефрин (адреналін) 1 мг внутрішньовенно струминно кожні 3–5 хв або вазопресин 40 ОД одноразово

↓

Повторити спробу дефібриляції

↓

(360 Дж одноразово протягом 30–60 с)

↓

Оцінити доцільність введення антиаритмічних препаратів:
– аміодарон (IIb), лідокаїн (проміжний);
– магнію сульфат (IIb), у випадку гіпомагніємії;
– прокаїнамід (Ib при рецидивуючій фібриляції)
Оцінити доцільність введення буферних розчинів
Повторити спробу дефібриляції

(за даними AHA)

Схема 6.3. *Алгоритм ACLS лікування зупинки серця*

вентиляції досить застосування меншого об'єму, тому що продукція CO_2 під час зупинки серця вкрай незначна. Виходячи з цих рекомендацій — це об'єм 10 мл/кг маси тіла (700–1000 мл) або 7 мл/кг маси тіла (400–600 мл), якщо до повітря додається кисень. Якщо ШВЛ проводиться шляхом інтубації, то при її проведенні немає необхідності синхронізації з компресією грудної клітки, тому що безперервна компресія краще забезпечує коронарну перфузію. Дослідження, присвячені оцінці ефективності запропонованих за останнє десятиріччя нових методів спеціалізованого реанімаційного комплексу показали, що такі способи, як активна компресія-декомпресія з використанням кардіонасоса, вставлена абдомінальна компресія (стискування живота відразу після стискання грудної клітки), кашльова аутореанімація не довели переваги перед традиційними способами реанімації. У той же час прискорення стискування (до 100 за 1 хв), а також одночасна компресія грудної клітки і вдмухування повітря в легені (через інтубаційну трубку) довели свій достовірний вплив на підвищення виживаності і включені в сучасні алгоритми серцево-легеневої реанімації. У першому випадку підвищення частоти компресії грудної клітки асоціюється зі збільшенням штучного кровотоку, в другому — зростання внутрішньолегеневого тиску призводить до більш активного надходження крові з легень у системний кровообіг.

ПРЕКАРДІАЛЬНИЙ УДАР

Одноразовий прекардіальний удар (наноситься кулаком у ділянку нижньої третини грудини) може проводитися медичними працівниками, якщо фібриляція трапляється при свідках або фіксується на моніторі (тобто фібриляція шлуночків документована або проведена клінічна оцінка ситуації професіоналом, що відповідає класичному опису фібриляції шлуночків). При раптовій зупинці кровообігу, що триває >30 с, прекардіальний удар неефективний!

ДОСТУП ДО СУДИН

Центральна вена — оптимальний шлях швидкого введення лікарських препаратів у центральний кровообіг. Катетеризація периферичної вени швидша, простіша, безпечніша, проте такий шлях введення препарату, без сумніву, менш ефективний. Введення лікарських препаратів у цьому випадку повинно здійснюватися струминно в 10–20 мл 0,9% розчину натрію хлориду. Кінцівці з катетеризованою веною в цьому випадку необхідно надати припідняте положення. При неможливості забезпечити венозний доступ рекомендується ендотрахеальне введення лікарських препаратів. Препарат, що вводиться (наприклад епінефрин) у підвищеній у 2–3 рази дозі, розводять в 10 мл розчину натрію хлориду, вводять через інтубаційну трубку або транстрахеально через голку. Для забезпечення швидкого всмоктування препарату після його введення, в ендотрахеальну трубку кілька разів нагнітають повітря, стимулюючи утворення аерозолю.

Специфічна медикаментозна терапія

Вазопресори. Епінефрин поліпшує кровообіг у коронарних, церебральних судинах під час непрямого масажу серця, забезпечуючи тим самим так звану централізацію кровообігу. Крім того, епінефрин сприяє переведенню дрібнохвильової фібриляції шлуночків у крупнохвильову, яку легше припинити за допомогою кардіоверсії. Щодо дозування препарату думки були різні. В експериментах на тваринах з метою покращання коронарного і церебрального кровотоку доведена ефективність епінефрину у високих дозах порівняно зі стандартними. Але на сьогодні в проведених дослідженнях клінічних доказів цього факту стосовно людей не отримано. Встановлено, що при підвищенні частоти відновлення спонтанної циркуляції під час роботи з епінефрином у високих дозах не виявлено зростання виживаності пацієнтів з раптовою зупинкою кровообігу. Тому показання, інтервал між введеними дозами епінефрину, як і самі дози, залишаються колишніми: 1 мг епінефрину кожні 3 хв. Звертаємо увагу, що при умові відновлення рефрактерної фібриляції шлуночків реанімаційні заходи складаються з чергування повторних дефібриляцій, введення епінефрину, проведення основних реанімаційних (комплекс первинної швидкої серцево-легеневої реанімації) і додаткових спеціалізованих заходів (повторне використання медикаментозних антиаритмічних засобів). Вищезгадані дії тривають до відновлення серцевої діяльності або розвитку стійкої асистолії.

За даними літератури в експерименті вазопресин (40 ОД) займає провідне місце серед інших препаратів, що застосовуються для відновлення коронарної перфузії. На сьогодні вазопресин розглядається як можлива альтернатива епінефрину.

Аміодарон. Вважається препаратом вибору у пацієнтів із фібриляцією шлуночків/шлуночковою тахікардією, рефрактерних до трьох початкових розрядів дефібрилятора. 300 мг аміодарону, розведені в 20 мл 5% розчину глюкози, введені болюсно, є стартовою дозою. Додатково рекомендують забезпечити інфузію цим препаратом 1 мг/хв протягом 6 год, а потім зі швидкістю 0,5 мг/хв. На цьому фоні можливе додаткове

введення 150 мг аміодарону (у такому ж розведенні), якщо фібриляції шлуночків/шлуночкова тахікардія повторюються, аж до досягнення максимальної дози — 2 мг. Лідокаїн або прокаїнамід на сьогодні можуть розглядатися як альтернатива аміодарону тільки при його недоступності (відсутності), але не повинні (!) вводитися разом з ним. При одночасному введенні 2 (тим більше 3) згаданих антиаритмічних препаратів існує реальна загроза як потенціювання серцевої слабкості, так і прояву їх проаритмічної дії. Крім того, необхідно пам'ятати про небажане поєднання аміодарону з іншими препаратами (табл. 6.31).

Таблиця 6.31

Небажана взаємодія аміодарону з іншими препаратами

Препарат	Розчинник	Аміодарон	Примітка
Амінофілін	5% розчин глюкози	4 мг/мл	Преципітація
Цефамандол	5% розчин глюкози	4 мг/мл	Преципітація
Цефазолін	5% розчин глюкози	4 мг/мл	Преципітація
Мезлоцилін	5% розчин глюкози	4 мг/мл	Преципітація
Гепарин	5%розчин глюкози	4 мг/мл	Преципітація
Натрію гідрокарбонат	5% розчин глюкози	4 мг/мл	Преципітація

НАСИЧУВАЛЬНА ІНФУЗІЯ

Початкова швидка: розчинити 150 мг аміодарону в 100 мл 5% розчину глюкози, вводити повільно протягом 15 хв (15 мг/хв).

Примітка: у випадку зупинки серця внаслідок стійкої до електроімпульсної терапії фібриляції/тріпотіння шлуночків з відсутністю пульсу, початкова доза повинна становити 300 мг внутрішньовенно струйно, відповідно до вказівок ACLC 2000 р.

Полівінілова[1] або скляна ємність.

Наступна повільна: розчинити 900 мг в 500 мл 5% розчину глюкози, вводити повільно зі швидкістю 33,3 мл/год (1 мг/хв) протягом наступних 6 год.

Скляна[2] або поліолефінова ємність.

Підтримувальна інфузія.

Зменшити швидкість до 0,5 мг/хв, вводити зі швидкістю 16,6 мл/год протягом 18 год, що залишилися.

[1] Втрата <10% протягом 2 год.

[2] Використання пустого скляного флакона для приготування розчину аміодарону не рекомендується, оскільки несумісність із буфером, який знаходився у флаконі, може викликати преципітацію.

ДОДАТКОВА ІНФУЗІЯ

Розчинити 150 мг в 100 мл 5% розчину глюкози, вводити повільно протягом 10 хв (15 мг/хв).

Полівінілова[1] або скляна[2] ємність:

- під час внутрішньовенного введення аміодарону слід застосовувати інфузійний насос, рекомендується використання вбудованого фільтра;
- зберігати ампули в картонній упаковці до моменту готування розчину з метою захисту від потрапляння світла;
- приготований розчин не слід зберігати довше 24 год;
- використання концентрації >3 мг/мл у 5% розчині глюкози призводить до підвищення ризику виникнення флебітів периферичних вен.

Для інфузії тривалістю >1 год концентрація аміодарону не повинна перевищувати 2 мг/мл, якщо інфузія не проводиться через центральний катетер.

Встановлено, що для внутрішньовенного введення аміодарону непридатні пластикові ємності, включаючи полівінілові трубки (ефект прилипання до пластикової стінки). Ступінь цього процесу збільшується при інфузії аміодарону в більш високих концентраціях і при нижчій швидкості введення.

Після перших 24 год необхідно дотримуватися швидкості підтримувальної інфузії 0,5 мг/хв (720 мл за 24 год) при концентрації 1–6 мг/мл. Препарат у концентрації, що перевищує 2 мг/мл, необхідно вводити в центральний катетер. Можливість проведення інфузії >3 тиж не вивчали. Перехід на пероральний прийом рекомендовано здійснювати якнайшвидше.

Лідокаїн вводять у дозі 80 мг внутрішньовенно струминно, потім проводять інфузію препарату зі швидкістю 2 мг/хв. Болюсне введення прокаїнаміду на сьогодні не розглядається, рекомендується інфузія препарату — 30 мг/хв до досягнення загальної дози — 17 мг/ кг. Необхідність такої відносно повільної інфузії робить введення прокаїнаміду менш значимим. Магнію сульфат (8 ммоль) рекомендується при рефрактерній фібриляції шлуночків, особливо якщо підозрюється гіпомагніємія у пацієнтів, що тривалий час отримують тіазидні або петльові діуретики (салуретики), а також при поліморфній веретеноподібній шлуночковій тахікардії (типу пірует). Бретилію тозилат на сьогодні використовувати не рекомендується. Також немає даних про ефективне застосування блокаторів β-адренорецепторів (пропранололу) з метою купірування шлуночкової тахіаритмії.

Антиаритмічні засоби, що використовуються при рефрактерній фібриляції шлуночків,

за ефективністю можуть бути розміщені в такому порядку: аміодарон, лідокаїн, прокаїнамід. Підтверджена ефективність атропіну в лікуванні гемодинамічно значимих брадиаритмій. У той же час рекомендації щодо кратності введення препарату дещо змінилися: у зв'язку з можливими побічними ефектами пропонується обмежити його введення однократною дозою 3 мг внутрішньовенно. Ця доза достатня для блокування вагусної активності у дорослих пацієнтів. Алгоритм дій лікаря при розвитку зупинки кровообігу у зв'язку з асистолією або електромеханічною дисоціацією в попередніх рекомендаціях пропонував введення атропіну кожні 3 хв по 1 мг внутрішньовенно до досягнення загальної дози 0,4 мг/кг. Неважко підрахувати, що наведена методика «розтягувала» середню загальну дозу атропіну на 10 хв, у той же час запропонований нині протокол передбачає її повне введення вже в перші хвилини реанімації.

МОЖЛИВІ ОБОРОТНІ ПРИЧИНИ НЕЕФЕКТИВНОСТІ СЕРЦЕВО-ЛЕГЕНЕВОЇ РЕАНІМАЦІЇ

- гіпоксія;
- гіповолемія;
- гіпотермія;
- напружений пневмоторакс;
- тампонада серця;
- тромбоемболічна або механічна обструкція;
- токсичні або терапевтичні ефекти при передозуванні лікарських засобів;
- гіпер-/гіпокаліємія, гіпокальціємія, ацидоз (визначення цих станів і їх корекція можливі тільки при контролі кислотно-основного стану за показниками сироватки крові).

Кожна з цих причин потребує проведення спеціальної корекції.

Дотепер збереглося рутинне та помилкове часте використання під час зупинки кровообігу хлористого кальцію і гідрокарбонату натрію. Відмова від застосування хлориду кальцію зумовлена документованим збільшенням кількості реперфузійних ускладнень, розвитком кальцієвого перевантаження і контрактури кардіоміоцитів. Цей препарат показаний тільки (!) при реанімації пацієнтів з передозуванням блокаторів повільних кальцієвих каналів і при наявності вихідної гіперкаліємії. Препарат вводиться в дозі 500–1000 мг внутрішньовенно струминно повільно у вигляді 5–10% розчину.

Підтверджується недоцільність і потенційна шкідливість раннього (з першої хвилини реанімації) і безконтрольного (неможливість визначення показників кислотно-основного стану) введення гідрокарбонату натрію. Організм значно гірше адаптований до алкалозу, ніж до помірного ацидозу, який, до того ж, відразу після зупинки кровообігу має респіраторний характер і може бути з успіхом коригований за допомогою ШВЛ. Перехід до метаболічного ацидозу відзначають через 10–15 хв з моменту початку серцево-легеневої реанімації, а необхідність введення розчину гідрокарбонату натрію актуальна при зниженні pH до рівня ⩽7,1–7,2. При тривалій зупинці кровообігу (протягом 15–20 хв) і відсутності інтубації трахеї та відповідно недостатній ефективності ШВЛ, розвиток гіпоксичного лактацидозу є протипоказанням для введення бікарбонату натрію. В умовах неефективної ШВЛ на фоні введення гідрокарбонату натрію відзначають посилення ацидозу всередині клітини за рахунок накопичення двоокису вуглецю, що інтенсивно утворюється в процесі розщеплення натрію гідрокарбонату при відсутності дихання. CO_2 легко проникає через клітинну мембрану, тоді як гідроксильна група затримується.

Досвід сучасної медицини підтверджує, що чітке негайне та усвідомлене проведення комплексу невідкладних лікувальних заходів (виконання розроблених алгоритмів надання реанімаційної допомоги при раптовій серцевій смерті) дає шанс для порятунку людського життя.

АВТОМАТИЧНІ ЗОВНІШНІ ДЕФІБРИЛЯТОРИ І ДЕФІБРИЛЯТОРИ-КАРДІОВЕРТЕРИ: ЗНАЧЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ШИРОКОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Своєчасна дефібриляція (розряд, електрошок) — це дефібриляція, що здійснена протягом перших 5 хв від початку кардіальної катастрофи. Кожна хвилина затримки знижує шанс на виживання на 10–15%. Після 7–10 хв з моменту появи фібриляції повернути пацієнта до життя стає практично неможливим (рис. 6.2).

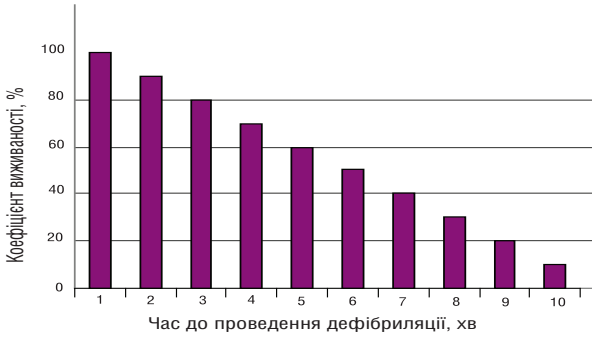


Рис. 6.2. *Залежність коефіцієнта виживаності від часу, що пройшов до початку проведення дефібриляції (зниження виживаності на 10% кожну хвилину затримки, США, 1994)*

Згідно з морфологічними даними при раптовій серцевій смерті в серці відсутні несумісні з життям морфологічні порушення. Тому своєчасне проведення реанімаційних заходів, в першу чергу дефібриляції (протягом перших 5 хв), може сприяти поверненню до життя.

З огляду на підтверджений практичний досвід США та країн Європи, проведення своєчасної дефібриляції за межами лікувальної установи можна забезпечити тільки при наявності в громадських місцях (аеропорти, вокзали, школи, вищі навчальні заклади, аудиторії, підприємства, державні установи і т.п.) автоматичних зовнішніх дефібриляторів. Користуватися цими приладами може будь-яка людина, що пройшла короткий курс навчання (тривалість 2 год), навіть дитина.

ВПРОВАДЖЕННЯ АВТОМАТИЧНИХ ЗОВНІШНІХ ДЕФІБРИЛЯТОРІВ У КРАЇНАХ ЄВРОПИ ТА США

АНА з 2001 р. рекомендує обов'язкове розміщення автоматичних зовнішніх дефібриляторів в публічних громадських місцях, установах, офісах, підприємствах. Європейська спілка кардіологів і Європейська рада реаніматологів у 2002 р. спільно підтвердили основну роль автоматичного зовнішнього дефібрилятора в рішенні проблеми раптової серцевої смерті. В країнах Європи розроблені та реалізуються програми впровадження автоматичних зовнішніх дефібриляторів, навчання дефібриляції і прийомам серцево-легеневої реанімації немедичного персоналу — людей, що не мають медичної освіти, які можуть опинитися біля потенційної жертви раптової зупинки серця. Урядами країн Європи і Америки проголошено рішення проблеми раптової серцевої смерті стратегічно важливим завданням 2002–2005 рр. Підтвердженням цього є розробка і законодавче затвердження урядами ряду країн Європи та США рекомендацій щодо оснащення автоматичними зовнішніми дефібриляторами різних установ і громадських місць. У травні 2004 р. Федеральні агентства органів самоврядування (США) наказали встановити на всіх внутрішніх авіалініях автоматичні зовнішні дефібрилятори. З грудня 2004 р. жоден міжнародний літак будь-якої країни без дефібрилятора на борту не має права приземлитися на території США. Відповідно до Рекомендацій АНА 40% патрульних поліцейських машин у США оснащено автоматичними зовнішніми дефібриляторами. Кожний автомобіль швидкої допомоги, парамедиків, рятувальників оснащений автоматичними зовнішніми дефібриляторами. З 2002 р. автоматичні зовнішні дефібрилятори обов'язково встановлюються в кожній державній школі штату Нью-Йорк. У США >50% державних установ оснащені автоматичними зовнішніми дефібриляторами.

Уряд Англії виступив з ініціативою реалізації програми встановлення автоматичних зовнішніх дефібриляторів у громадських місцях і навчання персоналу їх ефективному використанню. Устаткування заплановано встановити в залах торгових центрів, залізничних і автовокзалів, аеропортів, готелів, концертних залах, школах. На думку британських експертів, ініціатива уряду дозволить зберегти тисячі життів протягом найближчих 10 років. В Угорщині всі приватні лікарі мають автоматичні зовнішні дефібрилятори. Прийнято закон щодо оснащення автоматичними зовнішніми дефібриляторами кожного будівлі всіх лікувальних установ. У Німеччині всі великі підприємства оснащені автоматичними зовнішніми дефібриляторами.

Статистичні дані виживаності пацієнтів з раптовою кардіальною смертю за межами медичних установ*.

В установах і публічних місцях без оснащення автоматичними зовнішніми дефібриляторами — 5%.

В установах, оснащених автоматичними зовнішніми дефібриляторами: місцях для відпочинку (концертні зали, казино, ресторани та ін.) — 74%, на борту літаків і в аеропортах — 40–60%, на робочих місцях (в офісах, міністерствах, відомствах та ін.) — 52%.

Таблиця 6.32

Час реакції і відсоток виживаності

Вид першої допомоги	Час до першого розряду, хв	Частка виживаності, %
Традиційна швидка допомога	10	<10
Пожежні служби	6	40
Поліція	5	50
Дефібриляція на місці	3	>70

Згідно з табл. 6.32 середній час прибуття швидкої допомоги в такій економічно розвиненій країні, як США, 8–12 хв. Таким чином, тільки наявність автоматичних зовнішніх дефібриляторів може врятувати від раптової серцевої смерті.

Американські експерти вважають реальним порятунок 15 тис. життів на рік з 20 млн населення країни при достатньому оснащенні автоматичними зовнішніми дефібриляторами публічних громадських місць і немедичних установ, а також при широкому оснащенні і дооснащенні медичних установ.

* За інформацією компанії «Cardiac Science» (США).

Таким чином, в Україні орієнтовний прогноз порятунку життів при виникненні раптової серцевої смерті в громадських місцях може становити близько 30–50 тис. чоловік на рік, при достатньому оснащенні автоматичними зовнішніми дефібриляторами громадських місць, установ та медичних установ.

СУЧАСНІ АВТОМАТИЧНІ ЗОВНІШНІ ДЕФІБРІЛЯТОРИ

Поєднання детального вивчення патогенетичних механізмів раптової серцевої смерті та можливостей сучасних медичних технологій дозволяє принципово вирішувати проблему раптової серцевої смерті.

Сучасні передові можливості дефібриляції у вигляді автоматичних зовнішніх дефібриляторів 3-го покоління (типи «FirstSave AED G3», «PowerHeart AED G3» і «PowerHeart AED G3 pro», «PowerHeart CRM»), які перевірені в клінічних і практичних умовах США і країнах Європи, зареєстровані в Україні.

Сучасні можливості автоматичних зовнішніх дефібриляторів:

• 98% — ефективність першого розряду (здійсненого в перші хвилини кардіальної катастрофи);

• портативність, захист від ударів, падінь, вібрації — необмежені можливості використання дефібриляторів у будь-яких екстремальних ситуаціях;

• постійна готовність до використання — відсутність необхідності постійної підзарядки приладу, система та індикація автоматичного щоденного самоконтролю;

• біфазна форма розряду забезпечує найбільш ефективну та найменш травматичну дефібриляцію;

• автоматичний вибір потужності розряду залежно від імпедансу тканин пацієнта, його маси й зросту, тобто вибирається максимально ефективний і найбільш безпечний розряд, що найбільш ефективно впливає на серце;

• простота і комфортність використання — керування приладом здійснюється за допомогою однієї кнопки;

• голосові підказки дій для персоналу — мінімізація помилок і оптимізація здійснення успішної дефібриляції;

• інтегровані електроди — електроди на клейовій основі, з низьким рівнем перехідного опору дозволяють здійснювати індивідуально ефективну вільну дефібриляцію (руки персоналу звільняються для здійснення інших додаткових маніпуляцій, необхідних для проведення успішної реанімації);

• електроди неполяризовані — не потрібно гаяти час на вирішення питання: «куди накладати електроди». Прилад самостійно встановлює розташування і поляризацію електродів;

• можливість візуалізації, архівації, протоколювання всіх подій дефібриляції в цифровому форматі на комп'ютері;

• можливість проведення приладом повної автоматичної самостійної дефібриляції (при її необхідності) без участі персоналу;

• безпека використання, тому що здійснити несанкціонований розряд неможливо, оскільки при наявності нормального ритму серця дефібрилятор не активує (блокує) кнопку розряду.

Особи, які найімовірніше можуть виявитися поруч з потенційною жертвою раптової серцевої смерті, — родичі, міліціонери, служба охорони, працівники ДАІ, водії, працівники супермаркетів, шкіл, офісів, банків, готелів, пожежники, бортпровідники, офіціанти, інші фахівці. Вони повинні бути навчені використанню автоматичних зовнішніх дефібриляторів. Існують розроблені методики навчання по їх використанню: тренувальні дефібрилятори, муляжі, дистанційні імітатори моделювання серцевого ритму, відеоматеріали, інструкції та ін.

РЕКОМЕНДОВАНІ НАПРЯМКИ ЗАСТОСУВАННЯ ЗОВНІШНІХ ДЕФІБРИЛЯТОРІВ

• Амбулаторії сімейних лікарів, фельдшерсько-акушерські пункти, прийомні відділення, травмпункти, рентгенологічні кабінети, операційні та інші медичні установи і карети швидкої медичної допомоги (оптимально з розрахунку 1 дефібрилятор на кожний корпус і/або поверх і кожну карету швидкої медичної допомоги).

• Школи, вищі навчальні заклади, інші навчальні заклади (оптимально з розрахунку: 1 дефібрилятор на кожний поверх і/або на кожний корпус).

• Міністерства й відомства, офіси, банки та ін. (оптимально з розрахунку: 1 дефібрилятор на 100 осіб).

• Стоматологічні кабінети і поліклініки державного та приватного секторів.

• Аеропорти, залізничні і автовокзали, станції метрополітену (оптимально з розрахунку: відстань між дефібриляторами — не більше 100 м).

• Літаки міжнародних і внутрішніх авіарейсів.

• Поїзди залізничного транспорту та метрополітену (кожен).

• Автобуси міжнародного і міжміського напрямків (кожен).

• Комерційні, пасажирські та військові кораблі і пароплави (кожен).

• Усі установи відпочинку, готелі та ін.

• Пожежно-рятувальна служба (оптимально з розрахунку: 1–2 одиниці на кожну виїзну бригаду).

• Суспільні й державні установи, торговельні центри (із розрахунку: 1 дефібрилятор на 1000 людино/відвідувань на день).

• Об'єкти підвищеної небезпеки (нафтопереробні підприємства, атомні електростанції, вибухонебезпечні підприємства, склади та інші).

ОСНАЩЕННЯ АВТОМАТИЧНИМИ ДЕФІБРИЛЯТОРАМИ-КАРДІОВЕРТЕРАМИ РЕАНІМАЦІЙНИХ, КАРДІОРЕАНІМАЦІЙНИХ ВІДДІЛЕНЬ І ПАЛАТ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ

Проблема раптової серцевої смерті від фібриляції шлуночків у лікувальних установах є актуальною. За статистикою виживаність пацієнтів при виникненні фібриляції шлуночків під час знаходження пацієнтів у лікувальних установах США становить тільки 10–15% при використанні звичайних технологій зовнішньої фібриляції та при достатньому оснащенні медичних установ.

Цю проблему можна вирішити за допомогою впровадження в практику приладів догляду за пацієнтами, які постійно здійснюють моніторування ЕКГ пацієнта, і при потребі (при виникненні фібриляції шлуночків або стійкої шлуночкової тахікардії) самостійно автоматично виконують дефібриляцію без участі медичного персоналу протягом перших 30–40 с з моменту виникнення фібриляції.

Ефективність першого розряду дефібриляції, виконаного протягом 1-ї хвилини фібриляції, становить 98%. Дефібрилятор-кардіовертер має функцію проведення 5 (серії) розрядів протягом 1 хв, якщо попередні розряди були неефективними. Така функція приладу значно підвищує ефективність дефібриляції протягом 1-ї хвилини раптової серцевої смерті.

У дефібриляторі-кардіовертері поєднано 3 важливі функції:

1. Функція дефібрилятора-монітора.
2. Функція зовнішнього водія ритму.
3. Функція автоматичного зовнішнього дефібрилятора.

Наявність функції автоматичного кардіовертера в дефібриляторі-кардіовертері дозволяє автоматично провести дефібриляцію без участі медичного персоналу протягом 30–40 с після виникнення у пацієнта фібриляції шлуночків.

Проведені дослідження дозволили встановити, що в умовах стаціонару середній часовий проміжок до моменту проведення першого розряду дефібриляції медичним персоналом звичайним дефібрилятором-монітором становить 3–4 хв. Необхідно враховувати, що перший розряд, виконаний у такий строк, уже є ефективним тільки на 50–60%. Тому для успішної дефібриляції в такому випадку необхідне проведення додаткових 3–5 розрядів. При такому тривалому процесі реанімації виникає необхідність проведення інтубації пацієнта, зовнішнього масажу серця, ШВЛ. Такий тривалий період реанімації часто призводить до появи у пацієнта неврологічних ускладнень (аж до розвитку декортикації). Таким чином, проведення дефібриляції в перші (1–2) хвилини фібриляції значно підвищує шанси на виживання пацієнта.

Досвід використання автоматичних дефібриляторів-кардіовертерів у клініках США і Європи свідчить, що достатнє оснащення лікувальних установ дефібриляторами-кардіовертерами дозволяє значно знизити смертність від фібриляції шлуночків у медичних установах. Так, використання таких дефібриляторів-кардіовертерів у медичному центрі Маймонідес у м. Нью-Йорк призвело до істотного підвищення виживаності пацієнтів із фібриляцією шлуночків і стійкою шлуночковою тахікардією (з 15 до 90%).

Є потреба в розробці програми широкого проведення навчання з користування автоматичними зовнішніми дефібриляторами осіб, які можуть опинитися біля хворого з епізодом раптової серцевої смерті — родичів, міліції, пожежників, служби охорони, працівників ДАІ, водіїв, працівників супермаркетів, вокзалів, шкіл, офісів, банків, готелів, бортпровідників, офіціантів, інших фахівців. Необхідно рекомендувати поступове і реальне, виходячи з економічних можливостей, оснащення автоматичними дефібриляторами громадських місць і дефібриляторами-кардіовертерами стаціонарів.

ВИСНОВКИ

Протягом останніх років уперше на підставі вивчення патогенетичних механізмів раптової серцевої смерті, завдяки встановленню найбільш інформативних критеріїв ризику та розвитку сучасних медичних технологій з'явився новий напрямок сучасної кардіології — первинна профілактика раптової серцевої смерті. Частота виникнення раптової серцевої смерті стала однією з первинних кінцевих точок найбільших досліджень по лікуванню кардіологічних захворювань, зокрема ІМ і СН. Відзначений значний прогрес у встановленні механізмів формування раптової серцевої смерті в осіб без очевидних ознак порушень структурно-функціонального стану міокарда. Протягом останнього десятиріччя проведена

велика кількість контрольованих досліджень, що дозволили встановити місце антиаритмічних препаратів, пристроїв, у яких доведена, зокрема, перевага блокаторів β-адренорецепторів, аміодарону та автоматичних внутрішніх штучних кардіовертерів-дефібриляторів у первинній і вторинній профілактиці раптової серцевої смерті пацієнтів з кардіологічними захворюваннями, насамперед з ІМ і СН. Була значно вдосконалена стратегія лікування шлуночкових аритмій на підставі ретельної індивідуалізованої оцінки клініко-гемодинамічного та прогностичного значення порушень ритму, порівняння потенційної користі лікування та ймовірного ризику кардіальних і екстракардіальних побічних ефектів, даних щодо здатності антиаритмічних препаратів покращувати довгостроковий прогноз виживаності хворих і викликати небезпечну аритмогенну дію.

Проте, незважаючи на ці видатні досягнення експериментальної і клінічної медицини, реальний рівень пізнання стану проблеми залишає цілий ряд невирішених питань. Можливості оцінки ризику і профілактики раптової серцевої смерті у пацієнтів зі структурними серцевими захворюваннями і при первинних електричних захворюваннях серця відрізняються, значною мірою залежать від рівня суспільного розвитку та медичних технологій, що існують у різних країнах. Ці рекомендації є документом, погодженим провідними дослідниками нашої держави, відомими фахівцями в області кардіології й організаторами охорони здоров'я. Вони призначені для використання практикуючими лікарями і як посібник навчального процесу у вищих медичних навчальних закладах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Abella B.S., Alvarado J.P., Myklebust H. et al. (2005) Quality of cardiopulmonary resuscitation during in-hospital cardiac arrest. JAMA, 293: 305–310.
2. Abella B.S., Sandbo N., Vassilatos P. et al. (2005) Chest compression rates during cardiopulmonary resuscitation are suboptimal: a prospective study during in-hospital cardiac arrest. Circulation, 111: 428–434.
3. Aguiar C., Ferreira J., Seabra-Gomes R. (2002) Prognostic value of continuous *ST*-segment monitoring in patients with non-*ST*-segment elevation acute coronary syndromes. Ann. Noninvasive Electrocardiol., 7(1): 29–39.
4. American Heart Association (2004) Heart Disease and Stroke Statistics-2005 Update. Dallas, Tex: American Heart Association.
5. American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care (2005) Circulation, 112: IV-1–IV-203.
6. Cappato R. (1999) Secondary prevention of sudden death: the Dutch study, the antiarrhythmics versus implantable defibrillator trial, the cardiac arrest study Hamburg and the Canadian implantable defibrillator study (review). Am. J. Cardiol., Mar 11, 83(5B): 68D–73D.
7. Chevalier P., Kirkorian G., Touboul P. (2002) Arrhythmic sudden cardiac death due to coronary artery spasm. Card. Electrophysiol. Rev., 6(1–2): 104–106.
8. Chiang W.C., Chen W.J., Chen S.Y. et al. (2005) Better adherence to the guidelines during cardiopulmonary resuscitation through the provision of audio-prompts. Resuscitation, 64: 297–301.
9. Cohen M., Stinett S.S., Weatherley B.D. et al. (2000) Predictors of recurrent ischiemic events and death in unstable coronary artery disease after treatment with combination antithrombotic therapy. Am. Heart J.,139: 962–970.
10. de Vries W., van Alem A.P., de Vos R. et al. (2005) Trained first-responders with an automated external defibrillator: how do they perform in real resuscitation attempt Resuscitation, 64: 157–161.
11. Elliott P.M., Poloniecki J., Dickie S. et al. (2000) Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. J. Am. Coll. Cardiol., 36: 2212–2218.
12. Florenciano-Sanchez R., Castillo-Moreno J.A., Molina-Laborda E. et al. (2001) The exercise test that indicates a low risk of events. Differences in prognostic significance between patients with chronic stable angina and patients with unstable angina. J. Am. Coll. Cardiol., 38(7): 1974–1979.
13. Goldstein M.R. (2001) Sudden death due to cardiac arrhythmias. N. Engl. J. Med., 15: 1473–1482.
14. Hajbaghery M.A., Mousavi G., Akbari H. (2005) Factors influencing survival after inhospital cardiopulmonary resuscitation. Resuscitation, 66: 317–321.
15. Hazinski M.F., Idris A.H., Kerber R.E. et al. (2005) Lay rescuer automated external defibrillator («public access defibrillation») programs: lessons learned from an international multicenter trial: advisory statement from the American Heart Association Emergency Cardiovascular Committee; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; and the Council on Clinical Cardiology. Circulation, 111: 3336–3340.
16. Herlitz J., Aune S., Beng A. et al. (2005) Very high survival among patients defibrillated at an early stage after in-hospital ventricular fibrillation on wards with and without monitoring facilities. Resuscitation, 66: 159–166.
17. Hohnloser S.H., Klingenheben T., Zabel M. (1999) Identification of patients after myocardial infarction at risk of life-threatening arrhythmias. Eur. Heart J., 1(Suppl. C): C11–C20.
18. Huikuri H.V., Castellanos A., Myerburg R.J. (2001) Sudden death due to cardiac arrhythmias. N. Engl. J. Med., 15, 345(20): 1473–1482.
19. Jouven X., Desnos M., Guerot C. et al. (1999) Predicting Sudden Death in the Population. The Paris Prospective Study I. Circulation, 99: 1978–1983.
20. Lanza G.A., Guido V., Galeazzi M.M. et al. (1998) Prognostic role of heart rate variability in patients with a recent acute myocardial infarction. Am. J. Cardiol., 82: 1323–1328.
21. Lombardi F. (2001) Arrhythmia risk stratification in patients with heart failure: prognostic evaluation of arrhythmia risk. Ital. Heart J., 2(12 Suppl.): 1284–1290.
22. Mark Estes N.A. 3rd, Homoud M.K., Link M.S. et al. (2002) Assessment of risk for sudden cardiac death. Curr. Probl. Cardiol., Jun, 27(6): 246–266.
23. Moncrieff J., McGavigan A.D., Dunn (2002) Arrhythmias, sudden death and syncope in hypertensive cardiovascular disease. FG. Card Electrophysiol Rev., 6(1–2): 36–41.
24. Monsieurs K.G., Vogels C., Bossaert L.L. et al. (2005) A study comparing the usability of fully automated automatic versus semi-automatic defibrillation by untrained nursing students. Resuscitation, 64: 41–47.
25. Priori S.G., Aliot E., Blomstrom-Lundqvist C. et al. (2001) Task force on sudden cardiac death of the European Society of cardiology. Eur. Heart J., 22: 1374–1450.
26. Rea T.D., Shah S., Kudenchuk P.J. et al. (2005) Automated external defibrillators: to what extent does the algorithm delay CPR. Ann. Emerg. Med., 46: 132–141.
27. Runquist L., Hendrix G. (2001) Survival and prognosis following sudden cardiac death. JSC Med. Assoc., 97(10): 439–441.
28. Sabatine M.S., McCabe C.H., Morrow D.A. et al. (2002) Identification of patients at high risk for death and cardiac ischemic events after hospital discharge. Am. Heart J., 143(6): 966–970.
29. Saeed M., Homoud M.K., Wang P.J. (2001) Role of invasive electrophysiologic testing in risk stratification for sudden cardiac death. J. Invasive Cardiol., 11: 758–762.
30. Snyder D., Morgan C. (2004) Wide variation in cardiopulmonary resuscitation interruption intervals among commercially available automated external defibrillators may affect survival despite high defibrillation efficacy. Crit. Care Med., 32: S421–424.
31. Spirito P., Bellone P., Harris K.M. et al. (2000) Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. N. Engl. J. Med., 342: 1778–1785.
32. Whitfield R., Colquhoun M., Chamberlain D. et al. (2005) The Department of Health National Defibrillator Programme: analysis of downloads from 250 deployments of public access defibrillators. Resuscitation, 64: 269–277.
33. Wik L., Kramer-Johansen J., Myklebust H. et al. (2005) Quality of cardiopulmonary resuscitation during out-of-hospital cardiac arrest. JAMA, 293: 299–304.
34. Wong S.H., Mulvihill N.T., Norton M. (2001) Assessing the risk of sudden cardiac death. Heart, 86(6): 624–625.
35. Zareba W.J. (2001) New electrocardiographic indices of risk stratification. Electrocardiol., 34(4): 332–339.
36. Zheng Z.J., Croft J.B., Giles W.H. et al. (2001) Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. Circulation, 30, 104(18): 2158–2163.

ГЛАВА 7 ■ РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПРОВЕДЕННЯ КАТЕТЕРНИХ АБЛЯЦІЙ ПРИ АРИТМІЯХ СЕРЦЯ

О.С. Сичов, О.І. Фролов

Радіочастотна катетерна абляція або модифікація AV-з'єднання для контролю частоти скорочень шлуночків при передсердних тахіаритміях

Радіочастотна катетерна абляція при AV-вузловій реципрокній (re-entry) тахікардії

Радіочастотна катетерна абляція при передсердній тахікардії, тріпотінні і фібриляції передсердь

Радіочастотна катетерна абляція додаткових шляхів проведення. Катетерна абляція у хворих із WPW-синдромом

Радіочастотна катетерна абляція при шлуночковій тахікардії

ЛІТЕРАТУРА.....1171

Катетерна абляція була введена на початку 1980-х років і на сьогодні є методом вибору антиаритмічного лікування, що заміняє багато хірургічних операцій на відкритому серці для лікування різних видів аритмій, а також стала визнаною альтернативою медикаментозній терапії.

РАДІОЧАСТОТНА КАТЕТЕРНА АБЛЯЦІЯ АБО МОДИФІКАЦІЯ AV-З'ЄДНАННЯ ДЛЯ КОНТРОЛЮ ЧАСТОТИ СКОРОЧЕНЬ ШЛУНОЧКІВ ПРИ ПЕРЕДСЕРДНИХ ТАХІАРИТМІЯХ

Катетерна абляція AV-з'єднання (викликає повну AV-блокаду) широко відома як метод контролю відповіді шлуночків у пацієнтів з погано контрольованою ЧСС на фоні медикаментозної терапії. На сьогодні для контролю шлуночкової відповіді почали застосовувати селективну абляцію задньо- або средньоперегородкового шляху, який прямує до AV-вузла, що не викликає повної AV-блокади. Ефективність повної AV-блокади за допомогою радіочастотної абляції AV-з'єднання варіює від 70 до 95%, зазвичай складає ⩾90%.

Частота ускладнень, як правило, не перевищує 2%, смертність — <0,1%. Відстрочена раптова смерть може настати після абляції AV-з'єднання, проте при використанні радіочастотної абляції це відбувається значно рідше, ніж при абляції постій-

Рекомендації по проведенню радіочастотної катетерної абляції і модифікації AV-з'єднання для контролю частоти скорочень шлуночків при передсердних тахіаритміях

Показання	Клінічні групи пацієнтів
Абсолютно показано	1) Пацієнти з передсердними тахіаритміями, що супроводжуються симптоматикою і відсутністю адекватного контролю частоти скорочень шлуночків, за виключенням тих випадків, коли можлива первинна абляція передсердної тахіаритмії 2) Пацієнти з передсердними симптомними тахікардіями при непереносимості антиаритмічних препаратів або небажанні пацієнта приймати їх, навіть якщо при цьому можна досягти контролю частоти шлуночкових скорочень 3) Пацієнти з непароксизмальною тахікардією AV-з'єднання, що супроводжується клінічною симптоматикою, при неефективній медикаментозній терапії, непереносимості медикаментозних препаратів або у випадку небажання пацієнта отримувати тривалу медикаментозну терапію 4) Пацієнти, реанімовані після раптової серцевої смерті, яка відбулася внаслідок тріпотіння або фібриляції передсердь з високою частотою шлуночкових скорочень при відсутності додаткового шляху проведення
Показано	Пацієнти з двокамерним електрокардіостимулятором і зумовленою кардіостимулятором тахікардією, яка може бути перервана прийомом препаратів або перепрограмуванням стимулятора
Не показано	Пацієнти з передсердною тахікардією, що відповідають на медикаментозну терапію

ним струмом. Багато пацієнтів, яким проводиться абляція AV-з'єднання, мають органічну патологію серця і СН, тому невідомо, чи пов'язана відстрочена смерть із самою процедурою абляції або з прогресуванням основного захворювання міокарда.

РАДІОЧАСТОТНА КАТЕТЕРНА АБЛЯЦІЯ ПРИ AV-ВУЗЛОВІЙ РЕЦИПРОКНІЙ (RE-ENTRY) ТАХІКАРДІЇ

Рекомендації по проведенню радіочастотної катетерної абляції при AV-вузловій реципрокній тахікардії

Показання	Клінічні групи пацієнтів
Абсолютно показано	Пацієнти зі стійкою AV-вузловою реципрокною тахікардією, що супроводжується симптоматикою, у випадку резистентності до препаратів або непереносимості, або у випадку небажання пацієнта продовжувати тривалу медикаментозну терапію
Показано	1) Пацієнти зі стійкою AV-вузловою реципрокною тахікардією, що виявлена при ЕФД або катетерною абляцією іншого виду аритмії 2) Виявлення подвійного походження AV-вузлового проведення і передсердних еховідповідей при ЕФД, але без AV-вузлової реципрокної тахікардії у пацієнтів із клінічною картиною, що дозволяє припустити наявність AV-вузлової реципрокної тахікардії
Не показано	1) Пацієнти з AV-вузловою реципрокною тахікардією, що піддається медикаментозній терапії у випадку, якщо пацієнт добре переносить медикаментозну терапію і негативно ставляться до абляції 2) Виявлення подвійного походження AV-вузлового проведення (з наявністю еховідповідей або без них) при ЕФД у пацієнтів з відсутністю клінічних проявів AV-вузлової реципрокної тахікардії

РАДІОЧАСТОТНА КАТЕТЕРНА АБЛЯЦІЯ ПРИ ПЕРЕДСЕРДНІЙ ТАХІКАРДІЇ, ТРІПОТІННІ І ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ

Збільшується кількість публікацій, присвячених абляції при передсердних тахікардіях, що включають тахікардію із ділянки синусного вузла. Радіочастотна абляція також виявилась ефективним методом лікування фібриляції передсердь. Незважаючи на те що хірургічні процедури, які включають розріз та ізоляцію міокарда передсердя були розроблені для припинення фібриляції передсердь і застосовувалися з достатньо високою ефективністю, техніка катетерної абляції для радикального лікування фібриляції передсердь знаходиться на ранній стадії розробки, проте вже є достатня кількість повідомлень про хороші результати цього методу.

Рекомендації по радіочастотній катетерній абляції передсердної тахікардії, тріпотіння і фібриляції передсердь

Показання	Клінічні групи пацієнтів
Абсолютно показано	1) Пацієнти з передсердною тахікардією, резистентною до дії препаратів, а також при непереносимості препаратів пацієнтом або у випадку його небажання продовжувати тривалу антиаритмічну терапію 2) Пацієнти з тріпотінням передсердь, резистентні до дії препаратів, а також при непереносимості препаратів пацієнтом або у випадку його небажання продовжувати тривалу антиаритмічну терапію
Показано	1) Тріпотіння передсердь/передсердна тахікардія, що асоціюються з пароксизмальною фібриляцією передсердь, якщо тахікардія стійка до препаратів, а також при непереносимості препаратів пацієнтом або у випадку його небажання продовжувати тривалу антиаритмічну терапію 2) Пацієнти з фібриляцією передсердь, при умові, що пускові або підтримувальні фактори аритмії мають чітко локалізований характер (легеневі вени, передсердя) його виникнення, у випадку, якщо тахікардія стійка до дії препаратів, а також при непереносимості препаратів пацієнтом або при його небажанні продовжувати тривалу медикаментозну терапію
Не показано	1) Пацієнти з передсердною аритмією, що добре піддається медикаментозній терапії, у випадку, якщо пацієнт добре переносить терапію і надає їй перевагу перед проведенням абляції 2) Пацієнти з поліморфною передсердною тахікардією

РАДІОЧАСТОТНА КАТЕТЕРНА АБЛЯЦІЯ ДОДАТКОВИХ ШЛЯХІВ ПРОВЕДЕННЯ. КАТЕТЕРНА АБЛЯЦІЯ У ХВОРИХ ІЗ WPW-СИНДРОМОМ

Перед катетерною абляцією додаткових шляхів проведення виконується ЕФД, метою якого є підтвердження наявності додаткового шляху, визначення його електрофізіологічних характеристик та ролі у формуванні тахіаритмії. Після визначення локалізації додаткового шляху проведення виконується радіочастотна катетерна абляція з використанням керованого абляційного катетера. За даними більшості спростережень первинна ефективність катетерної абляції додаткових шля-

хів проведення складає близько 95%. Ефективність при катетерній абляції додаткового шляху проведення, що локалізований у боковій стінці ЛШ, дещо вища, ніж при катетерній абляції додаткового шляху іншої локалізації. Рецидиви проведення по додатковому шляху виникають приблизно у 5% випадків, що пов'язано зі зменшенням набряку і запальних змін, зумовлених ушкоджуючою дією радіочастотної енергії. Повторна радіочастотна катетерна абляція, як правило, повністю припиняє проведення по додатковому шляху.

Ускладнення при проведенні ендоелектрофізіологічного обстеження і радіочастотної катетерної абляції додаткових шляхів проведення можна розподілити на 4 групи:

1) ускладнення, зумовлені променевим навантаженням;

2) ускладнення, пов'язані з пункцією і катетеризацією судин (гематома, тромбоз глибоких вен, перфорація артерій, артеріовенозна фістула, пневмоторакс);

3) ускладнення при катетерних маніпуляціях (ушкодження клапанів серця, мікроемболія, перфорація коронарного синуса або стінки міокарда, дисекція коронарних артерій, тромбоз);

4) ускладнення, зумовлені радіочастотною дією (AV-блокада, перфорація міокарда, спазм або оклюзія коронарних артерій, транзиторне порушення мозкового кровообігу, цереброваскулярні ускладнення).

Летальність, пов'язана з процедурою абляції додаткових шляхів проведення, не перевищує 0,2%. Найбільш частими серйозними ускладненнями є повна AV-блокада і тампонада серця. Частота виникнення необоротної повної AV-блокади коливається у межах 0,17–1,0%. Найчастіше ці ускладнення виникають при радіочастотній абляції септальних додаткових шляхів, розміщених між AV-вузлом і пучком Гіса. Частота тампонади серця варіює у межах 0,13–1,1%.

Значення ЕФД мало інформативно у пацієнтів із відсутністю симптомів аритмії, що обмежує показання до проведення цього обстеження. Рішення про виконання або відмову від абляції додаткового шляху в осіб певних професій (водії шкільних автобусів, пілоти, підводники) приймається індивідуально на основі клінічної картини.

Іншим предиктором несприятливих аритмічних подій була наявність у пацієнтів множинних додаткових шляхів проведення.

Пацієнтам із феноменом WPW у випадку появи симптомів, що пов'язані з аритмією, слід звернутися до аритмолога. Незважаючи на те що ендоелектрофізіологічне дослідження має значення для виявлення групи пацієнтів із високим ризиком раптової серцевої смерті, у яких проведення катетерної абляції є методом вибору, не слід забувати, що приблизно в 1–2% випадків при проведенні цієї процедури можливе виникнення серйозних, небезпечних для життя ускладнень.

РАДІОЧАСТОТНА КАТЕТЕРНА АБЛЯЦІЯ ПРИ ШЛУНОЧКОВІЙ ТАХІКАРДІЇ

Ефективність радіочастотної абляції при шлуночковій тахікардії різна у пацієнтів з ІХС, кардіо-

Рекомендації по проведенню радіочастотної катетерної абляції у хворих із WPW-синдромом

Показання	Клінічні групи пацієнтів
Абсолютно показано	1) Пацієнти з симптоматичними AV-реципрокними тахікардіями, стійкими до антиаритмічних препаратів, а також при непереносимості препаратів пацієнтом або у випадку його небажання продовжувати тривалу антиаритмічну терапію 2) Пацієнти з фібриляцією передсердь (або іншою передсердною тахіаритмією) та швидкою шлуночковою відповіддю, що пов'язано з антероградним проведенням імпульсів по додатковому шляху, а також при непереносимості препаратів пацієнтом або у випадку його небажання отримувати тривалу антиаритмічну терапію
Показано	1) Пацієнти з AV-реципрокною тахікардією або фібриляцією передсердь з високою частотою скорочень шлуночків, визначеною методом ЕФД 2) Пацієнти з передзбудженням шлуночків, що не мають симптомів, якщо їх професійна діяльність, страхові можливості, душевний спокій або інтереси громадської безпеки будуть порушені у випадку виникнення спонтанних аритмій 3) Пацієнти з фібриляцією передсердь і контрольованою частотою шлуночкових скорочень при проведенні по додатковим шляхам проведення 4) Пацієнти з сімейним анамнезом раптової серцевої смерті
Не показано	Пацієнти, у яких аритмії пов'язані з додатковими шляхами проведення, що добре піддаються терапії антиаритмічними препаратами, аритмії легко переносяться і пацієнти віддають перевагу медикаментозній терапії

Рекомендації по катетерній радіочастотній абляції при шлуночковій тахікардії

Показання	Клінічні групи пацієнтів
Абсолютно показано	1) Пацієнти зі стійкою мономорфною шлуночковою тахікардією, що викликає симптоматику, при стійкості тахікардії до дії препаратів, а також при непереносимості препаратів пацієнтом або у випадку його небажання продовжувати тривалу антиаритмічну терапію 2) Пацієнти зі шлуночковими тахікардіями за типом re-entry, що зумовлені блокадою гілки ніжки пучка Гіса 3) Пацієнти зі стійкою мономорфною шлуночковою тахікардією та імплантованим штучним кардіовертером-дефібрилятором, у яких фіксуються множинні включення імплантованого кардіовертера-дефібрилятора, що не контролюються перепрограмуванням або супутньою медикаментозною терапією
Відносно протипоказано	Нестійка шлуночкова тахікардія, що викликає клінічну симптоматику, при резистентності тахікардії до дії препаратів, а також при непереносимості препаратів пацієнтом або у випадку його небажання продовжувати тривалу антиаритмічну терапію
Не показано	1) Пацієнти зі шлуночковою тахікардією, у яких відзначено позитивний ефект у результаті прийому антиаритмічних препаратів, застосування штучного кардіовертера-дефібрилятора або хірургічного лікування, якщо ця терапія добре переноситься і пацієнт віддає їй перевагу перед проведенням абляції 2) Нестабільні, часті, множинні або поліморфні шлуночкові тахікардії, які не можуть бути адекватно локалізовані сучасною технікою картування 3) Шлуночкові тахікардії, що не мають симптомів, нестійкі, з доброякісним клінічним перебігом

міопатіями, а також при різних формах ідіопатичної шлуночкової тахікардії. Технології картування і абляції різні залежно від типу шлуночкової тахікардії. У пацієнтів без структурного захворювання серця, як правило, визначають тільки поодинокі вогнища шлуночкової тахікардії і катетерна абляція — високоефективна. У пацієнтів із вираженими структурними захворюваннями серця, особливо після перенесеного ІМ, часто визначаються множинні вогнища шлуночкової тахікардії. Катетерна абляція одного вогнища шлуночкової тахікардії у таких пацієнтів може виявити тільки паліативний ефект і не виключити необхідності в інших видах антиаритмічної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Blomstrom-Lundqvist C., Scheinman M., Aliot M. et al. (2003) ACC/AHA/ESC Guidelines for management patients with supraventricular arrhythmias. Eur. Heart J., 24: 1857–1897.
2. Calkins H., Yong P., Miller J. et al. (1999) Catheter ablation of accessory pathways, atrioventricular nodal reentrant tachycardia, and the atrioventricular junction: final results of a prospective, multicenter clinical trial. The Atakr Multicenter Investigators Group. Circulation, 99: 262–270.
3. Cappato R., Calkins H., Chen H. et al. (2005) Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. Circulation, 111: 1100–1105.
4. Daoud E., Doshi R., Fellows C. et al. (2004) Ablate and pace with cardiac resynchronization therapy for patients with reducedejection fraction: Subanalysis of PAVE study. Heart Rhythm., Suppl. 1: 181.
5. Ferguson J., Di Marco J. (2003) Contemporary management of paroxysmal supraventricular tachycardia. Circulation, 107: 1096.
6. Scheinman M., Huang S. (1998) The NASPE prospective catheter ablation registry. Pacing Clin. Electrophysiol., 23: 1020–1028.
7. Tracy C., Akhtar M., DiMarco J. et al. (2000) American College of Cardiology. American Heart Association clinical competence statement on Invasive electrophysiology studies, catheter ablation and cardioversion. Circulation, 102: 2309.
8. Triedman J., Perry J.G., Pappone C. et al. (2005) Risk stratification for prophylactic ablation in asymptomatic Wolff-Parkinson-White Syndrome. New Engl. J. Med., 352: 92–93.
9. Wazni O.M., Marrouche N.F., Martin D.O. et al. (2005) Radiofrequency Ablation vs Antiarrhythmic Drugs as First-line Treatment of Symptomatic Atrial Fibrillation. A Randomized Trial. JAMA, 293: 2634–2640.
10. Wellens H. (2004) Catheter ablation for cardiac arrhythmia. New Engl. J. Med., 351: 1172–1174.

ГЛАВА 8 ■ ЕЛЕКТРОКАРДІОСТИМУЛЯТОРИ ТА КАРДІОВЕРТЕРИ-ДЕФІБРИЛЯТОРИ ПРИ ПОРУШЕННЯХ РИТМУ І ПРОВІДНОСТІ СЕРЦЯ

О.С. Сичов, О.І. Фролов

НОМЕНКЛАТУРА І СУЧАСНА ТЕХНОЛОГІЯ ЕЛЕКТРОКАРДІОСТИМУЛЯТОРІВ 1172
Вибір кардіостимулятора
Моноелектродні системи VDD
Автоматичне перемикання режиму стимуляції (mode switch)
Електроди для стимулювальних систем
Спостереження пацієнтів з кардіостимуляторами
РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ІМПЛАНТАЦІЇ ЕЛЕКТРОКАРДІОСТИМУЛЯТОРІВ І АНТИАРИТМІЧНИХ ПРИСТРОЇВ 1176
Кардіостимуляція при набутій AV-блокаді у дорослих
Кардіостимуляція при хронічних біфасцикулярних і трифасцикулярних блокадах
Кардіостимуляція при гострому ІМ
Кардіостимуляція при дисфункції синусного вузла
Запобігання і припинення тахіаритмій методом електрокардіостимуляції
Кардіостимуляція при гіперчутливості каротидного синуса і нейрокардіогенному синкопе
Кардіостимуляція у дітей, підлітків і пацієнтів з вродженими вадами серця
Кардіостимуляція при специфічних станах
Обструктивна ГКМП
Ідіопатична ДКМП
Трансплантація серця
СН (показання до серцевої ресинхронізаційної терапії)
Лікувальні пристрої, що застосовуються
ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ІМПЛАНТАЦІЇ КАРДІОВЕРТЕРА-ДЕФІБРИЛЯТОРА 1188
Раптова серцева смерть: визначення
Епідеміологія
Варіанти терапії, що проводиться
Рекомендації
Останні досягнення в імплантації штучного кардіовертера-дефібрилятора
Використання антитахікардитичної стимуляції у штучних кардіовертерах-дефібриляторах
Лікування супутніх захворювань
Фібриляція передсердь
Серцева недостатність
ЛІТЕРАТУРА 1192

НОМЕНКЛАТУРА І СУЧАСНА ТЕХНОЛОГІЯ ЕЛЕКТРОКАРДІОСТИМУЛЯТОРІВ

У міжнародній практиці використовується п'ятизначний буквений номенклатурний код, що є спільною розробкою робочих груп Північноамериканського товариства по стимуляції і електрофізіології (NASPE) і Британської групи по стимуляції і електрофізіології (BPEG). Він відомий як загальний код NBG-NASPE/BPEG (Hayes D.L. et al., 2001) (табл. 8.1). Як правило, використовують перші 3 букви, а буква R (IV позиція) застосовується для програмованих електрокардіостимуляторів (ЕКС) з частотою ритмоводіння, яка змінюється (адаптація за частотою) — VVIR, DDDR. П'ята буква в коді NBG пов'язана з антитахікардитичними функціями.

Перші моделі ЕКС працювали в асинхронному режимі (VOO) і проводили стимуляцію з фіксованою частотою. У 1965 р. з'явилися перші моделі ЕКС, здатні визначати власну діяльність серця і працювати в режимі demand, тобто на вимогу (VVI). Мультипрограмовані стимулятори забезпечили широкий набір характеристик, необхідних для зміни електричних параметрів при мінливій взаємодії серцевого м'яза і самого ЕКС. Наступне покоління стимуляторів забезпечило фізіологічний характер

Таблиця 8.1

Єдиний код ЕКС згідно з номенклатурою NBG-NASPE/BPEG 2001 р.

Позиція букви в номенклатурі коду				
I	**II**	**III**	**IV**	**V**
Камера(-и) стимулювання	Камера(-и), що сприймає(-ють)	Відповідь на сприйняття	Можливість програмування	Антитахіаритмічні функції
0 — ні	B — ні	0 — ні	0 — ні	0 — ні
A — передсердя	A — передсердя	T — тригер	R — модуляція частоти	A — передсердна
V — шлуночок	V — шлуночок	I — пригнічення		V — шлуночкова
D — обидві камери	D — обидві камери	D — обидві функції		D — подвійна функція
(A+V)	(A+V)	(T+I)		(A+V)
S-однокамерна (A або V)	S-однокамерна (A або V)			

електрокардіостимуляції (режими VAT, VDD, AAI і DDD) шляхом автоматичного контролю частоти та/або підвищення ступеня наповнення шлуночків серця за рахунок синхронного скорочення передсердя (внесок передсердь). Фізіологічна стимуляція нормалізує серцевий викид і значно підвищує функціональні можливості пацієнта. На сьогодні найбільш завершена система стимуляції — це повністю автоматизована електростимуляція серця в режимі DDD, що дозволяє зберегти передсердно-шлуночкову синхронізацію при зниженні частоти ЧСС нижче встановленої межі. Проте і цього режиму недостатньо при хронотропній недостатності міокарда. Таким прикладом є синдром слабкості синусного вузла, при якому не відбувається спонтанного підвищення ЧСС у відповідь на фізіологічне навантаження. Тільки включення в електронну систему ЕКС спеціальних детекторів (сенсорів), реагуючих на різні сигнали, що відрізняються від P-хвилі і підвищують відповідно частоту, оптимізують фізіологічну стимуляцію.

Ряд закордонних фірм використовують або використовували сенсори, що реагують на навантаження (механічні струси) — «Medtronic», частоту дихання і хвилинний об'єм дихання — «Telectronics», коефіцієнт dP/dt (індекс скоротності) ПШ — «Medtronic», зміну температури центральної венозної крові — «Biotronik», інтервал *Q–T* — «Vitatron» та інші параметри. Сьогодні з'явилися ЕКС, які мають по два сенсори в одному пристрої, що дозволяє нівелювати недоліки односенсорних. Новим у цьому напрямку стало використання поєднання функції адаптації за частотою з двокамерним (секвенціальним) режимом стимуляції, що дозволяє досягти оптимальної частоти ритму в будь-якій фазі навантаження.

Останні розробки — ЕКС, що працюють у режимі DDDR. Вони здатні визначати наявність у хворого фібриляції і тріпотіння передсердь, а також автоматично перемикатися на інший, безпечний режим стимуляції (шлуночковий) (VVIR), що адаптується за частотою, — так званий режим switch mode. Таким чином виключається можливість підтримання надшлуночкової тахіаритмії.

Ці рекомендації присвячені правильному підходу до імплантації кардіостимуляторів і кардіовертерів-дефібриляторів. ***Той факт, що використання ЕКС належить до класу I рекомендацій (корисно й ефективно), не виключає інших методів лікування, які можуть бути так само ефективні, як й інші клінічні рекомендації.*** Наведений документ узагальнює основні підходи до лікування пацієнта з конкретним порушенням ритму серця. Супутні захворювання або їх прогноз, а також ряд інших умов можуть змінюватися, але ***остаточний вибір залишається за лікарем.***

ВИБІР КАРДІОСТИМУЛЯТОРА

Після ухвалення рішення про імплантацію ЕКС конкретному пацієнтові другим головним завданням клініциста є вибір оптимального стимулювального пристрою серед безлічі ЕКС та електродів. Необхідно вибрати між одно- і двокамерним кардіостимулятором, уніполярною та біполярною конфігурацією електрода, наявністю і типом сенсора для частотної адаптації, деякими додатковими функціями, наприклад автоматичною зміною режиму, розміром ЕКС, ємністю батареї та вартістю.

Після імплантації ЕКС лікар повинен зробити підбір і програмування деяких його параметрів. У сучасних однокамерних ЕКС програмовані параметри включають вибір режиму стимуляції, нижній рівень частоти, тривалості імпульсу, амплітуди чутливості і рефрактерного періоду. Крім того, у двокамерних кардіостимуляторах програмується максимальний рівень частоти, AV-затримка і т.д.

Частотно-адаптивні ЕКС містять програму для регуляції співвідношення чутливості і частоти стимуляції та обмеження за максимальною частою стимуляції, що сприймається. З появою більш складних систем електрокардіостимуляції оптимальне програмування стає ще більш складним і специфічним, що вимагає особливих знань лікаря. Деталі програмування ЕКС у цьому документі не розглядаються. Фундаментальна проблема лікаря — оптимальний вибір стимулювальної системи: однокамерна стимуляція шлуночка, однокамерна або двокамерна стимуляція передсердя.

У табл. 8.2 коротко викладені принципи вибору різних ЕКС залежно від показань до електрокардіостимуляції.

Важливо також правильно вибрати стимулювальну систему — вибрати таку, яка попередить прогресування порушень автоматизму та провідності найкращим чином. У зв'язку з цим ***доцільний підбір ЕКС з більшими можливостями програмування, ніж це необхідно на момент імплантації.*** Так, у пацієнта з дисфункцією синусного вузла і пароксизмальною фібриляцією передсердь надалі може розвинутися AV-блокада (внаслідок прогресування захворювання, прийому препаратів або катетерної абляції), а при наявності двокамерного ЕКС можливе перемикання режиму стимуляції.

МОНОЕЛЕКТРОДНІ СИСТЕМИ VDD

Незважаючи на переваги частотно-адаптивних стимулювальних систем, нормально функціонуючий синусний вузол здійснює найбільш оптимальну хронотропну реакцію ритму серця на фізіологічний стрес і навантаження. Найчастіше з такою метою використовують двокамерні ЕКС з окремим передсердним електродом, що детектує деполяризацію передсердь, і шлуночковим електродом. Моноелектродні трансвенозні стимулювальні системи,

Таблиця 8.2

Рекомендації щодо вибору моделі ЕКС згідно з визначеними показаннями до електрокардіостимуляції

Вид стимуляції	Дисфункція синусного вузла	AV-блокада	Нейрогенні синкопе або синдром гіперчутливості каротидного синуса
Однокамерна передсердна стимуляція (AAI)	Інтактність AV-провідності і відсутність ризику розвитку AV-блокади у майбутньому. Підтримка AV-синхронізації під час стимуляції. Наявність частотної адаптації (при необхідності)	Неприйнятна	Неприйнятна
Однокамерна шлуночкова стимуляція (VVI)	Немає необхідності підтримки AV-синхронізації під час стимуляції. Наявність частотної адаптації (при необхідності)	Хронічна фібриляція передсердь або інші передсердні тахіаритмії або немає необхідності підтримки AV-синхронізації. Наявність частотної адаптації (при необхідності)	Хронічна фібриляція передсердь або інші передсердні тахіаритмії. Наявність частотної адаптації (при необхідності)
Двокамерна стимуляція (DDD)	Підтримка AV-синхронізації. Підозра на порушення AV-провідності або високий ризик розвитку AV-блокади у майбутньому. Наявність частотної адаптації (при необхідності)	Наявність частотної адаптації (при необхідності). Підтримка AV-синхронізації. Стимуляція передсердь	Наявність синусового ритму. Наявність частотної адаптації (при необхідності)
Моноелектродні шлуночкові електрокардіостимулятори з детекцією передсердної активності (VDD)	Неприйнятна	Нормальна функція синусного вузла і немає необхідності в стимуляції передсердь. Бажання обмежити кількість ендокардіальних електродів	Неприйнятна

здатні здійснювати детекцію деполяризації передсердь, набувають усе більшої популярності. Дистальний кінець електрода встановлюється в ПШ, де здійснюється детекція шлуночкової активності і стимуляція, а пара електродів, що об'єднана в проксимальній частині єдиного електрода, розміщується в порожнині правого передсердя для детекції його активності. Сучасні моноелектродні системи в режимі VDD у 100% випадків не здатні стимулювати передсердя, оскільки передсердний сигнал, що визначається, меншої амплітуди, ніж у двокамерних системах і варіює залежно від положення тіла. Тому моноелектродні ЕКС у режимі VDD з простішою технікою імплантації є альтернативою двокамерній електрокардіостимуляції у пацієнтів з AV-блокадою, що не потребує стимуляції передсердя (нормальна хронотропна функція передсердь).

АВТОМАТИЧНЕ ПЕРЕМИКАННЯ РЕЖИМУ СТИМУЛЯЦІЇ (MODE SWITCH)

З появою пароксизмів передсердної тахіаритмії (тріпотіння, фібриляція передсердь) у пацієнта зі стимуляцією в режимі DDD або DDDR тахіаритмія може сприйматися як максимальна частота в запрограмованому діапазоні, що може викликати небажане підвищення частоти шлуночкової стимуляції. У нові покоління двокамерних ЕКС включені алгоритми детекції частого, нефізіологічного передсердного ритму і автоматичного включення іншого режиму стимуляції (наприклад DDI або DDIR). Після закінчення тахіаритмії кардіостимулятор автоматично перемикається на початковий режим стимуляції (DDD або DDDR). Ця функція особливо корисна у пацієнтів з AV-блокадою та пароксизмальною фібриляцією передсердь. Вона дозволяє використовувати двокамерні стимулювальні системи у таких хворих. Більшість двокамерних ЕКС, що імплантуються на сьогодні у США, містять функцію автоматичного перемикання режиму.

ЕЛЕКТРОДИ ДЛЯ СТИМУЛЮВАЛЬНИХ СИСТЕМ

При імплантації ЕКС найчастіше використовуються трансвенозні ендокардіальні електроди, рідше — епікардіальні. Трансвенозні електроди можуть бути біполярної або уніполярної конфігурації. Перевагою біполярних електродів є можливість запобігати епізодам міопотенціального інгібування і стимуляції скелетних м'язів, а найцінніша їх властивість — сумісність з кардіовертерами-дефібриляторами.

Електроди з активною фіксацією містять на дистальному кінці електрода спіралеподібний гвинт для фіксації до ендокарда і є альтернативними електродам з пасивною фіксацією. Активна фіксація дозволяє використовувати різні зони ендоміокарда для стимуляції. Наприклад, якщо шлуночковий електрод з пасивною фіксацією зазвичай розміщується на верхівці шлуночка, електрод з активною фіксацією може бути поміщений у верхівку, виносний тракт, приносний відділ ПШ, міжшлуночкову перегородку. Інша перевага електродів з активною фіксацією — полегшення екстракції після давно проведеної імплантації.

Розробка нових електродів з нижчим порогом стимуляції знижує енерговитрати батареї при стимуляції.

СПОСТЕРЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З КАРДІОСТИМУЛЯТОРАМИ

Після імплантації ЕКС необхідно ретельне, динамічне спостереження пацієнта. Багато загальних моментів у спостереженні за ЕКС та кардіовертерами-дефібриляторами. Перед випискою хворого необхідне тестування параметрів, запрограмованих під час імплантації. Вони повинні бути змінені у разі потреби при наступних візитах пацієнта з урахуванням отриманих у результаті застосування вихідних даних, їх тестування та скарг пацієнта. Програмування амплітуди, довжини імпульсу та інших діагностичних функцій, що впливають на стан батареї кардіостимулятора, не повинні знижувати безпеку застосування приладу для хворого. Оптимізація функції ЕКС повинна проводитися у кожного пацієнта індивідуально.

Частота і спосіб спостереження залежать від багатьох факторів, зокрема від наявних серцево-судинних захворювань та інших проблем зі здоров'ям, тривалості використання ЕКС, географічної віддаленості пацієнта від медичного центру. Більшість маніпуляцій за спостереженням пацієнтів виконується в умовах клініки. Автоматичні функції, наприклад оцінка порога стимуляції, широко використовуються в нових моделях ЕКС і полегшують спостереження хворих, які живуть віддалено. Проте автоматичні функції не універсальні, вони не можуть замінити індивідуальне програмування й тестування, що супроводжуються збиранням анамнезу та оглядом пацієнта. Спостереження в умовах клініки включає оцінку клінічного статусу хворого, стану батареї, порогів стимуляції і тривалості імпульсу, функції чутливості, цілісність електрода, а також оптимізацію *PR*-керованої частоти серцевого ритму. Розклад оглядів в умовах клініки складається на розсуд лікарів, що спостерігають цих пацієнтів. Загальноприйнятим у світі вважається настанова HCFA від 1984 р., відповідно до якої рекомендується: пацієнтам з однокамерними ЕКС

після імплантації необхідно проводити обстеження 2 рази протягом 6 міс, потім щорічно. Хворим з двокамерними ЕКС після імплантації проводиться обстеження 2 рази на 6 міс, потім 1 раз на 6 міс.

Нещодавно з'явилися нові рекомендації для транстелефонного моніторування (ТТМ), що еволюціонувало з появою нових стимулювальних систем і транстелефонних технологій. Мета ТТМ полягає в реєстрації електрокардіостимуляторів у спокої і під час проведення магнітного тесту (табл. 8.3).

При ТТМ реєстрація ЕКС у спокої виявляє спонтанний ритм, переміжну або постійну електрокардіостимуляцію. Визначають ритм передсердь, наприклад наявність фібриляції передсердь або синусового ритму. При наявності спонтанного ритму визначають адекватність функції чутливості певної камери (або обох камер серця) залежно від виду ЕКС і режиму стимуляції.

Мета ТТМ при реєстрації ЕКГ під час магнітного тесту — виявлення ефективності стимуляції певної камери (або обох) залежно від виду ЕКС і режиму стимуляції. Оцінюючи магнітний тест, порівнюють частоту стимуляції з даними попереднього ТТМ і відзначають зміни. Пацієнт повинен знати про величину частоти магнітного тесту, що характерна для появи ознак виснаження батареї.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ІМПЛАНТАЦІЇ ЕЛЕКТРОКАРДІОСТИМУЛЯТОРІВ І АНТИАРИТМІЧНИХ ПРИСТРОЇВ

КАРДІОСТИМУЛЯЦІЯ ПРИ НАБУТІЙ AV-БЛОКАДІ У ДОРОСЛИХ

За ступенем вираженості розрізняють AV-блокади I, II і III ступеня, анатомічно їх розподіляють на супра-, інтра- та інфрагісовську. I ступінь AV-блокади визначається як аномальне подовження інтервалу *P–R* >0,2 с. II ступінь AV-блокади поділяється на I і II тип. I тип AV-блокади II ступеня характеризується прогресивним подовженням інтервалу *P–R* до блокованого скорочення і зазвичай асоційований з вузьким комплексом *QRS*. II тип AV-блокади II ступеня характеризується фіксованим інтервалом *P–R* до і після блокованих комплексів, зазвичай асоційований з широким комплексом *QRS*. Якщо визначається проведення 2:1, блок не може бути класифікований на I або II тип, хоча це можливо припустити за шириною *QRS*. При вираженій AV-блокаді II ступеня не проводиться дві або більше послідовних P-хвилі, але деякі хвилі проводяться, що показує наявність часткової AV-провідності. При III ступені AV-блокади (повній поперечній блокаді) AV-провідність відсутня (визначається передсердно-шлуночкова дисоціація).

Пацієнти з порушеннями AV-провідності можуть не відчувати симптомів (бути асимптомними) або пред'являти серйозні скарги внаслідок брадикардії, шлуночкових аритмій або їх поєднання. Рішення щодо необхідності імплантації кардіостимулятора багато в чому залежить від наявності або відсутності симптоматики, безпосередньо пов'язаної з брадикардією. Багато показань до кардіостимуляції, вироблені більш ніж за 40-річний період, базуються на клінічному досвіді, без проведення порівняльних рандомізованих клінічних досліджень, зокрема тому, що не існує прийнятної альтернативи лікування більшості брадиаритмій.

AV-блокада I ступеня

Нерандомізовані дослідження з високою вірогідністю показують, що постійна стимуляція поліпшує виживаність пацієнтів з блокадою III ступеня, особливо при наявності синкопе. Незважаючи на незначну кількість доказів того, що використання ЕКС підвищує виживаність пацієнтів з ізольованою AV-блокадою I ступеня, на сьогодні відомо, що значима AV-блокада I ступеня (*P–R* >300 мс) може викликати симптоматику при відсутності вищих ступенів блокади. Подібна значима AV-блокада I ступеня може бути наслідком катетерної абляції швидкого шляху AV-з'єднання з проведенням, що зберігається, по повільному шляху. Коли AV-блокада I ступеня з наявністю симптомів будь-якої етіології викликає скорочення передсердь у безпосередній близькості від систоли шлуночків, можуть з'явитися гемодинамічні наслідки і симптоми, як при ретроградному (вентрикулоатріальному) проведенні (пейсмейкерному синдромі). При AV-блокаді I ступеня (з клінічними симптомами) скорочення передсердь відбувається-

Таблиця 8.3

Настанова з транстелефонного моніторування (за HCFA, 1984)

Настанова 1	Місяці після імплантації ЕКС			
Однокамерний ЕКС	1-й — кожні 2 тиж	2–48 — кожні 12 тиж	49 — вичерпання батареї кожні 4 тиж	
Двокамерний ЕКС	1-й — кожні 2 тиж	2–30 — кожні 12 тиж	31–48 — кожні 8 тиж	49 — вичерпання батареї кожні 4 тиж

ся до їх повного наповнення, порушується наповнення шлуночків, підвищується тиск в легеневих капілярах, що веде до зниження серцевого викиду. Невеликі, неконтрольовані дослідження говорять про зменшення вираженості симптомів і поліпшення функції серця на фоні кардіостимуляції у пацієнтів з інтервалом *P–R* >300 мс при зменшенні часу AV-провідності. Нарешті, довгий інтервал *P–R* можуть мати пацієнти з дисфункцією ЛШ, стан яких може покращати при двокамерній стимуляції з укороченою AV-затримкою. Ці ж принципи можуть бути застосовані до пацієнтів з I типом AV-блокади II ступеня, гемодинаміка яких погіршується у зв'язку з втратою AV-синхронізації навіть при відсутності брадикардії.

AV-блокада II ступеня I типу

Перший тип AV-блокади II ступеня зазвичай викликаний затримкою проведення в AV-вузлі, незалежно від тривалості комплексу *QRS*. Оскільки прогресування AV-блока в цій ситуації не є частим, ***стимуляція зазвичай не показана, за винятком випадків, коли є виражена симптоматика.***

AV-блокада II ступеня II типу

Не завжди можливо визначити рівень AV-блокади без ЕФД, оскільки AV-блокада II ступеня I типу може бути інфранодальною, навіть при вузькому *QRS*. Якщо при ЕФД виявляється I тип AV-блокади II ступеня з вузькими або широкими *QRS* на рівні або нижче пучка Гіса, показана постійна стимуляція. II тип AV-блокади II ступеня зазвичай інфранодальний (інтра- або інфрагісовський), особливо якщо комплекс *QRS* розширений. У таких пацієнтів часто присутня симптоматика, гірший прогноз, часто відзначають перехід у блокаду III ступеня. Таким чином, ***II тип AV-блокади II ступеня і широкий комплекс QRS свідчать про дифузне ураження провідної системи, тому рекомендоване проведення кардіостимуляції навіть при відсутності симптоматики.***

AV-блокада III ступеня

Оскільки і для пацієнта, і для лікаря може бути складно пов'язати неспецифічні симптоми (такі як стомлюваність) з появою брадикардії, слід звертати особливу увагу на те, чи пов'язані скарги пацієнта з нечастим серцевим ритмом. Таким чином, ***у пацієнта з AV-блокадою III ступеня кардіостимуляція абсолютно показана при частоті ритму шлуночків <40 уд./хв.***

AV-блокада іноді провокується фізичним навантаженням. ***Якщо AV-блокада не є вторинною відносно до ішемії міокарда, то зазвичай пов'язана з ураженням системи Гіса — Пуркіньє й асоціюється з поганим прогнозом, тобто стимуляція показана. Навпаки, довгі синусові паузи і AV-блокада можуть відзначатися при апное під час сну. При відсутності симптомів ці зміни оборотні і не вимагають стимуляції. Якщо симптоматика виражена й не зникає, стимуляція показана, як і в інших ситуаціях.***

Рішення про імплантацію постійного ЕКС повинно прийматися залежно від того, чи буде блокада постійною. У першу чергу слід провести корекцію оборотних причин AV-блокади, таких як електролітні порушення. Деякі захворювання мають спонтанне завершення (наприклад хвороба Лайма), при деяких блокадах можна сподіватися на її оборотний характер (наприклад гіперваготонія внаслідок відомих і фізіологічних факторів, які можна попередити, періопераційна блокада внаслідок гіпотермії або запалення в області AV-вузла після хірургічного втручання). Навпаки, деякі умови можуть виправдовувати імплантацію стимулятора, внаслідок можливості прогресування захворювання, навіть коли AV-блокада транзиторно завершується, наприклад саркоїдоз, амілоїдоз, нейром'язові захворювання. AV-блокада після пластики або протезування клапанів серця має різний перебіг і рішення про постійну кардіостимуляцію приймає лікар (табл. 8.4).

КАРДІОСТИМУЛЯЦІЯ ПРИ ХРОНІЧНИХ БІФАСЦИКУЛЯРНИХ І ТРИФАСЦИКУЛЯРНИХ БЛОКАДАХ

Біфасцикулярна блокада належить до ситуацій з доведеними на ЕКГ порушеннями провідності нижче AV-вузла у двох гілках правої або лівої ніжки пучка Гіса. Альтернувальна блокада ніжок (відома також як білатеральна блокада ніжок) належить до ситуацій, у яких є явні ЕКГ докази блокади всіх трьох гілок. Наприклад, блокада правої і блокада лівої ніжки на ЕКГ або блокада правої ніжки в поєднанні з блокадою передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса на одній ЕКГ і блокадою задньої гілки лівої ніжки пучка Гіса — на іншій. При чітко визначеній трифасцикулярній блокаді блок документований у всіх трьох гілках або послідовно, або в різний час. Альтернувальна блокада ніжок також відповідає цьому критерію. Цей термін також використовується для опису AV-блокади I ступеня з біфасцикулярним блоком. У пацієнтів з подібними ЕКГ-аномаліями і з вираженими симптомами AV-блокади відзначається високий рівень смертності і значна частота раптової серцевої смерті. Хоча біфасцикулярний блок найчастіше передує AV-блокаді III ступеня, є докази того, що перехід біфасцикулярного блока в AV-блокаду III ступеня відбувається поступово і тривалий час. Більше того, жодна із клінічних або лабораторних ознак, включаючи біфасцикулярний блок, не визначається у пацієнтів з високим ризи-

ком раптової смерті від брадиаритмії, внаслідок блокади в області ніжок пучка Гіса.

У пацієнтів з біфасцикулярним блоком часто відзначають синкопе. Незважаючи на те що вони можуть повторюватися, це не пов'язано з підвищенням ризику раптової смерті. Електрокардіостимуляція попереджає появу короткочасних неврологічних симптомів, але не знижує частоту раптової смерті. Для оцінки і підбору терапії з приводу індукованих шлуночкових аритмій, часто наявних у пацієнтів з біфасцикулярними і трифасцикулярними блокадами, необхідне проведення ЕФД. Існують переконливі докази того, що ***наявність постійної або минущої AV-блокади III ступеня, синкопе асоційована з підвищеним ризиком раптової смерті незалежно від результатів ЕФД. Крім того, якщо при біфасцикулярній або трифасцикулярній блокаді відзначають синкопе нез'ясованого генезу або використовується терапія (медикаментозна), що може викликати AV-блокаду, показана профілактична постійна електрокардіостимуляція, особливо у випадку, якщо втрата свідомості зумовлена короткочасною (минущою) AV-блокадою III ступеня.***

За даними обстеження тільки *PR*- і *HV*-інтервали можуть бути можливими предикторами AV-блокади III ступеня та раптової сер-

Таблиця 8.4

Рекомендації для постійної електрокардіостимуляції у дорослих при набутій AV-блокаді

Ефективність	Клінічні групи пацієнтів
Високоефективно	1. AV-блокада III ступеня і прогресуюча AV-блокада II ступеня будь-якого анатомічного рівня, що поєднується з будь-якою із наступних умов: а) симптоматична брадикардія (включаючи зупинку серця), що зумовлена AV-блокадою; б) аритмії та інші стани, що потребують медикаментозної терапії при симптоматичній брадикардії; в) документовані періоди асистолії ⩾3,0 с або будь-який вислизаючий ритм <40 уд./хв у бадьорому стані пацієнтів при відсутності симптомів; г) після катетерної абляції AV-вузла або пучка Гіса; Немає даних досліджень для визначення результату без електрокардіостимуляції, у такій ситуації кардіостимуляція планується завжди, за винятком випадку проведення оперативного втручання з метою зміни AV-провідності. д) післяопераційна AV-блокада, якщо її припинення після кардіохірургічного втручання не прогнозується; е) нейром'язові захворювання з AV-блокадою, такі як міотонічна м'язова дистрофія, синдром Кернс — Сейра, дистрофія Лейдена, перонеальна м'язова атрофія, з/без симптомами/-ів, оскільки може виникнути непрогнозоване прогресування порушення передсердно-шлуночкової провідності. 2. AV-блокада II ступеня, незалежно від типу і місця блокади, із супутньою симптомною брадикардією. 3. Безсимптомна AV-блокада II ступеня II типу з вузьким *QRS*. Якщо безсимптомна AV-блокада II ступеня виникає із розширеним *QRS*.
Ефективно	1. Безсимптомна AV-блокада III ступеня будь-якої локалізації при середній частоті шлуночкових скорочень у стані бадьорості >40 уд./хв, особливо при кардіомегалії або дисфункції ЛШ. 2. Безсимптомна блокада II ступеня I типу при інтра- або інфраблокаді пучка Гіса, що відзначена при ЕФД, яке проводилося за іншими показаннями. 3. AV-блокада I або II ступеня з симптомами, що характерні для пейсмейкерного синдрому (синдрому ЕКС).
Малоефективно	1. AV-блокада I ступеня з інтервалом *P–R* >0,30 с у пацієнтів з дисфункцією ЛШ та симптомами застійної СН, у яких скорочення інтервалу AV-провідності призводить до гемодинамічного покращання, вірогідно за рахунок зниження тиску в лівому передсерді. 2. Нейром'язові захворювання, такі як міотонічна м'язова дистонія, синдром Кернс — Сейра, дистрофія Лейдена, перонеальна м'язова атрофія з AV-блокадою будь-якого ступеня (включаючи AV-блокаду I ступеня), із симптомами або без, оскільки може бути непрогнозоване прогресування захворювання і погіршення передсердно-шлуночкової провідності.
Неефективно	1. Безсимптомна AV-блокада I ступеня. 2. Безсимптомна блокада II ступеня I типу при блокаді проведення на рівні AV-вузла або будь-якого відділу (інтра- або інфра-) пучка Гіса. 3. При очікуваному припиненні AV-блокади або малоймовірному рецидиві (наприклад лікарська токсичність, хвороба Лайма або під час гіпоксії при нічному апное при відсутності симптоматики).

цевої смерті. Хоча подовження *PR*-інтервалу часто відзначають у пацієнтів з біфасцикулярним блоком, затримка проведення часто відбувається на рівні AV-вузла. ***Не існує кореляції між PR- і HV-інтервалами, тривалістю PR і настанням AV-блокади III ступеня, а також раптової смерті. Хоча у більшості пацієнтів з хронічною або інтермітуючою AV-блокадою III ступеня відзначається подовження HV-інтервалу при антероградному проведенні, деякі дослідники вважають, що асимптомним пацієнтам з біфасцикулярним блоком показана постійна стимуляція, особливо коли HV-інтервал перевищує або дорівнює 100 мс.*** Незважаючи на те що подовження *HV* відзначають часто, частота переходу в AV-блокаду III ступеня невисока. Оскільки подовження *HV*-інтервалу відзначають при тяжких захворюваннях серця з підвищеною смертністю, смерть частіше буває не раптовою або викликаною AV-блокадою, а зумовлена основним серцевим захворюванням і неаритмічними причинами.

Використання передсердної стимуляції при ЕФД у асимптомних пацієнтів для виявлення блокади високого ступеня є суперечливим. Імовірність одержання блокади дистальніше AV-вузла (інтра- або інфрагісовської) за допомогою частої передсердної стимуляції невисока. Неможливість досягнення дистальної блокади при стимуляції не може бути доказом того, що в майбутньому не виникне AV-блокада III ступеня. Проте, ***одержання при передсердній стимуляції нефізіологічної інфрагісовської блокади розглядається деякими фахівцями як показання до стимуляції*** (табл. 8.5).

КАРДІОСТИМУЛЯЦІЯ ПРИ ГОСТРОМУ ІМ

Показання до постійної стимуляції після ІМ у пацієнтів, що перенесли AV-блокаду, належать більшою мірою до порушень внутрішньошлуночкового проведення. На відміну від інших показань до постійної стимуляції, критерії для пацієнтів з гострим ІМ і AV-блокадою необов'язково залежать від наявності симптомів. Більше того, потреба в тимчасовій стимуляції при гострому ІМ сама по собі не визначає показань до постійної стимуляції.

Довгостроковий прогноз у пацієнтів, що перенесли гострий ІМ і мали AV-блокаду, залежить більшою мірою від розмірів ураження міокарда та характеру порушень внутрішньошлуночкової провідності, ніж від самої AV-блокади. Пацієнти з гострим ІМ, що мають порушення внутрішньошлуночкового проведення, за винятком ізольованої блокади передньої гілки лівої ніжки, мають несприятливий коротко- і довгостроковий прогнози, а також підвищений ризик раптової смерті. Цей несприятливий прогноз необов'язково пов'язаний з розвитком AV-блокади високого ступеня, хоча блокади відзначають частіше у пацієнтів, що перенесли ІМ з порушеним внутрішньошлуночковим проведенням.

Коли AV- або внутрішньошлуночкова блокада проведення ускладнює гострий ІМ, при розгляді показань до постійної стимуляції повинні враховуватися тип порушення провідності, локалізація інфаркту і зв'язок з ним електричних порушень. Навіть при наявності всіх даних, рішення не завжди однозначне, тому що можливість визначення порушення провідності і значимість порушень провід-

Таблиця 8.5

Рекомендації щодо постійної електрокардіостимуляції при хронічній біфасцикулярній та трифасцикулярній блокадах

Ефективність	Клінічні групи пацієнтів
Високоефективно	1. Інтермітуюча AV-блокада III ступеня 2. AV-блокада III ступеня II типу 3. Переміжна (альтернувальна) блокада ніжок AV-пучка
Ефективно	1. Відсутність видимого зв'язку синкопе з AV-блокадою і при виключенні їх із зв'язку зі шлуночковою тахікардією 2. Випадкове виявлення під час інвазивного ЕФД дійсно подовженого інтервалу *HV* >100 мс у пацієнтів при відсутності симптомів 3. Виявлення під час інвазивного ЕФД нефізіологічної AV-блокади нижче пучка Гіса, що розвивається при проведенні стимуляції
Малоефективно	1. Нейром'язові захворювання, такі як міотонічна м'язова дистонія, синдром Кернс — Сейра, дистрофія Лейдена, перонеальна м'язова атрофія з фасцикулярною блокадою будь-якого ступеня, з симптомами або без, оскільки може бути непередбачене зростання порушення передсердно-шлуночкової провідності
Неефективно	1. Блокада ніжок без порушень AV-провідності, а також безсимптомна блокада ніжок пучка Гіса 2. Безсимптомна блокада ніжок пучка Гіса при наявності AV-блокади I ступеня

ності за даними літератури дуже варіює. Незважаючи на проведення тромболітичної терапії і первинної ангіопластики, що знижують частоту AV-блокад при гострому ІМ, смертність при виникненні AV-блокади залишається високою.

Хоча найтяжчі порушення провідності загалом асоційовані з вищою смертністю, вплив раніше існуючої блокади ніжок пучка Гіса на смертність при гострому ІМ є суперечливим. Особливо несприятливий прогноз пов'язаний з наявністю блокади лівої ніжки в поєднанні з блокадою II або III ступеня, що далеко зайшла, або з наявністю блокади правої ніжки в поєднанні з блокадою передньої або задньої гілки лівої ніжки. Незалежно від передньої або нижньої локалізації ІМ розвиток порушень внутрішньошлуночкової провідності відображає велике ураження міокарда, а не окрему «електричну» проблему. Хоча AV-блокада, що виникає при нижньому ІМ, пов'язана з кращим довгостроковим клінічним результатом, госпітальна виживаність знижується незалежно від тимчасової або постійної стимуляції. Більше того, стимулятори не повинні імплантуватися, якщо періінфарктна блокада може бути припинена або не має негативного впливу на довгостроковий прогноз, як при нижньому ІМ (табл. 8.6).

Таблиця 8.6

Рекомендації щодо постійної кардіостимуляції після гострої фази ІМ

Ефективність	Клінічні групи пацієнтів
Високоефективно	1. AV-блокада III ступеня на рівні пучка Гіса або нижче, а також стійка AV-блокада II ступеня нижче пучка Гіса у поєднанні з біфасцикулярною блокадою 2. Минуща AV-блокада II–III ступеня з рівнем ураження нижче AV-з'єднання у поєднанні з блокадою ніжки пучка Гіса. Якщо локалізація блокади невідома, можливе проведення ЕФД 3. AV-блокада II–III ступеня, що стійко зберігається і супроводжується клінічною картиною
Малоефективно	AV-блокада II–III ступеня проксимального типу, що стійко зберігається
Неефективно	1. Минуща AV-блокада при відсутності порушень внутрішньошлуночкової провідності 2. Минуща AV-блокада при наявності ізольованої блокади передньої гілки лівої ніжки 3. Набута блокада передньої гілки лівої ніжки при відсутності AV-блокади 4. Стійка AV-блокада I ступеня, що розвинулася на фоні раніше існуючої блокади ніжки

КАРДІОСТИМУЛЯЦІЯ ПРИ ДИСФУНКЦІЇ СИНУСНОГО ВУЗЛА

Дисфункція синусного вузла поєднує цілий спектр аритмій, що включає синусову брадикардію, відмову синусного вузла, синоатріальну блокаду і пароксизмальні надшлуночкові тахіаритмії, що змінюються періодами брадикардії і/або асистолії. Такі пацієнти можуть мати симптоми тахікардії, брадикардії або ті й інші одночасно. Зв'язок симптомів з аритмією встановлюється за допомогою ЕКГ. Визначення цього зв'язку може бути складним через минущий характер епізодів аритмій. В електрофізіологічній лабораторії порушена функція синусного вузла може бути охарактеризована подовженням коригованого періоду відновлення функції синусного вузла або часу синоатріального проведення. Проте інформативність ЕФД обмежена чутливістю та специфічністю методу.

Дисфункція синусного вузла може проявлятися хронотропною недостатністю з неадекватною відповіддю синусного вузла на навантаження або стрес. Частотно-адаптивні ЕКС допомагають пацієнтам відновити фізіологічну частоту ритму під час фізичної активності.

Синусова брадикардія допускається як фізіологічна знахідка у тренованих атлетів. У них ЧСС нерідко становить 40–50 уд./хв під час відпочинку та пробудження. ЧСС до 30 уд./хв відзначається у таких осіб під час сну, із синусовими паузами або AV-блокадою II ступеня I типу, що дають асистолічні інтервали до 2,8 с. Ці особливості зумовлені підвищеним тонусом блукаючого нерва.

Хоча дисфункція синусного вузла часто є первинним показанням для імплантації постійного ЕКС, постійна стимуляція у таких пацієнтів необов'язково сприяє підвищенню виживаності тоді, коли симптоми брадикардії можуть зникати. При моніторуванні паузи частіше відзначають під час сну, хоча їх тривалість і клінічна значимість однозначно не визначені. Якщо вони пов'язані з апное під час сну — необхідно лікувати апное. Невелике ретроспективне дослідження частої (overdrive) передсердної стимуляції при лікуванні апное під час сну показало зниження частоти епізодів або центрального обструктивного апное в цей період без зменшення часу сну. Хоча результати такого дослідження обнадійливі, вони є передчасними для надання рекомендацій (до проведення більшої кількості клінічних випробувань). З іншого боку, немає переконливих доказів, що дозволяють розрізнити фізіологічну і патологічну нічну брадикардію (табл. 8.7).

ЗАПОБІГАННЯ І ПРИПИНЕННЯ ТАХІАРИТМІЙ МЕТОДОМ ЕЛЕКТРОКАРДІОСТИМУЛЯЦІЇ

За певних обставин імплантований стимулятор може бути корисний для лікування пацієнтів із зворотною симптомною шлуночковою і надшлуночковою тахікардією. Стимуляцію можна використовувати для запобігання та купірування аритмій. Рецидивуючі аритмії, такі як тріпотіння передсердь, пароксизмальні реципрокні надшлуночкові тахікардії і шлуночкові тахікардії можуть бути купіровані різними режимами стимуляції, включаючи програмовану стимуляцію і короткі залпи частої стимуляції (burst, ramp). Антиаритмічні пристрої можуть детектувати тахікардію і автоматично активувати стимуляцію або відповідати на зовнішній запуск (наприклад піднесення магніту).

Профілактика аритмій за допомогою кардіостимуляції продемонстрована в ряді випадків. У деяких пацієнтів із синдромом подовженого інтервалу $Q–T$ рецидивуючій, брадизалежній шлуночковій тахікардії можна запобігти overdrive-стимуляцією. Описано, що комбінація передсердної стимуляції та прийом блокаторів β-адренорецепторів сприяє скороченню інтервалу $Q–T$ і допомагає запобігти раптовій смерті. Імплантація штучного кардіовертера-дефібрилятора у поєднанні зі стимуляцією повинна розглядатися у пацієнтів групи високого ризику ранньої серцевої смерті (табл. 8.8).

Синхронізована з передсердям шлуночкова стимуляція може запобігати надшлуночковим реципрокним тахікардіям, хоча ця методика рідко використовується у зв'язку з можливістю проведення катетерної абляції або інших видів лікування. Хоча шлуночкова ектопічна активність також може бути пригнічена подібною стимуляцією, серйозні і симптоматичні аритмії рідко піддаються профілактиці. У деяких пацієнтів з брадизалежною фібриляцією передсердь передсердна стимуляція може бути ефективною для зниження частоти рецидивів. У пацієнтів із синдромом слабкості синусного вузла і внутрішньопередсердною блокадою проведення (P >160 мс) біатріальна стимуляція може знизити частоту рецидивів фібриляції передсердь.

Потенційні реципієнти антиаритмічних пристроїв, що переривають аритмії, повинні піддаватися розширеному тестуванню перед імплантацією, для того щоб переконатися в безпеці апарата, а також у тому, що він надійно купірує механізм аритмії без прискорення аритмії та індукції фібриляції шлуночків (табл. 8.9). Пацієнти, яким рекомендується антитахікардитичний стимулятор, зазвичай рефрактерні до антиаритмічної терапії. Коли постійний антитахікардитичний прилад детектує та перериває надшлуночкову тахікардію, у зв'язку з описаними побічними ефектами використання шлуночкової стимуляції, необхідна тільки передсердна стимуляція. Постійна антитахікардитична стимуляція як монотерапія шлуночкової тахікардії неприйнятна. Застосування цих алгоритмів можливе при послідовних режимах терапії при імплантованому кардіовертері-дефібриляторі, коли є можливість кардіоверсії та дефібриляції у випадках, якщо антитахікардитична стимуляція неефективна або при збільшенні вираженості тахікардії.

Таблиця 8.7

Рекомендації щодо постійної кардіостимуляції при дисфункції синусного вузла

Ефективність	Клінічні групи пацієнтів
Високоефективно	1. Дисфункція синусного вузла з документованою брадикардією або паузами, що супроводжуються симптоматикою, і випадки, коли брадикардія є результатом тривалої медикаментозної терапії, яка не може бути припинена або замінена іншою 2. Хронотропна некомпетентність, що проявляється клінічно
Ефективно	1. Спонтанна або медикаментозно зумовлена дисфункція синусного вузла з ЧСС <40 уд./хв, що супроводжується симптоматикою, але при відсутності документального підтвердження того, що симптоматика зумовлена саме брадикардією 2. Синкопе з невідомих причин у випадку, якщо основні відхилення від норми функції синусного вузла відзначені або спровоковані ЕФД
Малоефективно	1. Мінімально виражена симптоматика при ЧСС в стані бадьорості <40 уд./хв
Неефективно	1. Дисфункція синусного вузла у безсимптомних хворих, включаючи і тих, у кого синусова брадикардія <40 уд./хв є наслідком тривалої медикаментозної терапії 2. Дисфункція синусного вузла з симптоматикою, яка могла бути зумовлена брадикардією, але чітко задокументовано, що клініка не пов'язана з низьким за частотою ритмом 3. Симптоматична дисфункція синусного вузла, що розвинулася на фоні прийому лікарських засобів, від яких можна відмовитися без негативних наслідків для хворого

Таблиця 8.8

Рекомендації щодо установлення постійних водіїв ритму, які автоматично розпізнають та попереджають тахікардію

Ефективність	Клінічні групи пацієнтів
Високоефективно	1. Рецидивуюча надшлуночкова тахікардія, що клінічно проявляється і купірується кардіостимуляцією після того, як медикаментозна терапія і катетерна абляція не змогли контролювати аритмію або викликали небажані побічні ефекти 2. Симптоматична рецидивуюча тривала шлуночкова тахікардія, що купірується антитахікардитичною стимуляцією штучного кардіовертера-дефібрилятора
Ефективно	Симптоматична рецидивуюча надшлуночкова тахікардія, що купірується кардіостимуляцією у тих нечастих випадках, коли катетерна абляція та/або медикаментозна терапія не допомагають контролювати аритмію або викликають небажані побічні ефекти
Малоефективно	Рецидивуюча надшлуночкова тахікардія або тріпотіння передсердь, яке купірується кардіостимуляцією, як альтернатива медикаментозній терапії або абляції
Неефективно	1. Тахікардія, що часто прискорюється або перетворюється кардіостимуляцією у фібриляцію передсердь або шлуночків 2. Наявність додаткових провідних шляхів зі здатністю швидкого антероградного проведення незалежно від того, чи приймають участь провідні шляхи в механізмі тахікардії або ні

КАРДІОСТИМУЛЯЦІЯ ПРИ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ КАРОТИДНОГО СИНУСА І НЕЙРОКАРДІОГЕННОМУ СИНКОПЕ

Синдром гіперчутливості каротидного синуса проявляється синкопальними (повна втрата свідомості) або пресинкопальними станами в результаті підвищеної рефлекторної відповіді на стимуляцію каротидного синуса. Ця причина синкопе досить рідко діагностується і представлена двома компонентами рефлекторної відповіді:

1) кардіоінгібіторний — внаслідок підвищення парасимпатичного тонусу, що призводить до маніфестації синусової брадикардії або подовження інтервалу *P–R* з появою AV-блокади або до їх комбінації;

2) вазодепресорний — у результаті зниження симпатичної регуляції тонуса судинної стінки, що проявляється зниженням тонусу і гіпотонією. Цей ефект виникає незалежно від змін ритму серця.

Для визначення показань до постійної кардіостимуляції в подібних випадках необхідно з'ясувати, яка ступінь участі того або іншого компонента у симптомокомплексі синкопального стану пацієнта. Гіперчутливість каротидного синуса може проявлятися як у вигляді епізодів асистолії тривалістю >3 с, внаслідок відмови синусного вузла або AV-блокади, у вигляді симптомного зниження САТ, так і у вигляді поєднання цих симптомів. У нормі у здорових людей і у пацієнтів з ІХС при проведенні проби з масажем каротидного синуса паузи не перевищують 3 с. З'ясування причинно-наслідкового зв'язку у випадку діагностування синдрому гіперчутливості каротидного синуса є першорядним завданням. Сама поява синкопальних станів при стимуляції каротидного синуса припускає наявність цього синдрому. Незначний тиск на зону каротидного синуса у людей похилого віку і пацієнтів, що приймають препарати дигіталісу, також може призвести до змін серцевого ритму і АТ, які не є ознаками

Таблиця 8.9

Рекомендації щодо кардіостимуляції для профілактики виникнення тахікардії

Ефективність	Клінічні групи пацієнтів
Високоефективно	1. Тривала паузозалежна шлуночкова тахікардія, з/без подовження інтервалу *Q–T*, коли дані про ефективність кардіостимуляції ретельно задокументовані
Ефективно	Хворі з високим ступенем операційного ризику з вродженим синдромом подовженого інтервалу *Q–T*
Малоефективно	1. AV-вузлова реципрокна тахікардія рефрактерна до абляції або медикаментозної терапії 2. Попередження рецидивуючої фібриляції передсердь із супутньою дисфункцією синусно-передсердного вузла, що проявляється клінічно, і рефрактерної до медикаментозної терапії
Неефективно	1. Часта або комплексна шлуночкова ектопічна активність без тривалої шлуночкової тахікардії при відсутності синдрому подовженого інтервалу *Q–T* 2. Двонаправлена шлуночкова тахікардія, що викликана оборотними причинами

синдрому гіперчутливості каротидного синуса. Постійна кардіостимуляція досить ефективно усувала симптоми при кардіоінгібіторному типі синдрому гіперчутливості каротидного синуса. У 10–20% пацієнтів із синдромом гіперчутливості каротидного синуса кардіоінгібіторний тип поєднується в різному відсотковому співвідношенні з вазодепресорним компонентом. Ефективність кардіостимуляції у таких пацієнтів залежить від верифікації причини синкопальних станів. Тому слід переконатися, що воно викликане саме епізодом асистолії.

Практика показує, що більшість синкопальних станів нез'ясованого генезу у пацієнтів похилого віку зумовлені синдромом гіперчутливості каротидного синуса. При спостереженні хворих з проведенням електрокардіостимуляції ймовірність виникнення епізодів втрати свідомості була значно нижчою.

Нейрокардіогенні синкопе і синдроми розвиваються за різними сценаріями, проте і брадикардія, і периферична вазодилатація можуть призводити до минущої системної гіпотонії. Нейрокардіогенні синкопе становлять близько 10–40% усіх причин синкопальних станів. Під терміном «вазо-вагальні синкопе» мається на увазі найпоширеніший сценарій синкопального стану і також належить до категорії нейрокардіогенних синкопальних синдромів. Як правило, у таких пацієнтів відзначають попередні продромальні симптоми — нудоту, пітливість (у осіб похилого віку вони можуть бути відсутніми), які нерідко успадковуються. Ці напади можуть провокуватися болем, занепокоєнням, стресовими ситуаціями, перебуванням у задушливому приміщенні. Зазвичай структурних змін серця у таких пацієнтів не виявляють, виключені також інші причини синкопальних станів — обструкція виносного тракту ЛШ, брадиаритмія, тахіаритмія. З діагностичною метою ефективне проведення ортостатичної проби на столі, кут нахилу якого змінюється — тилт-тест (tilt-test).

Роль постійної кардіостимуляції при рефрактерних нейрокардіогенних синкопальних станах, що поєднуються з вираженою брадикардією і асистолією, суперечлива. Приблизно у 25% пацієнтів з домінуючим вазодепресорним ефектом виражена брадикардія може не реєструватися. Крім того, більшу частину становлять хворі з поєднанням компонентів. За даними досліджень відзначена деяка ефективність кардіостимуляції у цієї категорії пацієнтів, в інших роботах показано, що стимуляція з частотою, що на 20% перевищує спонтанний ритм, не запобігала появі синкопе і фармакотерапія не поступалася за ефективністю лікування. Отримані результати пояснювали тим, що брадикардія з'являлася повторно на фоні зниження АТ. Двокамерна кардіостимуляція при кардіоінгібіторному типі синдрому гіперчутливості каротидного синуса, підтвердженого тилт-тестом, виявилася ефективним методом лікування. За даними рандомізованих досліджень постійна кардіостимуляція у пацієнтів з вираженою симптомною брадикардією значно збільшувала строки появи синкопальних станів (табл. 8.10).

Вивчалися і різні види стимуляції у цієї категорії пацієнтів. В одному з досліджень продемонстрована ефективність DDD-стимуляції з функцією частотної адаптації порівняно з терапією блокаторами β-адренорецепторів для запобігання рецидивів у пацієнтів із симптомними вазо-вагальними синкопе та помірною брадикардією під час тилт-тесту. В цілому у таких пацієнтів прогноз при відсутності кардіостимуляції досить сприятливий. Ряд дослідників підкреслюють ефективність електрокардіостимуляції у пацієнтів із синдромом гіперчутливості каротидного синуса, в основі якого лежить симптомна брадикардія, підтверджена ЕФД.

При дослідженні цих пацієнтів важливо не упустити інші, більш небезпечні причини станів втрати свідомості, таких як шлуночкова тахіаритмія.

КАРДІОСТИМУЛЯЦІЯ У ДІТЕЙ, ПІДЛІТКІВ І ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ

Показаннями для імплантації постійного ЕКС дітям, підліткам і пацієнтам молодого віку з вродженими вадами серця є:

1) симптомна синусова брадикардія;

2) синдром брадитахікардії;

3) вроджена повна AV-блокада;

4) хірургічна або набута AV-блокада II або III ступеня.

Хоча показання до імплантації у дітей і дорослих подібні, слід зазначити кілька моментів. По-перше, збільшується кількість пацієнтів, яким проводяться складні паліативні хірургічні втручання, не спрямовані на повну корекцію вади серця. Порушення функції шлуночків, що зберігається, може призвести до розвитку симптомів брадикардії при ЧСС, яка б у випадку збереженої фізіології кровообігу не супроводжувалася симптоматикою. Таким чином, у таких пацієнтів показання до імплантації ґрунтуються на поєднанні симптомів з рівнем ЧСС. По-друге, клінічна значимість брадикардії залежить від віку. Наприклад, ЧСС 50 уд./хв у підлітка може бути варіантом норми, а у немовляти — вираженою брадикардією.

Брадикардія і асоційовані з нею симптоми у дітей часто бувають минущими (наприклад минуща AV-блокада або зупинка синусного вузла), що

Таблиця 8.10

Рекомендації щодо постійної електрокардіостимуляції при синдромі гіперчутливого каротидного синуса і нейрокардіогенній втраті свідомості

Ефективність	Клінічні групи пацієнтів
Високоефективно	1. Рецидивуючі синкопе, зумовлені стимуляцією каротидного синуса; мінімальний тиск на каротидний синус індукує шлуночкову асистолію тривалістю >3 с, при відсутності медикаментозного пригнічення синусного вузла або передсердно-шлуночкової провідності
Ефективно	1. Рецидивуючі синкопе без чіткої провокуючої дії з гіперчутливою кардіоінгібіторною реакцією 2. Синкопе з невідомих причин, де основні відхилення функції синусного вузла або передсердно-шлуночкової провідності відзначені або спровоковані при ЕФД 3. Багатосимптомна і рецидивуюча нейрокардіогенна втрата свідомості, що пов'язана з брадикардією, зафіксована спонтанно або під час тилт-тесту
Малоефективно	Нервово-опосередкована втрата свідомості при достовірній брадикардії, що викликана нахилом голови, з/без ізопреналіну або інших провокуючих дій
Неефективно	1. Гіперактивна кардіоінгібіторна реакція на стимуляцію каротидного синуса при відсутності симптоматики або дивних симптомах, таких як запаморочення голови, легка дезорієнтація або і те, й інше 2. Рецидивуюча втрата свідомості, запаморочення голови або легка дезорієнтація при відсутності гіперактивної кардіоінгібіторної реакції 3. Ситуативна вазовагальна втрата свідомості, при якій ефективними є попереджувальні заходи

утруднює їх діагностику. ***Дисфункція синусного вузла часто реєструється в педіатричній практиці. Проте лише при наявності синкопального стану і брадикардії (ЧСС <40 уд./хв або асистолії тривалістю >3 с) таким пацієнтам показана імплантація ЕКС.*** Зв'язок появи симптомів з брадикардією встановлюється за допомогою холтерівського моніторування або транстелефонної ЕКГ. Тільки після виключення інших причин появи симптомів — напади, затримка дихання, апное або нейрокардіогенні синкопе приймається рішення про імплантацію ЕКС.

Синдром брадитахікардії (синусова брадикардія в поєднанні з тріпотінням/фібриляцією передсердь або передсердною реципрокною тахікардією) нерідко діагностують у пацієнтів молодого віку після хірургічної корекції вроджених вад серця. Великий відсоток захворюваності і смертності відзначений серед пацієнтів молодого віку з персистувальним або хронічним тріпотінням/фібриляцією передсердь, а синусова брадикардія є незалежним предиктором розвитку тріпотіння/фібриляції передсердь. Фармакотерапія має ряд обмежень: тривалий прийом одних препаратів (соталол або аміодарон) при тріпотінні/фібриляції передсердь може призвести до симптомної брадикардії, а прийом інших (препарати I класу — хінідин, пропафенон) підвищує ризик розвитку шлуночкових аритмій або вираженої брадикардії, небезпечної розвитком раптової смерті. У деяких випадках при вроджених вадах серця альтернативним способом терапії є радіочастотна катетерна абляція і модифікація анатомічного субстрату тахікардії.

Показання до імплантації ЕКС у пацієнтів молодого віку з вродженою повною поперечною блокадою згодом зазнали змін, які базувалися як на спостереженні природного перебігу захворювання, так і на успіхах діагностики і появи сучасних технологій електрокардіостимуляції. У декількох дослідженнях було показано, що кардіостимуляція у пацієнтів з асимптомною повною блокадою підвищувала їх довгострокову виживаність і запобігала синкопальним станам. У таких хворих, у тому числі і після імплантації, необхідно контролювати функцію ЛШ. У асимптомних пацієнтів з повною AV-блокадою обов'язково дослідження середньодобової ЧСС, виявлення пауз при спонтанному ритмі, структурних аномалій, вимірювання інтервалу *Q–T* і дослідження толерантності до фізичних навантажень.

Багато спостережень підкреслюють доцільність використання блокаторів β-адренорецепторів на фоні кардіостимуляції у пацієнтів із вродженим синдромом подовженого інтервалу *Q–T*. Найбільш оптимальний ефект від електрокардіостимуляції відзначений у пацієнтів з брадизалежною блокадою в поєднанні з вродженим синдромом подовженого інтервалу *Q–T*. Імплантація ЕКС у таких пацієнтів зменшує кількість симптомів, забезпечуючи таким чином зниження ризику раптової зупинки серця.

Набагато гірший прогноз у хворих з післяопераційною AV-блокадою при постійній електрокардіостимуляції. ***AV-блокада II або III ступеня,***

що зберігається протягом 7–10 діб після операції є абсолютним показанням до імплантації ЕКС. Необхідність електрокардіостимуляції у пацієнтів з минущою AV- і біфасцикулярною блокадою не настільки очевидна, так як у хворих після нормалізації AV-провідності прогноз поліпшується.

Для ухвалення рішення про імплантацію ЕКС пацієнтам зі збереженими інтракардіальними дефектами необхідно враховувати ризик парадоксальної емболії тромботичними масами, локалізованими на ендокардіальному електроді, і вибір варіанта імплантації (трансвенозний або епікардіальний).

КАРДІОСТИМУЛЯЦІЯ ПРИ СПЕЦИФІЧНИХ СТАНАХ

Обструктивна ГКМП

У ранніх нерандомізованих дослідженнях було продемонстроване зниження градієнта між ЛШ і його виносним трактом при двокамерній кардіостимуляції з укороченою AV-затримкою та зменшення симптоматики у деяких пацієнтів з гіпертрофічною обструктивною кардіоміопатією. Тривале дослідження за участю 8 осіб з двокамерною кардіостимуляцією протягом тривалого періоду виявило зниження цього градієнта навіть після припинення стимуляції. Це дозволило припустити, що завдяки стимуляції відбулося ремоделювання шлуночків. Результати двох рандомізованих досліджень показали суб'єктивне покращання якості життя у близько 50% випробовуваних, що проте не було пов'язане зі зниженням градієнта. Дані третього рандомізованого дослідження не показали будь-якого поліпшення якості життя у пацієнтів при кардіостимуляції, хоча було висловлено припущення, що стимуляція у хворих похилого віку (старше 65 років) була більш ефективною (табл. 8.11).

Таблиця 8.11

Рекомендації для постійної електрокардіостимуляції при ГКМП

Ефективність	Клінічні групи пацієнтів
Високоефективно	При дисфункції синусного вузла або AV-блокади згідно із загальноприйнятими рекомендаціями
Малоефективно	Стійка до медикаментозної терапії, що проявляється клінічно ГКМП зі значним зниженням ФВ ЛШ в спокої або при навантаженні
Неефективно	1. Пацієнти з безсимптомним перебігом або при успішному медикаментозному контролі 2. Пацієнти, у яких є симптоми, але відсутні ознаки зниження ФВ ЛШ

У невеликої групи пацієнтів з обструктивною ГКМП проводилася VDD-стимуляція з передчасним збудженням шлуночків, тобто короткою AV-затримкою. У цій групи відзначили покращання клінічної симптоматики, підвищення серцевого резерву і толерантності до фізичних навантажень. Двокамерна стимуляція може зменшити градієнт вихідного тракту і у педіатричній практиці. Проте у деяких пацієнтів ефективність кардіостимуляції знижується при високій частоті передсердного ритму, швидкій AV-провідності та вроджених аномаліях мітрального клапана.

Сьогодні практично відсутні докази того, що електрокардіостимуляція попереджає подальше прогресування захворювань і поліпшує виживаність або якість життя. Крім того, рутинна імплантація двокамерного ЕКС не рекомендується абсолютно всім пацієнтам із симптомною обструктивною ГКМП. Ефективність кардіостимуляції визначається головним чином вираженістю градієнтів (>30 мм рт. ст. у спокої і >50 мм рт. ст. при навантаженні).

У дуже симптомних пацієнтів замість двокамерної кардіостимуляції краще проводити септальну міотомію або внутрішньокоронарну септальну спиртову деструкцію.

Ідіопатична ДКМП

Як показали результати деяких досліджень, двокамерна електрокардіостимуляція з укороченою AV-затримкою тільки незначно поліпшувала перебіг симптомної ДКМП, резистентної до медикаментозного лікування. Теоретично укорочення AV-затримки оптимізує час механічної AV-синхронізації і наповнення шлуночків. При подовженні інтервалу *P–R* >200 мс показники часу діастолічного наповнення можна поліпшити за допомогою укорочення AV-затримки на фоні двокамерної стимуляції. В одному із проведених досліджень у такий спосіб було досягнуто збільшення ФВ ЛШ до 38%, при вихідному середньому інтервалі *P–R* 280 мс. При коротшому вихідному інтервалі *P–R* подібних результатів досягти не вдалося. У цілому можна чекати позитивного ефекту від постійної кардіостимуляції у цієї категорії хворих у поєднанні з подовженням інтервалу *P–R*, що підтверджують дані короткострокових досліджень. Проте на сьогодні довгостроковий прогноз у таких пацієнтів невідомий і немає єдиної думки серед учених у визначенні показань для імплантації ЕКС. Механізм позитивного ефекту двокамерної стимуляції при ДКМП дотепер ще не зовсім зрозумілий. Відповідно до однієї гіпотези, завдяки передсердному внеску оптимально заповнюються шлуночки і зменшується мітральна регургітація, збільшується ударний об'єм і підвищується АТ.

У 30–50% пацієнтів із застійною СН діагностують порушення внутрішньошлуночкової провідності. Ці порушення — незалежний предиктор раптової серцевої смерті згодом прогресують і призводять до дискоординації скорочення шлуночків з уже вихідним погіршенням скорочувальної функції. Затримка активації ЛШ під час стимуляції правого також призводить до вираженого порушення синхронізації скорочення і розслаблення ЛШ. Бівентрикулярна стимуляція забезпечує координоване скорочення шлуночків, скорочує ширину комплексу *QRS*, зменшує внутрішньошлуночкову і міжшлуночкову асинхронність.

Так, у осіб із застійною СН III і IV класу за NYHA, зниженою ФВ ЛШ, розширеним комплексом *QRS* бівентрикулярна стимуляція скорочувала тривалість комплексу *QRS* і поліпшувала показники 6-хвилинної ходи, а також клас СН і якість життя пацієнтів, знижувала частоту повторних госпіталізацій. Незважаючи на це, на сьогодні немає достатньої інформації, наскільки кардіостимуляція у таких пацієнтів підвищує виживаність, є лише припустимі дані про зниження спонтанної шлуночкової ектопічної активності і шокових розрядів кардіовертера-дефібрилятора. ***Дослідження ефективності бівентрикулярної кардіостимуляції у поєднанні з функцією дефібриляції показало вплив електротерапії на суб'єктивне самопочуття і підвищення показників виживаності при одночасній імплантації бівентрикулярного штучного кардіовертера-дефібрилятора (дослідження COMPANION)*** (табл. 8.12).

Трансплантація серця

Частота розвитку брадикардії після трансплантації серця варіює в межах 8–23%. Більшість брадиаритмій пов'язана з дисфункцією синусного вузла. У деяких програмах з трансплантації рекомендується використовувати електрокардіостимуляцію у таких пацієнтів, оскільки з появою симптомів затягується відновлювальний і реабілітаційний період. Протягом наступних 6–12 міс у 50% пацієнтів відзначали припинення брадиаритмій, тому у багатьох з них немає необхідності в постійній електрокардіостимуляції. Виражені брадиаритмія та асистолія часто були причиною раптової смерті. Предикторів розвитку післяопераційної брадикардії не виявлено. Деяким пацієнтам потрібна тимчасова електрокардіостимуляція. Повноцінний передсердний внесок забезпечує ефективний серцевий викид і хронотропну функцію, що поліпшує стан хворого. Призначення таких препаратів, як теофілін, може зменшити необхідність в електростимуляції. ***Після трансплантації особам з необоротною дисфункцією синусового вузла і AV-блокадою абсолютно показана імплантація ЕКС.***

СН (показання до серцевої ресинхронізаційної терапії)

У Європі СН діагностована у більше ніж 10 млн осіб. ХСН — розповсюджена причина погіршення якості життя, передчасної смерті та широкого спектра супутніх захворювань.

Двома основними безпосередніми причинами летального кінця у пацієнтів з СН є порушення насосної функції серця і раптова серцева смерть. Дані дослідження ATLAS, проведеного у Великобританії, а також результати раніше проведених робіт свідчать про те, що на частку раптової серцевої смерті доводиться до 33–50% усіх смертей унаслідок СН.

Сучасна медична апаратура дозволяє поєднати терапію імплантованими кардіовертерами-дефібриляторами із серцевою ресинхронізаційною, підвищуючи ступінь захисту пацієнта з ризиком загрозливих для життя аритмій, а також якість життя та клінічних результатів при СН. Загальною метою таких комбінованих пристроїв є сповільнення прогресування СН, скорочення часу лікування в стаціонарі та профілактика раптової серцевої смерті.

Лікувальні пристрої, що застосовуються

Ресинхронізуюча електростимуляція серця

Постійна бівентрикулярна ресинхронізуюча кардіоелектростимуляція (так званий режим CRT-P) показана пацієнтам із зниженою ФВ ЛШ та асинхронністю скорочення шлуночків (тривалість *QRS* ⩾120 мс), клінічний стан яких залишається на рівні III–IV ФК за NYHA, незважаючи на оптимальну медикаментозну терапію (тобто стандартну для ХСН із застосуванням максимально переносимих доз рекомендованих препаратів). Застосування зазначеного підходу сприяє зменшенню симптомів СН, зростанню толерантності до фізичного навантаження, знижує смертність та ризик госпіталізацій зазначеної категорії хворих.

Імплантація кардіовертера-дефібрилятора

З метою первинної профілактики раптової аритмічної смерті:

а) показана хворим II–III ФК за NYHA з ФВ ЛШ ⩽35%, що перенесли ІМ не раніше, ніж 40 днів тому, які отримують оптимальну схему стандартної медикаментозної терапії, за умови орієнтовного очікуваного сприятливого прогнозу виживання >1 року;

б) показана хворим на ДКМП II–III ФК за NYHA з ФВ ЛШ ⩽35%, які отримують оптимальну схему стандартної фармакотерапії, за умови орієн-

товного очікуваного сприятливого прогнозу виживаності >1 року.

З метою вторинної профілактики раптової аритмічної смерті. Показана хворим із систолічною дисфункцією ЛШ незалежно від наявності клінічних симптомів СН, які перенесли епізод(-и) фібриляції шлуночків або шлуночкової тахікардії з нестабільною гемодинамікою чи синкопальними проявами і отримують оптимальну схему стандартної медикаментозної терапії, за умови орієнтовного очікуваного прогнозу виживаності у задовільному функціональному стані >1 року.

Постійна ресинхронізуюча стимуляція серця з паралельною функцією дефібрилятора (режим CRT-D)

Рекомендована з метою поліпшення прогнозу виживання та зниження ризику госпіталізацій, пацієнтам III–IV ФК за NYHA з ФВ ЛШ ⩽35% та тривалістю *QRS* ⩾120 мс, які отримують оптимальну схему стандартної медикаментозної терапії.

Пацієнти з такими ознаками можуть вважатися підходящими кандидатами для ресинхронізаційної терапії:

- ХСН (ФК II–IV NYHA), стійка до оптимальної стандартної медикаментозної терапії;
- ФВ ЛШ <35%;
- кінцево-діастолічний розмір ЛШ >55 мм;
- тривалість *QRS* ⩾120 мс;
- наявність або відсутність показань до застосування імплантованого кардіовертера-дефібрилятора.

Порівняння медикаментозної терапії, штучних водіїв ритму і дефібриляції при ХСН проводилося в дослідженні COMPANION. Попередні результати цього випробування були представлені на початку 2003 р. на ACC, а в серпні — на засіданні Європейського товариства кардіологів. У дослідженні брали участь 1520 пацієнтів з низькою ФВ ЛШ, широким *QRS*, ФК III–IV NYHA, нормальним синусовим ритмом на фоні оптимальної медикаментозної терапії СН при необхідності антиаритмічної терапії.

Пацієнти одержували або ресинхронізаційну терапію з оптимальною медикаментозною терапією, або ресинхронізаційну терапію + імплантацію кардіовертера-дефібрилятора (РСТ-Д) і оптимальну антиаритмічну терапію, або тільки оптимальну медикаментозну терапію. Було показано, що режим РСТ-Д знижує загальну смертність пацієнтів з СН на 43% порівняно тільки з оптимальною медикаментозною терапією.

Попередні результати дослідження COMPANION свідчать про значне зниження смертності при поєднанні ресинхронізаційної терапії та імплантованих кардіовертерів-дефібриляторів у пацієнтів групи високого ризику з СН, зниженою ФВ ЛШ, широким комплексом QRS, ФК III–IV NYHA, нормальним синусовим ритмом і оптимальною антиаритмічною терапією.

Механізми поліпшення стану при ресинхронізаційній терапії досягаються шляхом:

- покращання систолічної функції (збільшення ФВ);
- координації скорочення ЛШ;
- укорочення часу скорочення ЛШ;
- діастолічної функції;
- подовження часу заповнення ЛШ;
- зменшення мітральної регургітації;
- можливого ремоделювання шлуночків серця.

Сучасна класифікація абсолютних показань до ресинхронізаційної терапії включає пацієнтів з:

1) ДКМП: ФВ <35%, кінцево-діастолічний розмір >55 мм;

2) ФК за NYHA — III–IV;

Таблиця 8.12

Рекомендації щодо постійної електрокардіостимуляції при ДКМП

Ефективність	Клінічні групи пацієнтів
Ефективно	1. Дисфункція синусного вузла або AV-блокада згідно з загальноприйнятими рекомендаціями 2. Бівентрикулярна кардіостимуляція у пацієнтів з СН III або IV класу NYHA зі стійкістю до медикаментозного лікування, що проявляється ідіопатичною дилатаційною або ішемічною кардіоміопатією, розширеним комплексом *QRS* (⩾120 мс), кінцево-діастолічним розміром ЛШ ⩾55 мм і ФВ ⩽35%
Малоефективно	ДКМП, що клінічно проявляється, стійка до медикаментозної терапії, зі збільшенням інтервалу *P–R*, коли при дослідженні гемодинаміки продемонстровані переваги кардіостимуляції
Неефективно	1. Безсимптомна ДКМП 2. ДКМП, що клінічно проявляється, коли симптоми усуваються при проведенні медикаментозної терапії. 3. Симптомна ішемічна кардіоміопатія, коли є показання до реваскуляризації міокарда

3) неефективною оптимальною фармакотерапією: інгібітори АПФ, препарати наперстянки, спіронолактон;

4) наявністю шлуночкової десинхронізації:

а) *QRS* >130–150 мс;

б) затримкою передвигнання з аорти >140 мс;

в) механічною міжшлуночковою затримкою >40 мс;

г) лівошлуночковим сегментарним постсистолічним скороченням.

ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ІМПЛАНТАЦІЇ КАРДІОВЕРТЕРА-ДЕФІБРИЛЯТОРА

РАПТОВА СЕРЦЕВА СМЕРТЬ: ВИЗНАЧЕННЯ

Під раптовою серцевою смертю мається на увазі природна смерть внаслідок серцевої патології, якій передувала раптова втрата свідомості протягом 1 год після виникнення гострої симптоматики, коли може бути відомо про попереднє захворювання серця, але час і спосіб настання смерті несподівані. Ключові поняття, що займають центральне місце у визначенні — це нетравматична природа події і той факт, що раптова смерть несподівана і негайна.

Відповідно до класифікації серцево-судинних захворювань, що прийнята в Україні, під *раптовою серцевою смертю (аритмічною) розуміють смерть, що настала в період до 1 год після появи перших симптомів захворювання або значного погіршення стану пацієнта на фоні стабільного хронічного перебігу захворювання.*

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Серцево-судинні захворювання продовжують залишатися головною причиною смерті. Зокрема, у Великобританії щорічно від них помирають більше 300 тис. жителів. Після ІМ, кількість летальних випадків внаслідок якого щорічно становить близько 125 тис., раптова серцева смерть є другою за поширеністю причиною серцево-судинної смертності, забираючи за рік у Великобританії приблизно 70–90 тис. життів, у США — 300–400 тис. і, за деяким даними, >200 тис. у Росії. Близько 83% випадків раптової серцевої смерті пов'язано з ІХС, недіагностованою на момент смерті.

Відомо декілька факторів ризику раптової серцевої смерті: наявність в анамнезі епізоду раптової серцевої смерті, шлуночкової тахікардії, ІМ, захворювань коронарних судин, випадки раптової серцевої смерті або раптової непоясненої смерті в родині, погіршення функції ЛШ, ГКМП або гіпертрофія шлуночків, застійна СН, кардіоміопатія, синдром Бругада, синдром подовженого інтервалу *Q–T* та ін.

Найважливішою причиною смерті серед дорослої популяції є раптова серцева смерть внаслідок коронарної хвороби серця. У пацієнтів із раптовим серцево-судинним колапсом при реєстрації ЕКГ було показано, що фібриляція шлуночків і шлуночкова тахікардія відзначаються у 75–83% випадків, у той час як брадиаритмії, очевидно, відіграють незначну роль у розвитку раптової серцевої смерті. Приблизно в 5–10% випадків раптова серцева смерть настає без наявності коронарної хвороби серця або застійної СН.

Частота раптової серцевої смерті, що відзначається в країнах Заходу, приблизно однакова і варіює від 0,36 до 1,50 на 1000 жителів на рік. У ці дослідження включалися тільки підтверджені свідками випадки раптової серцевої смерті або пацієнти, реанімовані медичним персоналом, отже, ці дані занижені щодо дійсної частоти раптової серцевої смерті в загальній популяції.

ВАРІАНТИ ПРОВЕДЕНОЇ ТЕРАПІЇ

Лікування пацієнтів зі шлуночковими аритміями спрямоване на профілактику або купірування аритмії. Сьогодні варіанти лікування включають:

- базисну терапію основного захворювання;
- терапію антиаритмічними препаратами III класу;
- радіочастотну абляцію;
- імплантацію штучних кардіовертерів-дефібриляторів.

Роль антиаритмічних препаратів полягає в профілактиці аритмії. Проте якщо епізод шлуночкової тахікардії або фібриляції шлуночків розвинувся в період прийому антиаритмічних препаратів, препарат не в змозі купірувати аритмію, тільки імплантація кардіовертера-дефібрилятора може купірувати епізод шлуночкової тахікардії або фібриляції шлуночків. Слід зазначити, що цей метод досить дорогий і як стандарт не може розглядатися у всіх країнах, особливо економічно малорозвинених.

Радіочастотна абляція проводиться у невеликої кількості пацієнтів зі шлуночковою тахікардією зі стабільною гемодинамікою і не буде розглядатися в цьому розділі.

Було показано, що імплантація кардіовертера-дефібрилятора сприяє зниженню загальної смертності (від усіх причин на 31% серед пацієнтів, що перенесли ІМ і мають ФВ <30%). Знижен-

ня загальної смертності було повністю зумовлене зменшенням випадків раптової серцевої смерті.

Дані досліджень COMPANION, InSync ICD і MIPACLE ICD продемонстрували безпеку та ефективність цих апаратів, що поєднують переваги імплантації кардіовертера-дефібрилятора та серцевої ресинхронізаційної терапії у пацієнтів з ХСН. Крім того, підвищується якість життя хворих, знижується ФК СН, покращуються фізичні можливості, припиняються шлуночкові аритмії.

Результати нещодавно проведеного дослідження свідчили про покращання якості життя пацієнтів з імплантованим кардіовертером-дефібрилятором порівняно з тими, хто одержував тільки антиаритмічні препарати. Для невеликої кількості пацієнтів, що випробували кілька розрядів імплантованого кардіовертера-дефібрилятора, може знадобитися психологічна реабілітація і додаткова підтримка.

Розроблені за останні 5 років пристрої та електроди відрізняються більшою довговічністю, можливостями тонкої настройки, зручністю використання для пацієнтів завдяки зменшеним розмірам. У сумі це сприяє підвищенню їх економічної ефективності і якості життя пацієнтів.

За показником «кількість пацієнтів, яким необхідно провести лікування для порятунку життя одного пацієнта» (NNT), дослідження з використання імплантованого кардіовертера-дефібрилятора вигідно відрізняються від деяких фундаментальних фармацевтичних досліджень, що змінили клінічну практику використання інгібіторів АПФ, гіполіпідемічних препаратів та інших кардіологічних засобів, що мають істотний позитивний вплив на здоров'я людини.

У профілактиці раптової серцевої смерті розрізняють первинну і вторинну. Під *первинною профілактикою* раптової серцевої смерті мають на увазі заходи, що проводяться з метою запобігання раптової серцевої смерті у хворих, у яких, незважаючи на тяжку кардіальну патологію, ніколи не реєструвалися злоякісні шлуночкові тахіаритмії. Під *вторинною профілактикою* раптової серцевої смерті мають на увазі заходи щодо попередження раптової серцевої смерті у пацієнтів, реанімованих після раптової серцевої смерті або після зареєстрованих епізодів небезпечних для життя порушень ритму.

Крім категорій хворих, раніше визначених для імплантації штучного кардіовертера-дефібрилятора, клінічні дані останніх років свідчать на користь таких показань:

- первинна профілактика для пацієнтів, що перенесли ІМ і мають ФВ <30%;
- первинна профілактика для пацієнтів, що перенесли ІМ і мають ФВ <40% з безсимптомною нестійкою шлуночковою тахікардією;
- первинна профілактика для пацієнтів з ідіопатичною застійною кардіоміопатією, ФВ <30% і синкопальними/пресинкопальними станами або надшлуночковими тахікардіями;
- вторинна профілактика для пацієнтів із задокументованими шлуночковими аритміями — кандидати на пересадку серця;
- ***вторинна профілактика для пацієнтів з ДКМП, ФВ <30% і стійкими шлуночковими тахікардіями або фібриляцією шлуночків в анамнезі.***

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Результати досліджень переконливо свідчать про те, що імплантація штучного кардіовертера-дефібрилятора повинна розглядатися як метод вибору лікування пацієнтів, що перенесли ІМ і мають низьку ФВ (табл. 8.13).

Дослідження економічної ефективності, проведене рядом незалежних джерел, підтвердило обґрунтованість більш широкого використання штучного кардіовертера-дефібрилятора як першочергової терапії у поєднанні з оптимальним лікуванням антиаритмічними препаратами або без такої.

Рання імплантація штучного кардіовертера-дефібрилятора після ІМ при наявності ехоКГ підтвердження ФВ ЛШ <30% є як економічно ефективною, так і клінічно обґрунтованою, оскільки знижує ризик смерті внаслідок аритмії на 31%.

Удосконалена терапія за допомогою імплантації кардіовертера-дефібрилятора у поєднанні з серцевою ресинхронізаційною терапією поліпшує як функціональний стан пацієнтів з класичними ознаками СН (ФК NYHA II–IV, ФВ ЛШ <30%, ширина зубця *QRS* ⩾120 мс, блокада лівої ніжки пучка Гіса), так і зниження смертності на 43% порівняно зі звичайною медикаментозною терапією. У цьому випадку ми переконливо рекомендуємо використання штучного кардіовертера-дефібрилятора + ресинхронізаційної терапії для пацієнтів, що мають ФВ ЛШ <30%, блокаду лівої ніжки пучка Гіса, широкий *QRS* ⩾120 мс, ФК III або IV за NYHA, включаючи і будь-яке з пока-

Таблиця 8.13

Рекомендації щодо терапії із застосуванням штучного кардіовертера-дефібрилятора

Ефективність	Клінічні групи пацієнтів
Високоефективно	1. Зупинка серця внаслідок фібриляції шлуночків або шлуночкової тахікардії, причина якої неминуща або необоротна 2. Спонтанна стійка шлуночкова тахікардія у поєднанні зі структурною патологією серця 3. Синкопе з невизначеною причиною, проте що клінічно відповідає гемодинамічно значимій стійкій шлуночковій тахікардії або фібриляції шлуночків, що викликана при ЕФД, якщо медикаментозна терапія неефективна, погано переноситься або краще обійтись без неї 4. Нестійка шлуночкова тахікардія у поєднанні з ІХС, ІМ, що передує, дисфункцією ЛШ і фібриляцією шлуночків або стійкою шлуночковою тахікардією, що зумовлена ЕФД, при неможливості пригнічення її антиаритмічним препаратом I класу 5. Спонтанна стійка шлуночкова тахікардія у пацієнтів, що не мають структурної патології серця, яку не вдається усунути іншими методами лікування
Ефективно	Пацієнти з ФВ ЛШ <30%, як мінімум через 1 міс після ІМ і 3 міс після операції реваскуляризації коронарних артерій
Малоефективно	1. Зупинка серця, яка вважається результатом фібриляції шлуночків, коли ЕФД протипоказане у зв'язку з супутньою патологією 2. Виражена симптоматика (наприклад синкопе), пов'язана зі стійкою шлуночковою тахіаритмією, на період очікування трансплантації серця 3. Сімейні або спадкові стани з високим ризиком загрозливих для життя шлуночкових тахіаритмій, таких як синдром подовженого *Q–T* або ГКМП 4. Нестійка шлуночкова тахікардія у поєданні з ІХС, ІМ, що передує, дисфункцією ЛШ та шлуночковою тахікардією, що викликана при ЕФД, або фібриляцією шлуночків 5. Синкопе нез'ясованої етіології, що повторюються, при наявності дисфункції шлуночків і шлуночкових аритміях, що викликані при ЕФД, після виключення всіх інших вірогідних причин синкопе 6. Синкопе нез'ясованої етіології або сімейний анамнез непоясненої раптової серцевої смерті у поєднанні з типовою або атиповою блокадою правої ніжки і підйомом сегмента *ST* (синдром Бругада) 7. Синкопе у пацієнтів з поширеною структурною патологією серця, у яких інвазивні та неінвазивні дослідження не дали результату з виявлення причини
Неефективно	1. Синкопе нез'ясованої етіології у пацієнтів без індукованих шлуночкових тахіаритмій та без структурної патології серця 2. Фібриляція шлуночків або шлуночкова тахікардія, що є результатом аритмій, що піддаються хірургічній або катетерній абляції, наприклад передсердні аритмії, пов'язані з WPW-синдромом, шлуночкова тахікардія з виносного тракту, ідіопатична лівошлуночкова тахікардія або фасцикулярна шлуночкова тахікардія 3. Шлуночкові тахіаритмії внаслідок минущих або оборотних розладів (наприклад гострий ІМ, порушення електролітного баланса, побічні ефекти медикаментів, травма), коли корекція розладу можлива і ймовірно значно знизить ризик повторного виникнення аритмії 4. Виражені психічні захворювання, які можуть бути поглиблені імплантацією прибору або перешкоджати систематичному спостереженню 5. Термінальні захворювання з прогнозом очікуваного життя <6 міс 6. Пацієнти з ІХС з дисфункцією ЛШ і розширенням комплекса *QRS* при відсутності спонтанних або індукованих стійких або нестійких шлуночкових тахікардій, при яких доцільно провести операцію коронарного шунтування 7. Пацієнти з СН IV ФК за NYHA, резистентною до медикаментозної терапії, коли останні не можуть бути кандидатами на пересадку серця

зань до імплантації штучного кардіовертера-дефібрилятора.

Результати економічного аналізу, проведеного в економічно розвинених країнах, підтверджують обґрунтованість профілактичного використання штучного кардіовертера-дефібрилятора у поєднанні з ресинхронізаційною терапією, оскільки якість життя пацієнтів покращується, а ризик передчасної смерті внаслідок аритмії істотно знижується. На жаль, у нашій країні на сучасному етапі розвитку через досить високу вартість імплан-

Таблиця 8.14

Збірна таблиця рекомендацій щодо імплантації штучного кардіовертера-дефібрилятора для попередження раптової серцевої смерті при різних захворюваннях

Захворювання	Категорія	Ефективність
Після ІМ	Вторинна профілактика: реанімація при шлуночковій тахікардії/фібриляції шлуночків, спонтанна, стабільна гемодинамічно значима шлуночкова тахікардія	Високоефективно
Після ІМ	Первинна профілактика: ФВ<40%, нестабільна шлуночкова тахікардія, стабільна шлуночкова аритмія при програмованій електростимуляції	Високоефективно
Синдром Бругада	Вторинна профілактика	Високоефективно
Синдром Бругада	Синкопальні епізоди/шлуночкова тахікардія	Високоефективно
ГКМП	Вторинна профілактика	Високоефективно
Синдром подовженого *Q–T*	Вторинна профілактика (у поєднанні з блокаторами β-адренорецепторів)	Високоефективно
Аортальний стеноз	Вторинна профілактика	Високоефективно
Пролапс мітрального клапана	Вторинна профілактика	Високоефективно
Застійна СН	Вторинна профілактика	Високоефективно
Катехоламінергічна поліморфна шлуночкова тахікардія	Вторинна профілактика (у поєднанні з блокаторами β-адренорецепторів)	Високоефективно
ГКМП	Первинна профілактика	Ефективно
Застійна кардіоміопатія	Первинна профілактика	Ефективно
Після ІМ з ФВ <30%	Первинна профілактика шлуночкової тахікардії	Ефективно
Аритмогенна дисплазія ПШ	Первинна профілактика шлуночкової тахікардії	Ефективно
Синдром подовженого *Q–T*	Первинна профілактика: рецидивуючі симптоми на фоні терапії блокаторами β-адренорецепторів	Малоефективно
Гемодинамічно незначні шлуночкові тахікардії	Первинна профілактика	Малоефективно
Синдром Бругада	Безсимптомний з індукованими шлуночковою тахікардією/фібриляцією шлуночків	Малоефективно
Після ІМ	Спонтанні, стійкі, що добре переносяться, мономорфні шлуночкові тахікардії	Малоефективно
Катехоламінергічна поліморфна шлуночкова тахікардія	Первинна профілактика (у поєднанні з блокаторами β-адренорецепторів)	Не показано
Після ІМ	Первинна профілактика — ФВ <36%, пізні потенціали, свідчення до АКШ	Не показано
Аритмогенна дисплазія ПШ	Безсимптомна	Не показано
Синдром Бругада	Безсимптомний з неіндукованими шлуночковою тахікардією/фібриляцією шлуночків	Не показано

тація штучного кардіовертера-дефібрилятора може розглядатися як рекомендація пацієнтові, а не обов'язковий стандарт терапії (табл. 8.14).

ОСТАННІ ДОСЯГНЕННЯ В ІМПЛАНТАЦІЇ ШТУЧНОГО КАРДІОВЕРТЕРА-ДЕФІБРИЛЯТОРА

Виробники продовжують виділяти значні ресурси на розробку нових удосконалених штучних кардіовертерів-дефібриляторів, які будуть більш ефективними, дешевими та економічно вигідними. За останні роки досвід імплантації штучного кардіовертера-дефібрилятора з'явився і в Україні.

Зменшення розмірів пристрою стало можливим завдяки меншому споживанню енергії, необхідної для дефібриляційного розряду при фібриляції шлуночків. Розміри більшості вироблених сьогодні штучних кардіовертерів-дефібриляторів

не перевищують 40 см^3, багато які мають розміри 30–35 см^3, що поліпшує комфорт пацієнта. Нові пристрої працюють не менше 6 років, перш ніж виникає необхідність у їх заміні, що ще більше підвищує їх економічну ефективність. За останні 3 роки в штучних кардіовертерах-дефібриляторах удосконалена здатність розпізнавати аритмію та диференціювати передсердну і шлуночкову тахіаритмії. Покращання дискримінаційних здатностей призвело до зменшення кількості немотивованих розрядів при надшлуночковій тахікардії.

ВИКОРИСТАННЯ АНТИТАХІКАРДИТИЧНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ У ШТУЧНИХ КАРДІОВЕРТЕРАХ-ДЕФІБРИЛЯТОРАХ

Антитахікардитична стимуляція — це безбольове лікування, що може проводитися для зняття пароксизму частої шлуночкової тахікардії. Раніше лікарі неохоче використовували антитахікардитичну стимуляцію для зняття пароксизму частої шлуночкової тахікардії, з огляду на ту обставину, що часта шлуночкова тахікардія може швидко переходити у фібриляцію шлуночків. У результаті доводилося частіше застосовувати дефібриляційну терапію (розряд) для зняття пароксизму частої шлуночкової тахікардії. Результати нещодавно проведених досліджень переконливо свідчать на користь більш широкого застосування антитахікардитичної стимуляції, включаючи часті шлуночкові тахікардії, завдяки чому зменшується кількість розрядів, які отримує пацієнт.

ЛІКУВАННЯ СУПУТНІХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Сучасні штучні кардіовертери-дефібрилятори здатні краще, ніж раніше, розпізнавати та знімати як бради-, так і тахіаритмії. Удосконалена технологія, поруч з полегшеним і більш надійним способом імплантації електродів, дозволила ефективно боротися із загрозливими для життя аритміями за допомогою штучного кардіовертера-дефібрилятора. Двома ключовими нозологіями, для яких були проведені дослідження з використання штучного кардіовертера-дефібрилятора, є фібриляція/тріпотіння передсердь і СН.

Різні властивості штучного кардіовертера-дефібрилятора, такі як антитахікардитична стимуляція, вихідний розряд, що варіює, або останнім часом подвійний незалежний вихід для шлуночкової стимуляції дозволяють проводити більш диференційоване лікування, ніж просто зняття шлуночкової тахікардії або фібриляції шлуночків.

Фібриляція передсердь

Сучасні штучні кардіовертери-дефібрилятори мають широкі можливості для диференціювання та лікування передсердних тахіаритмій. У декількох дослідженнях була описана висока частота передсердних тахіаритмій у пацієнтів зі штучним кардіовертером-дефібрилятором. Двокамерні штучні кардіовертери-дефібрилятори здатні проводити як електротерапію шлуночкових, так і передсердних тахіаритмій. Лікар може запрограмувати пристрій на виявлення та купірування шлуночкових аритмій, використовувати антитахікардитичну стимуляцію для електротерапії передсердних тахіаритмій і селективного купірування передсердної тахіаритмії, стійкої до антитахікардитичної стимуляції. Двокамерний штучний кардіовертер-дефібрилятор може ефективно купірувати близько 60% епізодів передсердних тахіаритмій у режимі антитахікардитичної стимуляції. У пацієнтів, яким потрібна дефібриляція, штучний кардіовертер-дефібрилятор ефективно усуває >30% епізодів фібриляції передсердь.

Серцева недостатність

Пристрої останніх поколінь дозволяють об'єднати терапію штучним кардіовертером-дефібрилятором з серцевою ресинхронізаційною, дозволяючи захистити пацієнта з ризиком загрозливих для життя аритмій, а також поліпшити якість життя та клінічні результати при СН. Загальною метою таких комбінованих пристроїв є сповільнення прогресування СН, скорочення часу перебування в стаціонарі та профілактика раптової серцевої смерті.

ЛІТЕРАТУРА

1. Casillas J.M., Gremeaux V., Labrunee M. et al. (2008) Low-frequency electromyostimulation and chronic heart failure. Ann. Readapt Med. Phys.
2. Cha Y.M., Oh J., Miyazaki C. et al. (2008) Cardiac Resynchronization Therapy Upregulates Cardiac Autonomic Control. J. Cardiovasc. Electrophysiol.
3. D'Avenio G., Canese R., Podo F. et al. (2007) A novel method for measuring the torque on implantable cardiovascular devices in MR static fields. J. Magn. Reson. Imaging, 26(5): 1368–1374.
4. Epstein A.E., Dimarco J.P., Ellenbogen K.A. et al. (2008) American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice; American Association for Thoracic Surgery; Society of Thoracic Surgeons. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: executive summary. Heart Rhythm., 5(6): 934–955.
5. Fawzy M.E., Shoukri M., Osman A. et al. (2008) Impact of atrial fibrillation on immediate and long-term results of mitral balloon valvuloplasty in 531 consecutive patients. J. Heart Valve Dis., 17(2):141–148.
6. Ferreira A.M., Adrag Jo P., Cavaco D.M. et al. (2008) Benefit of cardiac resynchronization therapy in atrial fibrillation patients vs. patients in sinus rhythm: the role of atrioventricular junction ablation. Europace.
7. Hu K., Scheer F.A., Buijs R.M. et al. (2008) The Circadian Pacemaker Generates Similar Circadian Rhythms in the Fractal Structure of Heart Rate in Humans and Rats. Cardiovasc. Res.
8. Kleine P., Grenefeld G., Dogan S. et al. (2002) Robotically enhanced placement of left ventricular epicardial lectrodes during implantation of a biventricular

implantable cardioverter defibrillator system. Pacing Clin. Electrophysiol., 25(6): 989–991.
9. Kong W., Huang J., Rollins D.L. et al. (2007) A semi-implantable multichannel telemetry system for continuous electrical, mechanical and hemodynamical recordings in animal cardiac research. Physiol. Meas., 28(3): 249–257.
10. Krahn A.D., Champagne J., Healey J.S. et al. (2008) Canadian Heart Rhythm Society Device Advisory Committee. Outcome of the Fidelis implantable cardioverter-defibrillator lead advisory: a report from the Canadian Heart Rhythm Society Device Advisory Committee. Heart Rhythm., 5(5): 639–642.
11. Lau E.W. (2008) An ergonomic guide catheter slitting technique designed to avoid lead dislodgement. J. Interv. Card. Electrophysiol.
12. Linde C. (2008) Future directions in cardiac resynchronization therapy. Curr Heart Fail. Rep., 5(1): 51–55.
13. Morrison L.J., Nichol G., Rea T.D. et al. (2008) ROC Investigators. Rationale, development and implementation of the Resuscitation Outcomes Consortium Epistry-Cardiac Arrest. Resuscitation.
14. Mueller P.S., Jenkins S.M., Bramstedt K.A. et al. (2008) Deactivating implanted cardiac devices in terminally ill patients: practices and attitudes. Pacing Clin. Electrophysiol., 31(5): 560–568.
15. Mjller S., Hexamer M., Werner J. (2006) A fiber optic sensor system for control of rate-adaptive cardiac pacemakers and implantable defibrillators. Biomed. Tech. (Berl.), 51(5–6): 331–336.
16. Narasimhan S. (2008) Electroconvulsive therapy and electrocardiograph changes. N. Z. Med. J., 121(1273): 89–92.
17. Pasquali S.K., Marino B.S., Kaltman J.R. et al. (2008) Rhythm and conduction disturbances at midterm follow-up after the ross procedure in infants, children, and young adults. Ann. Thorac. Surg., 85(6): 2072–2078.
18. Patel A.M., Heist E.K., Chevalier J. et al. (2008) Effect of presenting rhythm on image integration to direct catheter ablation of atrial fibrillation. J. Interv. Card. Electrophysiol.
19. Pellegrini C.N., Yeh R.W., Olgin J. et al. (2008) Episodic ventricular pacing with intact atrioventricular nodal function in a DDDR device: what is the rhythm and how can it be prevented? Heart Rhythm., 5(6): 897–898.
20. Philbin D.M., Marieb M.A., Aithal K.H. et al. (1998) Inappropriate shocks delivered by an ICD as a result of sensed potentials from a transcutaneous electronic nerve stimulation unit. Pacing Clin. Electrophysiol., 21(10): 2010–2011.
21. Potenza D., Vigna C., Massaro R. et al. Double rhythm in double heart. J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown), 9(6): 625–627.
22. Saul J.P., Epstein A.E., Silka M.J. et al. (2008) American College of Cardiology; American Heart Association; Heart Rhythm Society; Pediatric and Congenital Electrophysiology Society. Heart Rhythm Society/Pediatric and Congenital Electrophysiology Society Clinical Competency Statement: training pathways for implantation of cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy devices in pediatric and congenital heart patients. Heart Rhythm., 5(6): 926–933.
23. Schurr M.O., Schostek S., Ho C.N. et al. (2007) Microtechnologies in medicine: an overview. Minim. Invasive Ther. Allied Technol., 16(2): 76–86.
24. Shalaby A., Sharma M.S., Zenati M.A. (2006) Robotic implantation of a multichamber cardiac resynchronization therapy defibrillator. Pacing Clin. Electrophysiol., 29(8): 906–909.
25. Skladany M., Vilkomerson D., Lyons D. et al. (1998) New, angle-independent, low cost Doppler system to measure blood flow. Am. J. Surg., 176(2): 179–182.
26. Sojak V., Mazic U., Cesen M. et al. (2008) Cardiac resynchronization therapy for the failing Fontan patient. Ann. Thorac. Surg., 85(6): 2136–2138.
27. Tang A.S., Ross H., Simpson C.S. et al. (2005) Canadian Heart Rhythm Society; Canadian Cardiovascular Society. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society position paper on implantable cardioverter defibrillator use in Canada. Can. J. Cardiol., Suppl. A: 11A–18A.
28. Uemura H. (2008) Invited commentary. Ann. Thorac. Surg., 85(6): 2078.
29. Wilkoff B.L., Auricchio A., Brugada J. et al. (2008) Heart Rhythm Society; European Heart Rhythm Association; American College of Cardiology; American Heart Association; European ociety of Cardiology; Heart Failure Association of ESC; Heart Failure Society of America. HRS/EHRA expert consensus on the monitoring of cardiovascular implantable electronic devices (CIEDs): description of techniques, indications, personnel, frequency and ethical considerations. Heart Rhythm., 5(6): 907–925.
30. Wilkoff B.L., Auricchio A., Brugada J. et al. (2008) Heart Rhythm Society (HRS); European Heart Rhythm Association (EHRA); American College of Cardiology (ACC); American Heart Association (AHA); European Society of Cardiology (ESC); Heart Failure Association of ESC (HFA); Heart Failure Society of America (HFSA). HRS/EHRA Expert Consensus on the Monitoring of Cardiovascular Implantable Electronic Devices (CIEDs): description of techniques, indications, personnel, frequency and ethical considerations: developed in partnership with the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the European Society of Cardiology (ESC), the Heart Failure Association of ESC (HFA), and the Heart Failure Society of America (HFSA). Endorsed by the Heart Rhythm Society, the European Heart Rhythm Association (a registered branch of the ESC), the American College of Cardiology, the American Heart Association. Europace, 10(6): 707–725.
31. Witte K.K., Sasson Z., Persaud J.A. et al. (2008) Biventricular pacing: impact on exercise-induced increases in mitral insufficiency in patients with chronic heart failure. Can. J. Cardiol., 24(5): 379–384.
32. Xu W., Tse H.F., Chan F.H. et al. (2002) New Bayesian discriminator for detection of atrial tachyarrhythmias. Circulation, 105(12): 1472–1479.

ДОДАТОК ■ АНТИАРИТМІЧНІ ПРЕПАРАТИ ТА НОРМАЛЬНІ ЗНАЧЕННЯ ІНТЕРВАЛУ *Q–T*

Додаток 1

Класифікація антиаритмічних препаратів (за V. Williams, 1970)

Клас препаратів	Електрофізіологічні механізми	Препарат
I клас	Блокатори натрієвих каналів	
Група IA	Помірно виражене пригнічення деполяризації; збільшення тривалості реполяризації	Хінідин Прокаїнамід Дизопірамід
Група IB	Незначне пригнічення деполяризації; зменшення тривалості реполяризації	Лідокаїн Мексилетин Фенітоїн
Група IC	Виражене пригнічення деполяризації; відсутність впливу на реполяризацію	Флекаїнід Пропафенон Етацизин
II клас	Блокатори β-адренергічних рецепторів	Усі блокатори β-адренорецепторів
III клас	Блокатори калієвих каналів — виражене подовження фази реполяризації	Аміодарон Соталол Дофетилід
IV клас	Антагоністи кальцію — пригнічення фази 0 ПД і спонтанної діастолічної деполяризації в тканинах з повільною відповіддю	Верапаміл Дилтіазем Бепридил

Додаток 2

Ефекти антиаритмічних препаратів («Сицилійський гамбіт», 1991)

Препарат	Канали						Рецептори				Насоси	Клінічні ефекти			ЕКГ-ефекти		
	Na			Ca	K	If	α	β	M2	A1	Na-K / АТФаза	Функція ЛШ	Частота синусового ритму	Екстракардіальні	*PR*	*QRS*	*QT*
	Швидкі	Середні	Повільні														
Лідокаїн	○											→	→	§			↓
Прокаїнамід		¤			§							↓	→	●	↑	↑	↑
Дизопірамід		¤			§				○			↓	→	§	↑↓	↑	↑
Хінідин		¤			§		○		○			→	↑	§	↑↓	↑	↑
Пропафенон		¤						§				↓	↓	○	↑	↑	
Флекаїнід			¤		○							↓	→	○	↑	↑	
Верапаміл	○			●			§					↓	↓	○	↑		
Дилтіазем				§								↓	↓	○	↑		
Соталол					●			●				↓	↓	○	↑		↑
Аміодарон	○			○	●		§	§				→	↓	●	↑		↑
Пропранолол	○							●				↓	↓	○	↑		
Атропін									●			→	↑	§	↓		
Дигоксин									■		●	↑	↓	●	↑		↓

Відносна здатність до блокування: ○ — низька, § — середня, ● — висока, ■ — агоніст, ¤ – блокатор в активованому стані.

Додаток 3

Модифікована класифікація антиаритмічних препаратів (характеристика вираженості антиаритмічних ефектів визначених препаратів) (за V. Williams і «Сицилійський гамбіт»)

Препарат	I клас	II клас	III клас	IV клас
Хінідин	++		+	
Прокаїнамід	++		+	
Дизопірамід	++		+	
Флекаїнід	+++			
Етацизин	+++			
Пропафенон	+++	+		
Пропранолол		++		
Соталол		++	+++	
Аміодарон	+	+	+++	+
Верапаміл				+++
Дилтіазем				++

+ — відносно слабка, ++ — виражена, +++ — потужна дія.

Додаток 4

Довірчі інтервали для нормального інтервалу Q–T* залежно від ЧСС у дорослих в положенні лежачи на спині

ЧСС, уд./хв	Інтервал *Q–T*, мс**			
	18–29 років	30–39 років	40–49 років	50–60 років
45–55	0,39–0,45	0,39–0,45	0,39–0,46	0,39–0,46
56–62	0,36–0,42	0,36–0,43	0,37–0,43	0,37–0,43
63–71	0,34–0,41	0,35–0,41	0,35–0,41	0,35–0,42
72–83	0,32–0,39	0,33–0,39	0,33–0,40	0,33–0,40
84–115	0,30–0,37	0,30–0,37	0,31–0,37	0,31–0,37

*Підраховано за рівнянням регресії для визначення інтервалу $Q–T \pm 2Sy,x$:
$Q–T=0,2423+0,140RR+0,000A$; $Sy,x=0,0164s$, де RR — тривалість кардіоциклу (с), А – вік (років);
**за даними того стандартного відведення, в якому *Q–T* найдовший (зазвичай це відведення II).

Додаток 5

Відносні нормальні величини інтервалу Q–T у II стандартному відведенні у дітей та дорослих

Тривалість циклу, RR, с	ЧСС, уд./хв	Чоловіки та діти		Жінки	
		Середнє	Верхня границя норми	Середнє	Верхня границя норми
1	2	3	4	5	6
1,5	40	0,449	0,491	0,461	0,503
1,4	43	0,438	0,479	0,450	0,491
1,3	46	0,426	0,466	0,438	0,478
1,25	48	0,420	0,460	0,432	0,471
1,2	50	0,414	0,453	0,425	0,464
1,15	52	0,407	0,455	0,418	0,456
1,1	55	0,400	0,438	0,411	0,449
1,05	57	0,393	0,430	0,404	0,441
1,00	60	0,386	0,422	0,396	0,432
0,95	63	0,378	0,413	0,388	0,423
0,90	67	0,370	0,404	0,380	0,414
0,85	71	0,361	0,395	0,371	0,405
0,80	75	0,352	0,384	0,362	0,394
0,75	80	0,342	0,374	0,352	0,384
0,70	86	0,332	0,363	0,341	0,372
0,65	92	0,321	0,351	0,330	0,360
0,60	100	0,310	0,338	0,318	0,347
0,55	109	0,297	0,325	0,305	0,333
0,50	120	0,283	0,310	0,291	0,317
0,45	133	0,268	0,294	0,276	0,301
0,40	150	0,252	0,275	0,258	0,282
0,35	172	0,234	0,255	0,240	0,262

Цифри у стовпчиках 3; 4; 5 і 6 отримані на основі дослідження приблизно 1000 осіб. Рівняння регресії для оцінки середнього інтервалу *Q–T*: $Q–T=k1 \cdot \log[10(RR+k2)]$, де RR — довжина кардіоциклу (с); k1 – для дітей та чоловіків молодого віку становить 0,375; для жінок віком 15–32 роки — 0,385; для жінок старше 45 років — 0,390; k2=0,07. Верхня границя норми для дітей і чоловіків визначена як M+9,4%, а для жінок — M+9,2%, де M — середнє арифметичне.

Додаток 6

Нормальні значення Q–T залежно від ЧСС на стандартній ЕКГ

RR, с	ЧСС, уд./хв	*Q–T*, мс	RR, с	ЧСС, уд./хв	*Q–T*, мс	RR, с	ЧСС, уд./хв	*Q–T*, мс
0,30	200	0,23	0,71	84	0,32	1,12	54	0,40
0,31	193	0,23	0,72	83	0,32	1,13	53	0,40
0,32	187	0,23	0,73	82	0,32	1,14	53	0,41
0,33	182	0,23	0,74	81	0,33	1,15	52	0,41
0,34	176	0,24	0,75	80	0,33	1,16	52	0,41
0,35	171	0,24	0,76	79	0,33	1,17	51	0,41
0,36	166	0,24	0,77	78	0,33	1,18	51	0,41
0,37	162	0,24	0,78	77	0,34	1,19	50	0,41
0,38	158	0,24	0,79	76	0,34	1,20	50	0,41
0,39	154	0,24	0,80	75	0,34	1,21	49	0,42
0,40	150	0,25	0,81	74	0,34	1,22	49	0,42
0,41	146	0,25	0,82	73	0,34	1,23	48	0,24
0,42	143	025	0,83	72	0,35	1,24	48	0,42
0,43	140	0,25	0,84	71	0,35	1,25	48	0,42
0,44	136	0,25	0,85	71	0,35	1,26	47	0,42
0,45	135	0,25	0,86	70	0,35	1,27	47	0,43
0,46	130	0,26	0,87	69	0,35	1,28	46	0,43
0,47	128	0,26	0,88	68	0,36	1,29	46	0,43
0,48	125	0,26	0,89	67	0,36	1,30	46	0,43
049	122	0,27	0,90	67	0,36	1,31	46	0,43
0,50	120	0,27	0,91	66	0,36	1,32	45	0,44
0,51	118	0,27	0,92	65	0,36	1,33	45	0,44
0,52	115	0,27	0,93	65	0,37	1,34	45	0,44
0,53	113	0,28	0,94	64	0,37	1,35	44	0,44
0,54	111	0,28	0,95	63	0,37	1,36	44	0,44
0,55	109	0,28	0,96	62	0,37	1,37	44	0,45
0,56	107	0,28	0,97	62	0,37	1,38	43	0,45
0,57	105	0,29	0,98	61	0,37	1,39	43	0,45
0,58	103	0,29	0,99	61	0,37	1,40	43	0,45
0,59	102	0,29	1,00	60	0,38			
0,60	100	0,29	1,01	59	0,38	1,42	42	0,45
0,61	98	0,30	1,02	59	0,39	1,43	42	0,45
0,62	97	0,30	1,03	58	0,39	1,44	42	0,45
0,63	95	0,30	1,04	58	0,39			
0,64	94	0,30	1,05	57	0,39	1,50	41	0,46
0,65	92	0,31	1,06	57	0,39			
0,66	91	0,31	1,07	56	0,39	1,56	39	0,47
0,67	89	0,31	1,08	55	0,39			
0,68	88	0,31	1,09	55	0,40	1,62	37	0,48
0,69	87	0,32	1,10	55	0,40			
0,70	86	0,32	1,11	54	0,40	1,66	36	0,49

Додаток 7

Фармакологічні особливості деяких блокаторів β-адренорецепторів (за Braunwald, 2002)

Препарат	Пропранолол	Метопролол	Атенолол	Бізопролол	Бетаксолол	Небіволол	Карведилол
Добова доза, мг/добу	40–480	50–200	25–100	2,5–20	5–20	2,5–10	12,5–50
Біодоступність, % дози	30	50	40	90	90	90	25–35
Зв'язування з білками, %	93	12	<5	30	50-60	98	98
Період напіввиведення, год	3,5–6	14–25	6–9	7–15	12–22	12–24	7–11
Домінуючий шлях виведення	Печінка	Печінка	Нирки	Нирки – 50%, Печінка – 50%	Нирки	Печінка	Печінка
Адренорецепторна селективність	β_1, β_2	+ β_1	+ β_1	++ β_1	+ β_1	+ β_1	+ β_1, β_2, β_1
Ліпофільність	+++	++	0	+	0	0	+

+, ++, +++ — ступінь вираженості дії.

Додаток 8

Лікарські взаємодії, небезпечні аритмії

Лікарський засіб	Взаємодіючий лікарський засіб	Ефект
Підвищення концентрації аритмогенного лікарського засобу		
Дигоксин	Деякі антибіотики	Деякі антибіотики, пригнічуючи мікрофлору кишечнику, що бере участь у метаболізмі дигоксину, можуть підвищувати його біодоступність. Деякі антибіотики можуть також взаємодіяти з Р-глікопротеїном (який експресується в кишечнику та інших тканинах), що також може призводити до підвищення концентрації дигоксину
Дигоксин	Аміодарон Хінідин Верапаміл	Підвищення біодоступності дигоксину, зниження його біліарної та ниркової екскреції, зумовлене інгібуванням Р-глікопротеїну
	Циклоспорин Ітраконазол Еритроміцин	Глікозидна інтоксикація
Хінідин	Кетоконазол	Підвищення рівня лікарських засобів
Цизаприд	Ітраконазол	
Терфенадин, астемізол	Еритроміцин* Кларитроміцин Деякі блокатори кальцієвих каналів* Деякі інгібітори ВІЛ-протеази (особливо ритонавір)	
Блокатори β-адренорецепторів, пропафенон	Хінідин (навіть у дуже низьких дозах) Флуоксетин	Посилення блокади β-адренорецепторів
Флекаїнід	Деякі трициклічні антидепресанти	Збільшення побічних ефектів Послаблення анальгезії (внаслідок неможливості біотрансформації в активний метаболіт морфіну)
Дофетилід	Верапаміл Циметидин Триметоприм Кетоконазол Мегестрол	Підвищення концентрації дофетиліду в плазмі крові, що зумовлено інгібуванням його екскреції нирками

Зниження концентрації аритмогенного лікарського засобу		
Дигоксин	Антацидні засоби	Послаблення ефекту дигоксину у зв'язку зі зменшенням його всмоктування
	Рифампіцин	Підвищення активності Р-глікопротеїну
Хінідин, мексилетин	Рифампіцин, барбітурати	Посилення метаболізму лікарського засобу
Синергічна фармакологічна дія, що викликає аритмії		
Антиаритмічні засоби, що подовжують інтервал *Q–T*	Діуретики	Підвищений ризик розвитку torsade de pointes у зв'язку з гіпокаліємією, спричиненою застосуванням діуретиків
Блокатори β-адренорецепторів	Аміодарон, клонідин, дигоксин, дилтіазем, верапаміл	Брадикардія при застосуванні комбінації цих засобів
Дигоксин	Аміодарон, блокатори β-адренорецепторів, клонідин, дилтіазем, верапаміл	
Верапаміл	Аміодарон, блокатори β-адренорецепторів, клонідин, дигоксин, дилтіазем	
Дилтіазем	Аміодарон, блокатори β-адренорецепторів, клонідин, дигоксин, верапаміл	
Клонідин	Аміодарон, блокатори β-адренорецепторів, дигоксин, дилтіазем, верапаміл	
Аміодарон	Блокатори β-адренорецепторів, клонідин, дигоксин, дилтіазем, верапаміл	
Сильденафіл	Нітрати	Підвищена та стійка вазодилатація; ризик ішемії міокарда

*Ці засоби можуть також кумулюватися до токсичного рівня при поєднаному їх введенні з такими засобами, як кетоконазол.

Додаток 9

Синдроми лікарських аритмій та методи їх лікування

Лікарські засоби	Клінічний стан	Лікування*
Препарати наперстянки	Легкий ступінь кардіотоксичності (лише ізольовані аритмії)	
	Тяжкий ступінь токсичності: стійкі шлуночкові аритмії; AV-блокада високого ступеня; асистолія	Препарати антитіл до наперстянки Кардіостимуляція Діаліз у зв'язку з гіперкаліємією
Засоби, що викликають подовження інтервалу *Q–T*	Torsade de pointes: дуже рідкі епізоди, зберігається подовжений інтервал *Q–T*	Магнію сульфат внутрішньовенно Поповнення рівня калію (K^+) до 4,5–5,0 мг·екв/л Блокатори β-адренорецепторів
	Рецидиви torsade de pointes	Електрокардіостимуляція шлуночків Ізопреналін
Блокатори натрієвих каналів	Підвищена потреба в дефібриляції чи електрокардіостимуляції	Відмінити препарат; перевстановити електроди
	Тріпотіння передсердь при AV-проведенні у співвідношенні передсердної та шлуночкової деполяризації 1:1	Дилтіазем, верапаміл, блокатор β-адренорецепторів (внутрішньовенно)
	Шлуночкова тахікардія (пришвидшена утруднена кардіоверсія)	Блокатор β-адренорецепторів; натрій
	Синдром Бругада	Відмінити препарат; терапія з метою усунення аритмії

*Завжди включає розпізнавання стану, безперервний моніторинг серцевого ритму, відміна лікарського засобу, що викликав цей стан, відновлення нормального рівня електролітів (в тому числі калію в сироватці крові в концентрації >4 мг·екв/л) і оксигенація. Наведений в таблиці порядок не означає будь-якої переваги у застосуванні лікарських засобів.

СЕКЦІЯ 14

СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

**О.М. Пархоменко, С.М. Кожухов, О.І. Іркін,
Л.Г. Воронков**

Глава 1. ГОСТРА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ.....1202

Глава 2. ХРОНІЧНА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ..... 1232

ГЛАВА 1 ■ ГОСТРА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

О.М. Пархоменко, С.М. Кожухов, О.І. Іркін

ВИЗНАЧЕННЯ....1202
ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ЕТІОЛОГІЯ І ПРОГНОЗ СИНДРОМУ ГСН....1203
КЛІНІЧНІ КЛАСИФІКАЦІЇ ГСН....1204
КЛІНІЧНИЙ СИНДРОМ ГСН....1206
ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ГСН....1206
ДІАГНОСТИКА ГСН....1206
Фізикальне обстеження
ЕКГ
Рентгенографія органів грудної клітки та інші візуалізуючі методики
Лабораторні дослідження
Ехокардіографія
Інші методи дослідження
ЛІКУВАННЯ ГСН....1212
Мета лікування ГСН
Оксигенотерапія і допоміжне дихання
Оксигенотерапія
Медикаментозна терапія
Морфін і його аналоги
Діуретики
Вазодилататори в лікуванні ГСН
Інотропні засоби
Допамін
Добутамін
Інгібітори ФДЕ (амринон, мільринон, еноксимон, веснаринон)
Левосимендан
Серцеві глікозиди
Інгібітори АПФ при ГСН
Блокатори β-адренорецепторів
Терапія антикоагулянтами
Вазопресорна терапія у разі кардіогенного шоку
Епінефрин
Норепінефрин
Загальні питання лікування ГСН
Інфекції
Цукровий діабет
Катаболізм
Ниркова недостатність
ІХС
Патологія клапанного апарату серця
Лікування ГСН при тромбозі штучного клапана серця (ТШКС)
Розшаровуюча аневризма аорти
ГСН і АГ
Ниркова недостатність
Захворювання легень і бронхообструкція
Порушення ритму серця і ГСН
Лікування загрозливих для життя аритмій
ГСН під час оперативного втручання
Внутрішньоаортальна балонна контрпульсація
Апарат допоміжного кровообігу
Трансплантація серця
ВИСНОВОК....1231
ЛІТЕРАТУРА....1231

ВИЗНАЧЕННЯ

ГСН — це клінічний синдром, що характеризується швидким виникненням симптомів і скарг, характерних для порушення роботи серця зі зниженням серцевого викиду, легеневим і/або системним застоєм. ГСН часто розвивається без зв'язку з наявністю кардіологічної патології в минулому. Порушення функції серця може мати характер систолічної або діастолічної дисфункції, порушень серцевого ритму, порушень перед- і постнавантаження. Ці порушення часто носять загрозливий для життя характер і вимагають проведення екстрених заходів. ГСН може розвиватися як гостре захворювання *de novo* (тобто у пацієнта без наявної раніше дисфункції серця) або як гостра декомпенсація ХСН. При швидкому розвитку ГСН, порівняно з поступовим розвитком симптоматики при декомпенсації ХСН, часто відсутні ознаки затримки рідини в організмі. Таким чином, ГСН потрібно розглядати не як хворобу, а скоріше як синдром, причиною якого є різні механізми.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ЕТІОЛОГІЯ І ПРОГНОЗ СИНДРОМУ ГСН

Ріст питомої ваги осіб похилого віку в популяції, підвищення виживаності після перенесеного гострого ІМ призвело до значного збільшення кількості пацієнтів з ХСН і значної кількості госпіталізацій у зв'язку з декомпенсацією СН. ІХС є етіологічною причиною ГСН в 60–70% випадків, особливо у пацієнтів похилого віку. У осіб молодшого віку ГСН розвивається внаслідок ДКМП, аритмій, вроджених і набутих вад серця, міокардитів.

Щороку в США при виписці зі стаціонару діагноз ГСН є основним приблизно в 1 млн випадків, супутнім — ще в 2 млн. Частота ранніх повторних госпіталізацій з приводу СН досить висока і становить близько 20% протягом 30 днів після виписки і 50% протягом 6 міс. Середня тривалість перебування в стаціонарі становить 10 днів. Також слід зазначити, що протягом останніх двох десятиліть 30-денна смертність при ГСН залишається незмінною і становить >10%.

З огляду на це госпіталізацію з приводу ГСН потрібно розглядати як серйозний невідкладний стан, оскільки госпітальна смертність становить 8%, а протягом 6 міс — 25–30%. Смертність особливо висока при гострому ІМ, у результаті якого розвивається СН. Так, 12-місячна смертність становить 30%. При розвитку набряку легень внутрішньогоспітальна смертність — 12%, річна смертність — 40%. Ці дані підтверджуються великими реєстрами, такими як Acute Decompensated Heart Failure National Registry (Національний реєстр гострої декомпенсованої серцевої недостатності, ADHERE) (2005), Euro Heart Survey Programme (Європейська програма кардіологічного обстеження) (2006) та ін.

Витрати на лікування пацієнтів з СН становлять 1–2% від загальних витрат на охорону здоров'я, приблизно 75% витрат пов'язані з лікуванням у стаціонарі. Тяжка СН і гостра декомпенсація є найбільш витратними невідкладними станами в кардіології.

Краще розуміння патофізіологічних процесів, які призводять до ГСН, і чітке визначення наслідків захворювання повинні стати ключем до вивчення нових методів лікування та покращання прогнозу у таких хворих. Причини і ускладнення ГСН наведені нижче в табл. 1.1.

Історично ГСН розглядалася тільки як наслідок ХСН у пацієнтів з тяжкими формами систолічної дисфункції ЛШ. Проте нещодавно проведені дослідження показали (табл. 1.2), що характеристика пацієнтів із ГСН значно відрізняється від такої пацієнтів з ХСН. Протягом останніх 2 років було опубліковано кілька великих досліджень, у яких вивчені фундаментальні характеристики хворих, госпіталізованих із ГСН. Ці дослідження показують, що середній вік пацієнтів становить 71–76 років, половина пацієнтів — жінки і половина має збережену ФВ ЛШ (>40%). Ці характеристики значно відрізняються від пацієнтів з ХСН, де пацієнти більш молодого віку, переважно чоловіки, які мають ФВ <40%.

Таблиця 1.1

Причини і фонові стани розвитку ГСН

1. Декомпенсація наявної СН (наприклад при кардіоміопатії)
2. Гострий коронарний синдром • ІМ/нестабільна стенокардія з вираженою ішемією та ішемічною дисфункцією міокарда • механічні ускладнення гострого ІМ • інфаркт ПШ
3. Гіпертензивний криз
4. Гострі порушення ритму серця (шлуночкова тахікардія, фібриляція або тріпотіння передсердь, інші суправентрикулярні тахікардії, брадиаритмії різної етіології)
5. Клапанна регургітація (ендокардит, розрив сухожильних хорд; посилення регургітації, яка відзначалась раніше)
6. Тяжкий аортальний стеноз
7. Тяжкий гострий міокардит
8. Тампонада серця
9. Розрив аневризми аорти
10. Післяпологова кардіоміопатія
11. Фонові захворювання, які не належать до серцево-судинної системи: • зниження переносимості режиму фармакотерапії • перенавантаження об'ємом • інфекційні процеси, особливо пневмонія та септицемія • тяжкі порушення кровообігу головного мозку • післяопераційні стани • дисфункція нирок • БА • залежність від психотропних засобів • залежність від алкоголю • феохромоцитома
12. Синдром високого викиду • септицемія • тиреотоксичний криз • анемія • синдроми шунтування
13. Вплив лікарських засобів та інших хімічних речовин (отруєння блокаторами β-адренорецепторів, глікозидами і т.п.)

Таблиця 1.2

Клінічна характеристика пацієнтів із ГСН (AHF)

Показник	Canada AHF	EuroHeart AHF	ADHERE AHF (n>100 000)	CHARM CHF (7599)	OPTIMI-ZE-HF AHF (n=34 059)	IMPACT-HF CHF (n=567)	OPTIME-CHF ADHF (n=951)
Вік, років	76±11	71	72,5	71	73±15	71±12	66±14
Жінки, %	50	50	52	50	52	48	33,9
ФВ >40%	50	50	40	50	50	25	0
НН, %	—	17	14	17	19	23,5	>50
ЦД, %	34	27	44	27	42	45,1	44
АГ, %	—	—	72	—	71	64,7	68
ІХС, %	37	31	37	61	50	48,7	52
ФП, %	30	42	30	42	30	35,4	34

Примітки: CHARM — Candesartan in Heart Failure – Assessment of Mortality and Morbidity; CHF — ХСН; OPTIMIZE-HF — Organized Program To Initiate life-saving treatMent In HospitaliZEd patients with Heart Failure; IMPACT-HF —The Initiation Management Predischarge process for Assessment of Carvedilol Therapy for Heart Failure; OPTIME CHF — Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure); ADHF — гостра декомпенсована СН; НН — ниркова недостатність; ЦД — цукровий діабет; ФП – фібриляція передсердь.

КЛІНІЧНІ КЛАСИФІКАЦІЇ ГСН

У пацієнта з ГСН може визначатися один із нижченаведених станів (табл. 1.3):

I. **Гостра декомпенсована СН** (*de novo* або як декомпенсація ХСН) із характерними скаргами і симптомами ГСН, що є помірною і не відповідає критеріям кардіогенного шоку, набряку легень або гіпертонічного кризу.

II. **Гіпертензивна ГСН**: скарги та симптоми СН супроводжуються високим АТ з відносно збереженою функцією ЛШ. При цьому на рентгенографії органів грудної клітки немає ознак набряку легень.

III. **Набряк легень** (підтверджений при рентгенографії органів грудної клітки) супроводжується тяжким порушенням дихання, ортопное, хрипами в легенях, при цьому ступінь насичення крові киснем до лікування, як правило, <90%.

IV. **Кардіогенним шоком** називають недостатню перфузію життєво важливих органів і тканин, викликану зниженням насосної функції серця після корекції переднавантаження. Щодо параметрів гемодинаміки на сьогодні не існує чітких визначень такого стану, що відображає розбіжність у поширеності та клінічних наслідках при цьому стані (див. табл. 1.3). Проте кардіогенний шок звичайно характеризується зниженням АТ (САТ <90 мм рт. ст. або зниженням середнього АТ >30 мм рт. ст.) і/або малим об'ємом екскреції сечі (<0,5 мл/кг/год) із ЧСС >60 уд./хв незалежно від наявності застійних явищ в органах. Кардіогенний шок є крайнім проявом синдрому малого викиду.

V. **СН при високому серцевому викиді** характеризується підвищеним ХОК при звичайно підвищеній ЧСС (внаслідок аритмій, тиреотоксикозу, анемії, хвороби Педжета, ятрогенних та інших механізмів), теплими кінцівками, застоєм у легенях та іноді зниженим АТ (як при септичному шоці).

VI. **Правошлуночкова СН** характеризується синдромом малого серцевого викиду внаслідок насосної неспроможності ПШ (ураження міокарда або велике навантаження — ТЕЛА і т.п.) з підвищенням венозного тиску в яремних венах, гепатомегалією і артеріальною гіпотензією.

Існує багато інших класифікацій синдрому ГСН, які широко використовуються нарівні з вищенаведеною у відділеннях коронарної патології і блоках інтенсивної терапії.

Класифікація за Кілліпом ґрунтується на клінічній симптоматиці та результатах рентгенографії органів грудної клітки. Класифікація застосовується переважно для СН при гострому ІМ, але може застосовуватися при СН ***de novo***. Класифікація за «клінічною тяжкістю» використовується у хворих із кардіоміопатіями і базується на клінічних ознаках. Вона найчастіше використовується при декомпенсації ХСН.

Класифікація за Кілліпом (на основі *Killip T. & Kimball J., 1967*).

Класифікація за Кілліпом розроблена для клінічної оцінки ступеня тяжкості дисфункції міокарда при гострому ІМ (табл. 1.4).

Клас I — СН немає. Відсутні клінічні ознаки декомпенсації.

Клас II — СН. До числа діагностичних критеріїв належать хрипи в легенях, ритм галопу, легенева гіпертензія. Застій у легенях з наяв-

Таблиця 1.3

Термінологія та загальні клінічні і гемодинамічні параметри

Клінічний статус	ЧСС, уд./хв	САТ, мм рт. ст.	Серцевий індекс, л/хв/м²	ТЗЛК*, мм рт. ст.	Застій за Кіллі-пом	Діурез	Гіпоперфузія	Гіпоперфузія органів-мішеней
I. Гостра декомпенсована ХСН	+/–	Нижня межа норми/високий	Нижня межа норми/високий	Незначно підвищений	II	+	+/–	–
II. ГСН з АГ/гіпертонічним кризом	Звичайно підвищена	Високий	+/–	>18	II–IV	+/–	+/–	+, із симптомами з боку ЦНС
III. ГСН із набряком легень	+	Нижня межа норми	Низький	Підвищений	III	+	+/–	–
IVa. Кардіогенний шок**/синдром малого викиду	+	Нижня межа норми	Низький, <2,2	>16	III–IV	Низький	+	+
IVб. Тяжкий кардіогенний шок	>90	<90	<1,8	>18	IV	Дуже низький	++	+
V. СН з великим викидом	+	+/–	+	+/–	II	+	–	–
VI. Гостра правошлуночкова СН	Звичайно низька	Низький	Низький	Низький	–	+/–	+/–, гострий початок	+/–

*Тиск заклинювання легеневих капілярів; **диференціальний діагноз між кардіогенним шоком і синдромом малого викиду ґрунтується на суб'єктивній оцінці та клінічній симптоматиці цих двох синдромів, які можуть поєднуватися.

Таблиця 1.4

Класифікація ГСН при ІМ

Клас	Клінічні ознаки недостатності	Частота, %	Смертність, %	Принципи фармакологічного лікування
I	Хрипів у легенях та третього додаткового тону немає	33	8	Немає потреби
II	Хрипи не більше ніж над 50% поверхні легень або третій тон	38	30	Зменшення переднавантаження, в першу чергу за допомогою діуретиків
III	Хрипи більш ніж над 50% поверхні легень (часто клінічна картина набряку легень)	10	44	Зменшення переднавантаження діуретиками і нітратами, а при відсутності ефекту — підвищення серцевого викиду неглікозидними інотропними засобами
IV	Кардіогенний шок	19	80–100	Залежно від клінічного варіанта, тяжкості і типу гемодинаміки різне поєднання інфузійної та інотропної терапії

ністю вологих хрипів у нижніх відділах легень (нижче кута лопатки) з однієї або обох сторін.

Клас III — Тяжка СН. Набряк легень з вологими хрипами над всією поверхнею.

Клас IV — Кардіогенний шок. Артеріальна гіпотензія — САТ <90 мм рт. ст., ознаки периферичної вазоконстрикції — олігурія, ціаноз, надмірне потовиділення.

Класифікація за клінічним ступенем тяжкості

Класифікація ***за клінічним ступенем тяжкості*** базується на оцінці периферичного кровообігу (перфузії тканин) і аускультації легень (за-

стій у легенях) (табл. 1.4). Пацієнтів розділяють на такі групи:

клас I (група A) (теплий і сухий);
клас II (група B) (теплий і вологий);
клас III (група L) (холодний і сухий);
клас IV (група C) (холодний і вологий).

Прогностична цінність цієї класифікації доведена у хворих з кардіоміопатією, і тому вона може застосовуватися для оцінки стану хворих з декомпенсацією ХСН як у стаціонарних, так і в амбулаторних умовах.

КЛІНІЧНИЙ СИНДРОМ ГСН

ГСН є клінічним синдромом, що проявляється зниженням серцевого викиду, тканинною гіпоперфузією, підвищенням ТЗЛК при лівошлуночковій недостатності, застійними явищами в тканинах. Серцева дисфункція може бути пов'язана з систолічною або діастолічною міокардіальною дисфункцією, гострою клапанною дисфункцією, перикардіальною тампонадою, порушеннями серцевого ритму і провідності, змінами в системі перед- та постнавантаження. Множинна екстракардіальна патологія також може призвести до ГСН внаслідок зміни навантаження на серце, наприклад:

а) підвищення постнавантаження в результаті системної або легеневої гіпертензії або масивної ТЕЛА;

б) підвищення переднавантаження у зв'язку з підвищенням об'єму крові та/або зменшення виділення рідини при патології нирок або ендокринної системи;

в) збільшення серцевого викиду при інфекційних процесах, тиреотоксикозі, анемії, хворобі Педжета. СН може ускладнювати наявну недостатність інших органів і систем. Тяжка СН також індукує поліорганну недостатність, що є потенційно термінальним станом.

Адекватне тривале лікування, по можливості хірургічна корекція патології, що лежить в основі синдрому, можуть запобігти подальшому розвитку ГСН і поліпшити віддалений несприятливий прогноз.

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ГСН

Кінцевим наслідком синдрому ГСН є критична нездатність міокарда підтримувати серцевий викид, необхідний для підтримки адекватної периферичної циркуляції. Для сприятливого клінічного результату при ГСН необхідно, щоб дисфункція міокарда була оборотною. Це особливо важливо при ішемічній ГСН, оглушенні міокарда або його гібернації, тому етіологічно правильне лікування призводить до зворотного розвитку міокардіальної дисфункції.

Оглушенням міокарда називають міокардіальну дисфункцію (зниження скорочувальної здатності міокарда) внаслідок гострої ішемії, що може зберігатися навіть при повному відновленні коронарного кровотоку. Інтенсивність і тривалість оглушення залежать від тяжкості і тривалості попереднього ішемічного епізоду.

Гібернацією («сплячий стан міокарда») називають порушення функції міокарда, що розвивається в результаті різкого зниження коронарного кровотоку, незважаючи на те, що кардіоміоцити продовжують залишатися інтактними. При покращанні кровотоку і доставки кисню до тканин знижена скорочуваність міокарда в зоні порушеного кровотоку може відновитися. Гібернація і оглушення міокарда можуть поєднуватися. При гібернації стан у подальшому поліпшується після відновлення кровотоку та оксигенації тканини, тоді як у випадку оглушення міокард зберігає свій інотропний резерв і може реагувати на інотропну стимуляцію. Оскільки ці механізми залежать від тривалості ішемії міокарда, швидкості відновлення кровотоку і оксигенації, реваскуляризація є необхідною умовою оборотності зазначених патофізіологічних змін.

Таким чином, ГСН включає комбінацію гемодинамічних механізмів, а саме: зниження серцевої скорочуваності, збільшення діастолічної дисфункції, периферичну вазоконстрикцію, затримку рідини і/або Na^+, що знижує перфузію і призводить до застою в легенях.

ДІАГНОСТИКА ГСН

Діагноз ГСН встановлюється на основі комплексного клінічного обстеження, що включає дані анамнезу, результати фізикального обстеження, інструментальних досліджень (рентгенографія грудної клітки, ехоКГ) і лабораторних аналізів (схема 1.1).

За результатами реєстрів ADHERE, Euro Heart Survey і ряду невеликих досліджень симптоми, які найчастіше відзначають, представлені в табл.1.5.

На схемі 1.2 представлено погодинну послідовність встановлення діагнозу ГСН, початку терапії, оцінки адекватності реакції на призначену медикаментозну терапію та прийняття рішення про подальше місцеперебування хворого. Діагноз ГСН повинен бути встановлений через 2 год з моменту госпіталізації в блок реанімації та інтенсивної терапії (БРІТ). Внутрішньовенне застосування лікувальних засобів слід починати також протягом 2 год після встановлення діагнозу, а ще

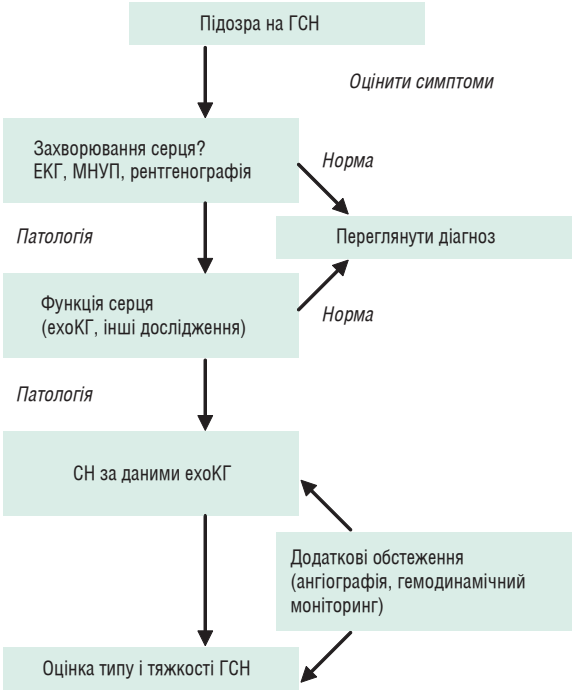


Схема 1.1. *Діагностика ГСН*

Таблиця 1.5

Симптоми ГСН

Задишка (при навантаженні, пароксизмальна нічна задишка, ортопное, задишка в стані спокою або набряк легень)
Кашель
Тяжке дихання
Відчуття дискомфорту в ступнях і ногах
Відчуття дискомфорту в черевній порожнині
Збільшення об'єму живота
Здуття живота після прийому їжі
Раннє насичення їжею або анорексія
Біль або дискомфорт у правому підребер'ї
Збільшення маси тіла
Підвищена втомлюваність
Депресія
Зміни інтелектуальних здібностей, зниження концентрації уваги
Засинання протягом дня
Порушення сну
Відчуття серцебиття
Запаморочення голови, непритомність або втрата свідомості

Схема 1.2. *Часова послідовність застосування рекомендованих втручань у БРІТ при ГСН (DiDomenico R.J. et al., 2004)*

через 2 год внутрішньовенної терапії — оцінити її ефективність і при необхідності застосувати додаткові заходи. Протягом наступних 6–8 год слід продовжити оцінку ефективності лікування.

ГСН необхідно класифікувати відповідно описаним далі критеріям на систолічну і/або діастолічну дисфункцію (табл. 1.6), а також на ліво-/правошлуночкову недостатність із застоєм вище/нижче місця ураження.

Таблиця 1.6

Оцінка функції ЛШ при ГСН

Оцінка функції ЛШ — визначення ФВ ЛШ
Систолічна дисфункція ЛШ
Транзиторна систолічна дисфункція
Діастолічна дисфункція

ФІЗИКАЛЬНЕ ОБСТЕЖЕННЯ

Загальний стан хворого оцінюється вже під час збору анамнезу. Звертають увагу на масу тіла, яка може бути зниженою аж до кахексії. При ожирінні часто відзначають синдром апное під час сну. Анасарка, іктеричність склер також часто супроводжують декомпенсовану СН.

Вимірювання АТ є дуже простим, але важливим методом обстеження пацієнтів з ГСН. Необхідно пам'ятати про такі аспекти, як вимір АТ у стані спокою, у положенні сидячи та горизонтально, застосування ортостатичної проби. Відомо, що САТ є важливим предиктором прогнозу у хворих із ГСН. Потрібно чітко вимірювати і ДАТ, оскільки по пульсовому тиску опосередковано можна оцінити серцевий викид.

Визначення ЧСС є дуже важливим при первинному обстеженні хворих із ГСН. Декомпенсація може бути результатом дигоксиніндукованої брадикардії, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю, передозування блокаторів β-адренорецепторів, гіпотиреоїдизму або порушення функції провідної системи серця. Наявність тахікардії може свідчити про латентну інфекцію, гіпертиреоїдизм (особливо при застосуванні аміодарону), ТЕЛА, анемію, суправентрикулярну або шлуночкову тахікардію або бути простим маркером тяжкості декомпенсації СН, від чого також залежить прогноз (рис. 1.1).

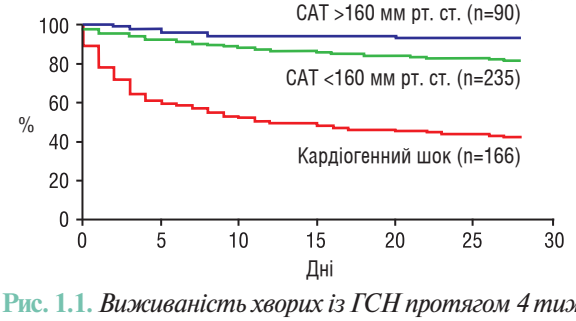


Рис. 1.1. *Виживаність хворих із ГСН протягом 4 тиж*

Для визначення ЧСС проводиться моніторування, оскільки часто визначають дефіцит пульсу (різниця між ЧСС і частотою пульсових хвиль на периферичних артеріях); при пальпаторному методі можна отримати недостовірні результати. З метою визначення адекватності серцевого викиду проводять пальпаторне дослідження властивостей пульсу. Визначення тиску в яремних венах є найчастіше вживаним фізикальним обстеженням пацієнтів із ГСН. Іноді з метою обґрунтування медикаментозної терапії проводять щоденне вимірювання тиску в яремних венах. Окрім того, що тиск у яремних венах відображає тиск у правому передсерді, він асоціюється з діастолічним наповненням, яке можна визначити шляхом катетеризації правих відділів серця, а саме ТЗЛК. Зміна тиску в яремних венах у відповідь на натискання в ділянці середини живота від 10 до 15 с (правий верхній квадрант живота), так званий гепатоюгулярний феномен, також досить інформативно, оскільки корелює з підвищенням тиску в правих відділах серця.

При аускультації легень часто вислуховуються вологі хрипи або крепітація на вдисі. У випадку відсутності хрипів при явній симптоматиці декомпенсації серцевої діяльності застій у легенях можна підтвердити рентгенологічно.

Аускультація серця дає можливість виявити хворих із вадами клапанів серця. У пацієнтів із ішемічною або ідіопатичною ДКМП часто виявляють мітральну регургітацію, що може бути пов'язано з перевантаженням об'ємом. У випадках, коли після інтенсивної медикаментозної терапії зберігається значна регургітація, пацієнти повинні направлятися на кардіохірургічне лікування.

Наявність додаткового третього тону відзначають у пацієнтів з низькою піддатливістю шлуночків (жорсткість міокарда), підвищеним тиском наповнення шлуночків або підвищеним раннім діастолічним наповненням. Для оптимального вислуховування третього тону пацієнта необхідно покласти на лівий бік, знайти точку максимальної пульсації верхівкового поштовху, при вислуховуванні не притискати голівку фонендоскопа.

Вислуховування цього тону є важливим у пацієнтів із ГСН, особливо для подальшого прогнозу. Доведена його кореляція з рівнем МНУП — основного прогностичного фактора СН. Наявність третього тону у пацієнтів із вираженою дисфункцією ЛШ асоціюється з прогресуванням симптомів СН і є незалежним предиктором ускладнень, таких як дестабілізація СН і смерть у результаті насосної недостатності.

При обстеженні хворих із ГСН звертають увагу на кінцівки з двох причин: для визначення температури та набряків. Залежно від того, кінцівки теплі чи холодні, роблять висновок про адекватність перфузії. Набряки є класичною ознакою декомпенсації ХСН, проте слід пам'ятати, що відсутність набряків не виключає діагноз ГСН.

Визначення маси тіла пацієнта також є важливим показником, особливо в динаміці лікування; так, за результатами реєстра ADHERE (рис. 1.2), у половини пацієнтів не досягається зниження цього показника.

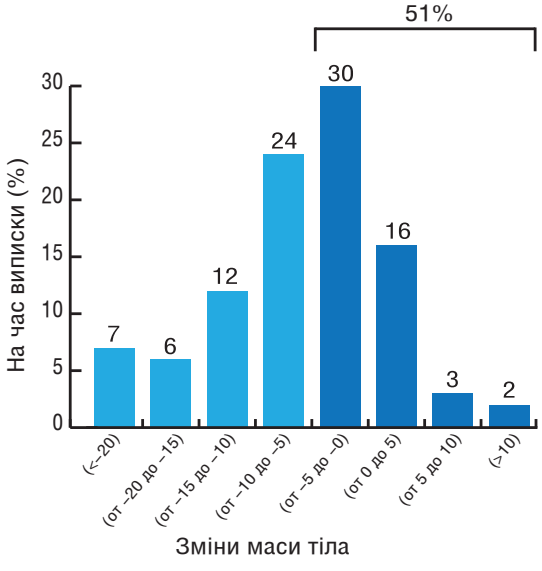


Рис. 1.2. *Динаміка маси тіла пацієнтів із ГСН у процесі лікування (ADHERE)*

ЕКГ

Загальною метою застосування ЕКГ-обстеження у хворих із ГСН є визначення етіології дисфункції ЛШ (ішемічна або неішемічна кардіоміопатія). Як правило, у пацієнтів із систолічною дисфункцією ЛШ ЕКГ досить рідко буває без змін. Тому нормальні показники ЕКГ у стані спокою приблизно у 95% свідчать про збережену ФВ ЛШ. Історично вважають наявність патологічного зубця *Q* на стандартній ЕКГ у 12 відведеннях свідченням перенесеного раніше ІМ внаслідок коронарного атеросклерозу. Проте таку картину можуть часто відзначати у хворих з неішемічними захворюваннями серця. У таких випадках необхідно базуватися на комплексі досліджень. Наявність патологічного зубця *Q* не завжди корелює з ФВ ЛШ. При підозрі на гострий коронарний синдром реєстрація ЕКГ обов'язкова. Виявленню етіології ГСН допомагає визначення ритму і ознак перевантаження серця. На ЕКГ визначаються ознаки збільшення навантаження на ЛШ або ПШ, передсердя, ознаки перикардиту, гіпертрофії шлуночків. Найкращим методом виявлення порушень ритму серця є безперервне моніторування ЕКГ.

РЕНТГЕНОГРАФІЯ ОРГАНІВ ГРУДНОЇ КЛІТКИ ТА ІНШІ ВІЗУАЛІЗУЮЧІ МЕТОДИКИ

Рентгенографія органів грудної клітки є найбільш простим та доступним методом дослідження, яке слід проводити всім пацієнтам. Це дослідження дозволяє оцінити ознаки венозного застою крові в малому колі кровообігу, причому до появи виражених клінічних проявів цього ускладнення. Рентгенологічно венозний застій крові в легенях проявляється інтенсивним затемненням кореня і периферичних відділів легень, а також значним розширенням легеневих вен (рис. 1.3).

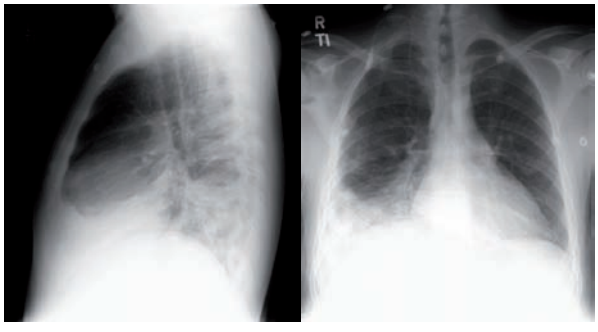


Рис. 1.3. *Рентгенологічна картина хворого із ГСН із ознаками застою у легенях*

У пацієнтів з ХСН, навіть при наявності підвищеного тиску заклинювання легеневої артерії (ТЗЛА), як правило, відсутні рентгенологічні ознаки застою у легенях.

Також рентгенографію органів грудної клітки у хворих з ГСН необхідно проводити для виявлення інших потенційних симптомів, безпосередньо не пов'язаних з СН, насамперед пневмонії або ТЕЛА. Рентгенографія використовується як для підтвердження діагнозу, так і для контролю лікування.

Інші візуалізуючі методики, такі як КТ, ядерний магнітний резонанс, позитронна емісійна томографія, радіонуклідні дослідження органів грудної клітки, контрастна ангіографія, застосовуються для більш точної діагностики легеневої патології та діагностики ТЕЛА.

ЛАБОРАТОРНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Лабораторні дослідження, які необхідно виконати при ГСН, наведені в табл. 1.7. Дослідження газового складу артеріальної крові (за допомогою

Таблиця 1.7

Лабораторне обстеження пацієнтів із ГСН

Загальний аналіз крові	Завжди
Вміст тромбоцитів	Завжди
МНВ	Якщо пацієнт отримує антикоагулянти або при тяжкій СН
СРБ	Бажано
D-димер	При підозрі на ТЕЛА (може дати псевдопозитивний результат при підвищенні СРБ або при тривалій госпіталізації)
Сечовина, креатинін та електроліти (Na+, K+)	Завжди
Глюкоза крові	Завжди
МВ-КФК* або серцеві тропоніни Т/І	Завжди при підозрі на гострий коронарний синдром
Газовий склад артеріальної крові	При тяжкій СН
Трансамінази	Бажано
Загальний аналіз сечі	Бажано
МНУП або NT-проМНУП** у плазмі крові	Бажано

*МВ-фракція (серцева) КФК; **фрагмент МНУП.
МНВ = міжнародне нормалізоване відношення протромбінового часу.
Інші специфічні дослідження проводяться при диференційній діагностиці або при наявності недостатності іншого органа.

апарата типу «Astrup») дозволяє оцінити ступінь оксигенації (pO_2), адекватність дихальної системи (pCO_2), кислотно-основний стан (pH), його порушення. Таким чином, застосування його рекомендоване всім пацієнтам із тяжкою СН. Неінвазивні методи дослідження: пульсоксиметрія і визначення CO_2 наприкінці спокійного видиху часто можуть замінити застосування «Astrup», але тільки не при патологічних шокових станах, а у випадку звуження судин і дуже низького серцевого викиду.

Активація фізіологічних компенсаторних механізмів внаслідок ураження міокарда, що включає РААС, симпатичну нервову систему (СНС), ендотеліни та інші нейрогуморальні фактори, на сьогодні досить добре вивчена. Розвиток СН характеризується комплексним балансом між вазодилататорними і вазоконстрикторними впливами. Натрійурез, діурез і вазодилататорні механізми зменшують стресорний вплив на серце, але разом з тим пригнічують РААС, СНС, ендотеліни, що призводить до периферичної вазоконстрикції і гемодинамічних змін. Кінцевим результатом прогресивного погіршення функції серця є наростання симптомів СН. Значну роль у цій ланці відіграють НУП: А тип — атріальний (передсердний) натрійуретичний пептид (ANP, ПНУП), В тип — мозковий (BNP, МНУП), які мають пряме відношення до міокардіоцитів, і С тип (CNP) — НУП ендотеліального походження. Базуючись на багатьох експериментальних і клінічних дослідженнях, МНУП вважається найбільш чутливим і специфічним індикатором міокардіального стресу.

Визначення в плазмі крові МНУП (речовини, що утворюється в шлуночках серця при механічному розтягненні його стінок і перевантаженню об'ємом) використовується для виключення або підтвердження наявності СН у пацієнтів, госпіталізованих у стаціонар зі скаргами на задишку. Граничні значення становлять 300 пг/мл для NT-проМНУП і 100 пг/мл для МНУП, проте при визначенні цих граничних величин у дослідження практично не були включені пацієнти похилого віку. Під час розвитку набряку легень значення МНУП до моменту госпіталізації пацієнта може бути нормальним. З іншого боку, МНУП має високе негативне прогностичне значення при виключенні СН. Різні клінічні стани можуть впливати на концентрацію МНУП, наприклад ниркова недостатність і септицемія. При визначенні підвищеної концентрації МНУП необхідне проведення подальших діагностичних тестів. Якщо діагноз ГСН підтверджений, підвищений вміст у плазмі крові МНУП і NT-проМНУП має важливе прогностичне значення.

Тропоніни. Тропоніни — це комплекс трьох білкових субстанцій: тропонін I, тропонін T і тропонін C. Ці протеїни відіграють ключову роль у регуляції Ca^{2+}-опосередкованого скорочення м'язів. Більшість досліджень, що оцінюють підвищення тропонінів, проводили з приводу гострого коронарного синдрому і ХСН. Відносно ГСН діагностичне значення маютьТ- і І-тропоніни, які відзначають у 23–84% пацієнтів; відсутність цих пептидів асоціюється зі значно кращим прогнозом у таких хворих. Також існує тісна кореляція між підвищенням рівня тропонінів і гемодинамічними маркерами, такими як підвищення ТЗЛА, підвищеним рівнем ПНУП, зниженням серцевого індексу.

Підвищення рівня тропонінів асоціюється з ураженням кардіоміоцитів, на яке звичайно не впливає стандартне лікування СН. Тому майбутня мета терапії повинна включати визначення рівня тропонінів як індикатора тяжкості і продовження ураження кардіоміоцитів і як важливий прогностичний маркер ГСН.

Протягом останнього десятиріччя накопичено багато даних про важливу роль запалення в патогенезі СН. Концепція, вперше запропонована в 1990 р. Levine і співавторами, полягала в тому, що декомпенсація СН супроводжується підвищенням рівня прозапальних цитокінів, у першу чергу ФНП (TNF-α). З того часу значно розширилося розуміння багатофакторного патогенезу та механізмів дестабілізації ХСН і ролі активації запалення в цьому процесі. Відомо, що рівень TNF-α підвищується при станах, асоційованих із дисфункцією ЛШ, включаючи міокардит, сепсис, реакцію відторгнення трансплантата. З фізіологічної точки зору значне підвищення рівня TNF-α стимулює апоптоз, пригнічує скорочувальну здатність міокарда. У ряді проведених досліджень показано, що підвищення TNF-α є незалежним маркером несприятливого прогнозу у пацієнтів з тяжкою СН. На рівні з TNF-α важливе значення мають інші маркери запалення, а саме прозапальний цитокін інтерлейкіна-6 (IL-6), рівень якого підвищується у пацієнтів із гострим ІМ, СН середнього і тяжкого ступеня. Як показано у ряді досліджень, підвищення IL-6 є незалежним предиктором смертності пацієнтів із ХСН.

Найбільш дослідженим реактантом гострої фази запалення вважається СРБ, що продукується в печінці у відповідь на підвищення IL-6 та інших запальних цитокинів і використовується як показник системної запальної активності. На сьогодні в ряді досліджень чітко показаний взаємозв'язок між підвищеним рівнем СРБ і кардіоваскулярними ускладненнями, такими як нестабільна стенокардія та гострий ІМ. Окреме значення в патофізіології СН має високочутливий СРБ (high-sensitive CRP, hsCRP), що вважається ідеальним біомаркером запалення саме у пацієнтів із гострою декомпенсованою СН. Підвищення рівня hsCRP при госпіталізації асоціюється із тяжким перебігом ГСН протягом госпітального періоду і є незалежним предиктором регоспіталізації і смертності.

Існує ще одна гіпотеза про те, що запалення виступає основним фактором дестабілізації СН або принаймні прискорює декомпенсацію СН. Хоча на сьогодні вона клінічно не доведена, але має підстави для існування. У першу чергу підвищений рівень циркулюючих прозапальних маркерів може вказувати на хворих з високим ризиком, що можна використати з метою стратифікації ризику пацієнтів, у яких можлива декомпенсація СН, особливо у поєднанні з іншими клінічними даними. З іншого боку, недостатнє зниження маркерів запалення при невідкладній терапії ГСН може виявити хворих із потенційно високим ризиком негативного прогнозу, яким можливо знадобиться більш агресивне втручання або більш ретельне спостереження в динаміці. Нарешті, докази зв'язку запалення і декомпенсації СН слід використати для розробки нових методів терапевтичних втручань у пацієнтів із декомпенсованою СН і підвищеним рівнем маркерів запалення.

ЕХОКАРДІОГРАФІЯ

Проведення ехоКГ є важливим методом виявлення структурних і функціональних змін, які викликали або виникли внаслідок ГСН, а також при гострому коронарному синдромі. ЕхоКГ з допплєрівським дослідженням слід використати для вивчення і моніторингу систолічної і діастолічної функцій ЛШ і ПШ, структури і функції клапанів серця, виявлення можливої патології перикарда, механічних ускладнень гострого ІМ і місця ураження. Серцевий викид визначається з використанням відповідних параметрів допплєрівського дослідження на аорті і ЛА. Крім того, при цьому виді дослідження можна визначити тиск у системі ЛА (за ступенем трикуспідальної регургітації) і з його допомогою проводити моніторинг переднавантаження ЛШ.

Часто у пацієнтів із тяжким гострим легеневим застоєм (набряком легень) або декомпенсованою СН визначають нормальну ФВ ЛШ, тому що у них переважно порушена діастолічна функція. Робочою групою Європейського товариства кардіологів розроблені три критерії діагностики діастолічної СН:

1 — ознаки і симптоми СН;

2 — наявність нормальної лівошлуночкової систолічної функції;

3 — підтвердження аномального розслаблення, наповнення або діастолічної жорсткості ЛШ.

ІНШІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження інвазивних гемодинамічних параметрів — катетеризація правих відділів серця і катетери Swan-Ganz використовуються не дуже часто внаслідок інвазивності процедури і незабезпеченості терапевтичних клінік необхідним устаткуванням. Це базується на результатах дослідження Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness Study (ESCAPE), що демонструє відсутність короткострокової або тривалої користі катетеризації правих відділів серця у пацієнтів із тяжкою декомпенсованою СН. З урахуванням цього на сьогодні ефективність застосування цієї методики остаточно не визначена. З іншого

боку, ТЗЛА розглядається як дуже важливий гемодинамічний параметр у пацієнтів із ГСН. Слід відзначити, що в дослідженні ESCAPE ТЗЛА був сильним незалежним предиктором летальності і регоспіталізації.

При наявності патології коронарних артерій, наприклад нестабільної стенокардії або ІМ, важливим є проведення ангіографії та визначення необхідності реваскуляризаційних процедур, що значно поліпшують прогноз.

ЛІКУВАННЯ ГСН

МЕТА ЛІКУВАННЯ ГСН

Головна мета лікування — зменшення вираженості клінічних симптомів і стабілізація гемодинаміки (табл. 1.8). Поліпшення тільки гемодинамічних параметрів може призвести до неправильних висновків, тому одночасно необхідно усувати задишку і слабкість. Зазначені позитивні ефекти, яких можна досягти за короткий час, повинні також супроводжуватися сприятливими ефектами щодо віддалених результатів. Цього можна досягти шляхом запобігання або обмеження ураження міокарда.

Таблиця 1.8

Мета лікування пацієнтів із ГСН

Клінічні симптоми
↓ скарги (задишка і/або слабкість) ↓ симптоматика ↓ маса тіла ↑ діурез ↑ оксигенація крові
Лабораторні показники
Нормалізація електролітів сироватки крові ↓ азоту сечовини і/або креатиніну ↓ білірубіну ↓ МНУП у плазмі крові нормалізація глюкози крові
Гемодинамічні показники
↓ ТЗЛК <18 мм рт. ст. ↑ серцевого викиду і/або ударного об'єму
Клінічні результати
↓ тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії ↓ тривалість госпіталізації ↑ час до повторної госпіталізації ↓ летальність
Переносимість
Висока комплаєнтність Низька частота побічних ефектів

Дуже важливим є також усунення інших клінічних симптомів, що є у пацієнта: зниження маси тіла, посилення діурезу — при застійних явищах та олігурії на фоні ГСН. Підвищення оксигенації крові, покращання функції печінки і нирок, нормалізація електролітного складу сироватки крові також важливі при лікуванні ГСН. Концентрація МНУП у плазмі крові може відображати гемодинамічне покращання, тому необхідно прагнути до зниження цього показника.

Щодо клінічних результатів важливими є показники тривалості внутрішньовенної інфузії вазоактивних компонентів, тривалість перебування в стаціонарі, час до повторної госпіталізації. Головна мета лікування — зниження як внутрішньогоспітальної, так і віддаленої смертності.

Хворі з ГСН мають потребу в невідкладній медичній допомозі, найкращі результати при лікуванні таких пацієнтів досягаються за допомогою залучення спеціально навченого персоналу в спеціалізованих відділеннях — БРІТ кардіологічного профілю, де повинен бути забезпечений доступ до максимальної кількості діагностичних обстежень — ехоКГ, коронарна ангіографія, при необхідності інвазивне моніторування гемодинаміки.

Дуже важливим фактором є те, наскільки швидко пацієнт отримав догоспітальну допомогу, коли надійшов у спеціалізоване відділення і як швидко почалася внутрішньовенна терапія. Наявні дані свідчать про те, що раннє внутрішньовенне введення вазоактивних препаратів знижує тривалість перебування в стаціонарі. Аналіз даних 1414 хворих, включених у дослідження ADHERE, показав, що цей показник був на 3,1 доби менше при внутрішньовенному введенні вазодилататорів, незиритиду або інотропних препаратів у БРІТ, ніж у випадку початку такої терапії в профільному відділенні (6,3±6,5 і 9,4±10,9 доби відповідно, $p<0,05$).

Моніторинг стану пацієнта з ГСН слід починати якомога раніше після надходження пацієнта в стаціонар, одночасно з необхідними діагностичними та лікувальними заходами. Тип і ступінь моніторингу визначаються індивідуально в кожному конкретному випадку і залежать від ступеня декомпенсації та відповіді на початкову терапію.

У всіх пацієнтів, які перебувають у критичному стані, необхідно проводити моніторинг АТ, ЧСС, температури тіла, частоти дихання, параметрів ЕКГ. Ряд лабораторних досліджень необхідно періодично повторювати, наприклад визначення електролітів, креатиніну, глюкози, маркерів запалення та інших метаболічних порушень. Обов'язково необхідно контролювати рівень калію. Використання сучасного автоматичного устаткування дозволяє проводити це швидко та чітко. Якщо стан хворого погіршується, необхідно підвищити частоту обстежень. Моніторинг ЕКГ (ЧСС, аритмії і сегмент *ST*)

необхідний у фазі декомпенсації, особливо якщо ішемія і аритмія є наслідком гострої події.

Підтримка нормального АТ необхідна на початку лікування, і в подальшому визначення цього параметра слід проводити регулярно (наприклад кожні 5 хв) до того часу, поки терапія вазодилататорами, діуретиками або інотропними засобами не стабілізує цей показник. Надійність неінвазивного автоматичного визначення АТ за допомогою плетизмографії є високою при відсутності вираженої вазоконстрикції та підвищеної ЧСС.

Пульсоксиметр — простий неінвазивний пристрій, що визначає сатурацію гемоглобіну в артеріальній крові (SaO_2). Пульсоксиметрію необхідно проводити безперервно будь-якому пацієнтові, що перебуває в нестабільному стані, або при респіраторній підтримці з концентрацією кисню у повітрі, що вдихається (FiO_2) більше, ніж у навколишньому середовищі. Необхідно проводити визначення цього показника через певні проміжки часу (щогодини) будь-якому пацієнтові, що отримує оксигенотерапію у зв'язку з гострою декомпенсацією. Серцевий викид і параметри переднавантаження моніторуються неінвазивним способом із застосуванням допплерівських методик. Не існує доказів переваги будь-якої з цих методик при моніторуванні пацієнта, а також відомостей про обмеження їх використання.

Частина пацієнтів для моніторування необхідних життєво важливих параметрів або контролю адекватності терапії має потребу в інвазивних втручаннях: артеріальний катетер, центральний венозний катетер, катетеризація ЛА.

Показанням до введення артеріального катетера є необхідність безперервного аналізу АТ внаслідок гемодинамічної нестабільності або повторного лабораторного дослідження артеріальної крові.

Центральний венозний катетер дозволяє отримати доступ до венозної крові і тому його встановлення необхідно при масивній інфузійній терапії, введенні різних лікарських засобів, моніторингу ЦВТ і визначенні венозної сатурації кисню (SvO_2) у верхній порожнистій вені або правому передсерді, що дає важливі дані про транспорт кисню.

Як зазначалося, необхідно з обережністю ставитися до інтерпретації результатів визначення тиску в правому передсерді, тому що цей показник у пацієнтів із ГСН дуже слабко корелює з тиском у лівому передсерді і тиском наповнення ЛШ. Вимірювання ЦВТ буде неінформативним при трикуспідальній регургітації та вентиляції легень у режимі позитивного тиску наприкінці видиху.

Катетер у ЛА (КЛА) є флотуючим балонним катетером, за допомогою якого можна виміряти тиск у верхній порожнистій вені, правому передсерді, ПШ, ЛА, а також визначити серцевий викид. Сучасні катетери дозволяють визначати серцевий викид у напівбезперервний спосіб, оцінювати насичення киснем змішаної венозної крові, кінцевий діастолічний тиск і ФВ ПШ.

Хоча установка КЛА для діагностики ГСН звичайно не є необхідною, її можна використати для диференціації кардіогенних і некардіогенних причин у пацієнтів із супутньою патологією або захворюваннями легень. КЛА також використовується для визначення ТЗЛА, серцевого викиду та інших гемодинамічних параметрів як провідник для терапії при дифузних захворюваннях легень і гемодинамічній нестабільності, незважаючи на лікування, що проводиться. ТЗЛА не відображає кінцевий діастолічний тиск ЛШ у пацієнтів із мітральним стенозом, аортальною регургітацією, міжшлуночковим шунтом, високим тиском у дихальних шляхах або надлишковій жорсткості ЛШ при його гіпертрофії, цукровому діабеті, фіброзі ендокарда, введенні інотропних засобів, ожирінні, ішемії. Значна трикуспідальна регургітація, що часто виявляється у пацієнтів з ГСН, також може впливати на визначення серцевого викиду методом термодилюції.

Використання КЛА рекомендується пацієнтам з гемодинамічною нестабільністю та незадовільною відповіддю на класичну терапію, а також у пацієнтів з комбінацією застою та гіпоперфузії. У цих випадках встановлення катетера є необхідним для прийняття рішення щодо оптимальної інфузійної терапії і для контролю введення вазоактивних та інотропних засобів (табл. 1.9).

ОКСИГЕНОТЕРАПІЯ І ДОПОМІЖНЕ ДИХАННЯ

Оксигенотерапія

Підтримка SaO_2 у межах норми (95–98%) дуже важлива для забезпечення нормального транспорту кисню до тканин та їх оксигенації, що запобігає дисфункції органів та поліорганній недостатності.

Спочатку слід забезпечити прохідність дихальних шляхів і призначити оксигенотерапію із зростаючою концентрацією кисню FiO_2. Ендотрахеальна інтубація необхідна, якщо ці заходи не забезпечують належної оксигенації тканин.

Інгаляція високих концентрацій кисню пацієнтові з СН та гіпоксемією безумовно необхідна, але її використання у хворих без ознак гіпоксемії може нашкодити і тому її слід уникати.

Допоміжне дихання

Для респіраторної підтримки без ендотрахеальної інтубації (неінвазивна вентиляція легень (НВЛ)) використовуються дві основні методики:

Таблиця 1.9

Загальні терапевтичні підходи при використанні інвазивного моніторингу при ГСН

Гемодинамічна характеристика	Терапевтичний підхід				
Серцевий індекс	Знижений	Знижений	Знижений	Знижений	Збережений
ТЗЛА	Низький	Високий або нормальний	Високий	Високий	Високий
САТ, мм рт. ст.		>85	<85	>85	
Тип лікування	Об'ємна інфузія	Вазодилататори (нітрогліцерин) при необхідності — навантаження рідиною	Інотропні засоби (добутамін, допамін) і діуретики внутрішньовенно	Вазодилататори (нітрогліцерин) діуретики, інотропні засоби (добутамін, левосимендан)	Внутрішньовенно діуретики. При низькому САТ — інотропні засоби з вазоконстрикторною дією

При ГСН: зниження серцевого індексу — <2,2 л/хв/м^2, ТЗЛА — низький, якщо <14 мм рт. ст., високий — якщо >18–20 мм рт. ст.

режим безперервного позитивного тиску (БПТ) при адекватному спонтанному диханні та неінвазивна масочна вентиляція легень (НІМВЛ). НІМВЛ дозволяє проводити механічну вентиляцію без ендотрахеальної інтубації. Існує безперечна думка про те, що одну з цих методик завжди необхідно використовувати перед інтубацією трахеї та проведенням штучної вентиляції легень (ШВЛ). Використання неінвазивних методик дозволило значно знизити необхідність в інтубації трахеї та проведенні ШВЛ.

Використання БПТ здатно відновити функцію легень і призводить до підвищення функціонального залишкового об'єму. Зменшується жорсткість легень, знижується градієнт трансдіафрагмального тиску, знижується активність діафрагми. Це зумовлює зменшення роботи, пов'язаної з диханням, і призводить до загального зменшення метаболічних потреб організму.

Респіраторна підтримка в режимі БПТ у пацієнтів з лівошлуночковою недостатністю (кардіогенний набряк легень) покращує оксигенацію, зменшує вираженість симптоматики ГСН, а також призводить до зменшення потреби в ендотрахеальній інтубації.

Інвазивну респіраторну підтримку (ШВЛ з ендотрахеальною інтубацією) не слід використовувати для зменшення гіпоксемії, тому що цього можна досягти, використовуючи НВЛ або оксигенотерапію. Таку методику необхідно застосовувати при ГСН-індукованій слабкості дихальних м'язів. Слабкість дихальних м'язів проявляється зниженням частоти дихання, асоційованим з гіперкапнією і порушенням свідомості. ШВЛ можуть застосовувати лише в тому випадку, коли гостру дихальну недостатність не вдається подолати шляхом введення вазодилататорів, оксигенотерапією і/або НВЛ у режимах БПТ і НІМВЛ. Крім того, іноді існує необхідність у негайній інвазивній вентиляції при набряку легень внаслідок ІМ з елевацією сегмента *ST*.

МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПІЯ

Морфін і його аналоги

Застосування морфіну або його аналогів рекомендовано на ранніх стадіях лікування пацієнтів із тяжкою ГСН, особливо при наявності збудження та вираженої задишки. Морфін викликає венозну і помірну артеріальну дилатацію, а також знижує ЧСС. У більшості досліджень морфін вводили внутрішньовенно болюсно відразу ж після встановлення внутрішньовенного катетера. При необхідності можливе повторне введення.

Діуретики

Серцева декомпенсація характеризується зниженням систолічної функції ЛШ, а в багатьох випадках аномальною діастолічною функцією. У результаті зниження серцевого викиду і підвищення кінцевого діастолічного тиску в ЛШ з'являється субстрат для затримки Na^+ в організмі. Зниження серцевого викиду та підвищення ЗПСО призводить до зниження ниркового кровотоку, що в свою чергу активує нейрогуморальну систему (медіатори, що викликають вазоконстрикцію) і підвищує секрецію альдостерону. Тому збільшується загальний об'єм рідини в організмі, зокрема об'єм плазми крові, тобто гемодинамічна реакція є основою для затримки Na^+ в організмі.

Зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) при СН має високу ступінь кореляції з гемодинамічними параметрами. Значне зниження серцевого викиду і ниркового кровотоку асоціюється зі значним зниженням ШКФ. Ней-

рогуморальні фактори, що сприяють затримці Na^+ та рідини, включають альдостерон, вазопресин, ангіотензин II, норепінефрин і вазоконстрикторні простагландини. Навпаки, простациклін, допамін і передсердний натрійуретичний гормон сприяють екскреції Na^+.

Внутрішньовенне введення діуретиків зменшує вираженість симптомів ГСН, тому їх слід застосовувати як препарати першого ряду при наявності ознак застою в легенях і периферичних набряках, зумовлених затримкою рідини в організмі. Проте на сьогодні дані про вплив діуретичної терапії на поліпшення прогнозу у таких хворих обмежені. Доведено, що застосування діуретиків у високих дозах призводить до нейрогормональної активації і сприяє системному судинозвужувальному ефекту. Відповідно на фоні їх застосування поліпшення гемодинаміки може бути недостатньо вираженим, а усунення симптомів — неповним (толерантність до дії діуретиків).

Діуретики збільшують об'єм сечі, що виділяється, внаслідок посилення виділення рідини, натрію та інших іонів. Це призводить до зменшення об'єму плазми крові і внутрішньосудинного об'єму, зниженню загального вмісту води і натрію в організмі, тиску наповнення ПШ і ЛШ серця, зменшенню вираженості застою та набряку легень. Внутрішньовенне введення петльових діуретиків також здійснює вазодилатуючий ефект, що проявляється раннім (через 5–30 хв) зниженням тиску в правому передсерді і ТЗЛА, а також зниженням легеневого опору. При болюсному введенні фуросеміду у високих дозах (>1 мг/кг) існує ризик розвитку рефлекторної вазоконстрикції. При гострому коронарному синдромі діуретики необхідно використовувати в низьких дозах, переважно внутрішньовенно.

Внутрішньовенне введення петльових діуретиків (фуросеміду, торасеміду) викликає виражений діуретичний ефект і є методом вибору у пацієнтів із ГСН. Введення ударної дози з наступною інфузією фуросеміду або торасеміду більш ефективно порівняно тільки з болюсним введенням. Таку терапію можна безпечно починати перед госпіталізацією пацієнта, а дозу препарату необхідно титрувати до досягнення діуретичного ефекту і зменшення вираженості симптомів застою. У табл. 1.10 наведено фармакокінетику діуретиків при внутрішньовенному введенні.

Тіазидні діуретики, спіронолактон і еплеренон (у хворих із гострим ІМ і після нього) можуть бути використані в комбінації з петльовими діуретиками. Комбінація діуретиків у низьких дозах більш ефективна і рідше викликає побічні ефекти порівняно із застосуванням одного діуретика у високих дозах. Використання петльових діуретиків одночасно з добутаміном, допаміном або органічними нітратами також сприяє підвищенню ефективності фармакотерапії. При зменшенні вираженості симптомів затримки рідини в організмі необхідне зниження дози.

Контроль рівня іонів K^+ і Na^+ у сироватці крові, а також оцінку функції нирок необхідно проводити регулярно з короткими інтервалами (через кожні 1–2 дні) залежно від реакції на лікування. У табл. 1.11 наведено рекомендовані дози діуретиків, які найчастіше застосовуються при СН.

Резистентність до діуретиків визначається як клінічний стан, при якому реакція організму на діуретики знижена або втрачена до того, як досягнута терапевтична мета — усунення набряку. Така толерантність асоціюється з поганим прогнозом. Частіше відзначають у пацієнтів із тяжкою ХСН при тривалій діуретичній терапії, хоча також визначається і при гострій гіповолемії після внут-

Таблиця 1.10

Фармакокінетика діуретиків при внутрішньовенному введенні

Препарат	Доза, мг	Час початку дії, хв	Час досягнення максимального ефекту, хв	Тривалість дії, год
Петльові діуретики				
Етакринова кислота	50–100	5	15–30	2
Фуросемід	20–120	5	30	2
Торасемід	20–100	5	15–30	4–6
Буметанід	0,5–1,0	5	30–45	2
Тіазидні діуретики				
Хлоротіазид	250–500	15	30	2

Таблиця 1.11

Дозування та спосіб введення діуретиків

Ступінь затримки рідини в організмі	Препарат	Доза, мг	Коментарі
Помірно виражена	Фуросемід	20–40	Внутрішньо або внутрішньовенно залежно від клінічної симптоматики
	Буметанід	0,5–1,0	Титрування дози залежно від клінічної реакції
	Торасемід	10–20	Регулярний контроль рівня K^+, Na^+ та креатиніну в сироватці крові, АТ
Тяжка	Фуросемід	40–100	Внутрішньовенно
	Фуросемід (інфузія)	5–40 мг/год	Перевага надається внутрішньовенному, а не болюсному введенню у високій дозі
	Буметанід	1–4	Внутрішньо або внутрішньовенно
	Торасемід	20–100	Внутрішньо
Рефрактерна до петльових діуретиків	Приєднати гідрохлоротіазид або Спіронолактон або Еплеренон	25–50 мг 2 рази на добу 25–50 мг 1 раз на добу 50 мг 1 раз на добу	Перевага надається комбінації з петльовими діуретиками, а не монотерапії петльовими діуретиками у високих дозах Спіронолактон є засобом вибору при відсутності у пацієнта ниркової недостатності і гіперкаліємії У хворих з ІМ та після нього
У випадку алкалозу	Ацетазоламід	500 мг	Внутрішньовенно
Рефрактерна до петльових і тіазидних діуретиків	Додати допамін для дилатації ниркових судин або добутамін в якості інотропного засобу		При нирковій недостатності рекомендується проведення ультрафільтрації або гемодіалізу

рішньовенного введення петльових діуретиків. Резистентність до діуретиків може бути викликана впливом ряду факторів (табл. 1.12).

Таблиця 1.12

Причини розвитку рефрактерності до діуретиків

Зменшення внутрішньосудинного об'єму (гіповолемія)
Нейрогормональна активація
Зворотна реабсорбція іонів Na^+ після зменшення об'єму циркулюючої крові
Гіпертрофія дистальних відділів нефрону
Зниження канальцевої секреції (ниркова недостатність, застосування НПЗП)
Зниження перфузії нирок (низький серцевий викид)
Порушення всмоктування пероральних форм діуретиків
Недотримування схеми лікування або дієти (вживання великої кількості натрію)

Терапевтичні підходи до подолання резистентності до діуретиків наведені в табл. 1.13. У клінічній практиці може бути доцільним застосування різних стратегій з урахуванням індивідуального підхода до кожного пацієнта.

Таблиця 1.13

Подолання рефрактерності до діуретиків

Обмеження вживання натрія і води, контроль електролітного балансу крові
Поповнення дефіциту рідини при гіповолемії
Підвищення дози і/або частоти застосування діуретиків
Застосування внутрішньовенної інфузії (більш ефективна, ніж болюсне введення або прийом внутрішньо)
Комбінована діуретична терапія: • фуросемід + гідрохлоротіазид • фуросемід + спіронолактон або еплеренон
Комбінація діуретика з допаміном або добутаміном
Зниження дози інгібітору АПФ або застосування інгібіторів АПФ у дуже низьких дозах
Якщо засоби, що приведені вище, неефективні, слід вирішити питання про проведення ультрафільтрації або гемодіалізу

Хоча діуретики можна безпечно застосовувати у більшості пацієнтів, у ряді випадків можливий розвиток побічних ефектів, які іноді можуть становити загрозу для життя. До них відносяться: ак-

тивація нейрогормональних систем (ангіотензин-альдостеронової, симпатичної); гіпокаліємія, гіпомагніємія і гіпохлоремічний алкалоз, що може призвести до розвитку небезпечної аритмії; нефротоксична дія і прогресування ниркової недостатності. Надмірно підвищений діурез може призвести до значного зниження венозного тиску, ТЗЛА та діастолічного наповнення, що викликає зменшення ударного об'єму і серцевого викиду, особливо у пацієнтів із тяжкою СН і переважно діастолічною недостатністю або ішемічною дисфункцією ПШ.

Вазодилататори в лікуванні ГСН

Вазодилататори показані хворим із ГСН як терапія першої лінії. Внутрішньовенне введення вазодилататорів дає можливість швидко вивести хворого із стану декомпенсації за рахунок покращання гемодинаміки. Застосування вазодилататорів статистично значимо зменшує тиск наповнення шлуночків серця — тиск заклинювання в легеневих капілярах, тобто переднавантаження, протягом 24–48 год і зменшує потребу міокарда в кисні. Така терапія дозволяє знизити ЗПСО (або постнавантаження) і об'єм навантаження ЛШ, збільшити УОК і ХОК. Вазодилататори також рекомендують більшості пацієнтів із ГСН у тому випадку, якщо гіпоперфузія поєднується з нормальним АТ, явищами застою в легенях і зниженим діурезом. У цих випадках застосування вазодилататорів збільшує периферичну циркуляцію та зменшує переднавантаження (табл. 1.14).

Органічні нітрати. Нітрати зменшують застій у легенях без несприятливого впливу на ударний об'єм серця і потребу міокарда в кисні, що особливо важливо при гострому коронарному синдромі. У низьких дозах вони викликають дилатацію тільки венозних судин, при збільшенні дози — також і артерій, у тому числі коронарних. При призначенні в адекватних дозах нітрати дозволяють зберегти баланс між дилатацією артеріального та венозного русла, що веде до зменшення перед- і постнавантаження на серце без погіршення тканинної перфузії. Титрування дози нітратів до максимальної гемодинамічно переносимої дози у поєднанні із застосуванням фуросеміду в низькій дозі більш ефективно, ніж монотерапія діуретиком у високій дозі.

За результатами одного рандомізованого дослідження прийом фуросеміду і болюсного парентерального введення ізосорбіду динітрату довели, що внутрішньовенне введення нітратів у високих дозах було більш ефективним, ніж терапія фуросемідом щодо усунення тяжкого набряку легень.

При застосуванні в субоптимальних дозах вазодилататори можуть виявляти обмежений ефект відносно запобігання рецидивів ГСН. Проте введення нітратів у високих дозах також може призвести до зниження їх ефективності. Головним недоліком нітратів є швидкий розвиток толерантності, особливо при внутрішньовенному введенні у високих дозах, що обмежує їх ефективність тільки 16–24 год; продовження подальшого введення вимагає застосування більш високих доз. Разом з тим неадекватна вазодилатація може викликати різке зниження АТ, що призводить до нестабільності гемодинаміки.

Таблиця 1.14

Показання до призначення вазодилататорів при ГСН та їх дозування

Вазодилататор	Показання	Дозування	Побічні ефекти	Коментарі
Нітрогліцерин	ГСН при нормальному АТ	Початкова швидкість інфузії — 20 мкг/хв з поступовим підвищенням до 200 мкг/хв	Артеріальна гіпотензія, головний біль	Безпечний, при постійному прийомі розвивається толерантність
Ізосорбіду динітрат	ГСН при нормальному АТ	Початкова швидкість інфузії — 1 мг/год з поступовим підвищенням до 10 мг/год	Гіпотензія, головний біль	Безпечний, при постійному прийомі розвивається толерантність
Нітропрусид натрія	Гіпертензивний криз, кардіогенний шок (у поєднанні з інотропними засобами)	0,3–5 мкг/кг/хв	Артеріальна гіпотензія, токсична дія, зумовлена ізоціанатом	Чутливий до дії світла
Незиритид	Гостра декомпенсована СН	Внутрішньовенно болюсно в дозі 2 мкг/кг + внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 0,015–0,03 мкг/кг/хв	Артеріальна гіпотензія	

Нітрогліцерин випускається у формах для прийому всередину/сублінгвально та для інгаляційного введення (спрей нітрогліцерину в дозі 400 мкг (2 натискання) кожні 5–10 хв під контролем АТ). Внутрішньовенне введення нітратів (нітрогліцерин зі швидкістю 20 мкг/хв із поступовим підвищенням дози до 200 мкг/хв або ізосорбіду динітрату зі швидкістю 1–10 мг/год) слід застосовувати надзвичайно обережно, при постійному контролі рівня АТ, титруючи дозу препарату для попередження артеріальної гіпотензії. Особливої обережності необхідно дотримуватися при застосуванні нітратів у пацієнтів із аортальним стенозом, їх призначають тільки за суворими показаннями.

Дозу нітратів слід знизити, якщо рівень САТ знижується <90–100 мм рт. ст. і повністю відмінити при подальшому зниженні АТ.

Нітропрусид натрію. Застосовувати нітропрусид натрію рекомендують у пацієнтів із тяжкою СН, а також у хворих з переважним підвищенням постнавантаження, насамперед при АГ із СН або при мітральній регургітації. Дозу нітропрусиду натрію необхідно титрувати з обережністю при обов'язковій умові моніторингу АТ та постійного спостереження стану пацієнта. Тривале введення препарату може супроводжуватися проявами токсичної дії його метаболітів — тіоціаніду й ціаніду, тому з особливою обережністю його слід застосовувати у пацієнтів із тяжкою печінковою або нирковою недостатністю. Дозу нітропрусиду натрію необхідно знижувати поступово для запобігання розвитку синдрому відміни. При ГСН, зумовленій гострим коронарним синдромом, доцільніше застосовувати нітрати, ніж нітропрусид натрію, оскільки останній може викликати розвиток синдрому коронарного обкрадання.

Незиритид — представник нового класу вазодилататорів, препарат рекомбінантного МНУП людини, що відносно недавно включений до арсеналу засобів, які застосовуються при ГСН (рис. 1.4). МНУП виробляється у шлуночках серця у відповідь на підвищення напруження його стінок при перевантаженні об'ємом, зумовленим ГСН.

При внутрішньовенному введенні незиритид розширює венозні, артеріальні, в тому числі коронарні судини, що призводить до зниження перед- і постнавантаження та підвищення серцевого викиду без прямого інотропного ефекту. Цим самим зменшується вираженість симптомів ГСН, насамперед задишки, і поліпшується клінічний стан. Оскільки в рекомендованих дозах незиритид виявляє передбачувану та тривалу дію, при його застосуванні немає необхідності підбирати швидкість інфузії та інвазивного контролю гемодинаміки. Відповідно при терапії незиритидом не потрібне проведення дуже ретельного контролю, як при використанні інших вазодилататорів (нітрогліцерину або нітропрусиду натрію), і перебування хворого в БРІТ.

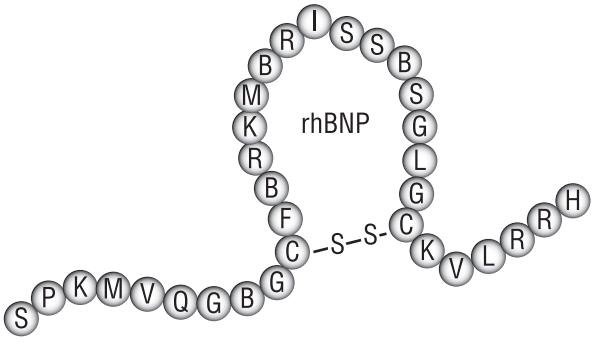


Рис. 1.4. *Молекула незиритиду*

У клінічних дослідженнях при участі більш ніж 1000 хворих із ГСН його внутрішньовенне введення значно знижувало системний судинний опір, тиск у правому передсерді, а також ТЗЛК, збільшувало серцевий викид, натрійурез і діурез, що сприяло швидкому поліпшенню клінічного стану хворих. Незиритид у цих хворих знижував підвищений рівень нейрогормонів у крові.

Препарат не впливає на ЧСС, не підвищує споживання кисню міокардом, на відміну від добутаміну не проявляє проаритмогенну дію, а на відміну від нітрогліцерину не викликає розвитку тахіфілаксії. Основним його ефектом є дозозалежне зниження АТ.

Слід зазначити, що поряд із перевагами препарат має ряд недоліків. Так, за даними дослідження, опублікованого у 2000 р., незиритид збільшує 30-денну смертність, що при його застосуванні становила 7,1%, порівняно з 4,8% у групі плацебо (p=0,62). У цей же час у групі, що отримувала незиритид, відзначали вищу частоту випадків істотного погіршення функції нирок (p=0,04).

У більш масштабному дослідженні VMAC (Vasodilatation in the Management of Acute Congestive Heart Failure) брали участь 498 пацієнтів із задишкою в стані спокою. Терапію незиритидом порівнювали з внутрішньовенним введенням нітрогліцерину або плацебо. Результати дослідження наведені в табл. 1.15.

Дослідження не продемонструвало перевагу незиритиду перед нітрогліцерином щодо впливу на частоту летальних наслідків або повторних госпіталізацій протягом 30 днів. Тривалість перебування в стаціонарі була більшою в групі пацієнтів, що отримували незиритид, порівняно з групою, що отримувала нітрогліцерин (10 і 8,1 дня відпо-

Таблиця 1.15

Середні гемодинамічні зміни порівняно з вихідними даними

Ефект через 3 год	Плацебо (n=62)	Нітрогліцерин (n=62)	Незиритид (n=62)
Тиск заклинювання в легеневих капілярах, мм рт. ст.	–2,0	–3,8	–5,8*
Тиск в правому передсерді, мм рт. ст.	0	–2,6	–3,1*
Серцевий індекс, л/хв/м^2	0	0,2	0,1
Середній тиск в ЛА, мм рт. ст.	–1,1	–2,5	–5,4*
Системний судинний опір, дин • с$^{-1}$ • см$^{-5}$)	–44	–105	–144
САТ, мм рт. ст.	–2,5	–5,7*	–5,6*

*p<0,05 порівняно з групою плацебо.

відно, p=0,008). Підвищення рівня креатиніну в плазмі крові більш ніж на 44,2 ммоль/л було відзначено у 27% пацієнтів групи, що отримувала незиритид, і у 21% пацієнтів контрольної групи (p=0,11). Смертність протягом 30 днів при застосуванні незиритиду склала 8,6%, а в групі контролю — 5,5% (відносний ризик 1,56 при 95% довірчому інтервалі 0,75–3,24; p=0,2).

У дослідженні VMAC показано, що внутрішньовенне введення незиритиду порівняно з нітрогліцерином призводило до статистично більш вираженого зниження ТЗЛК протягом перших 15 хв, яке зберігалося протягом 24 год (рис. 1.5). Через 48 год у групі незиритиду ТЗЛК також був нижчий, ніж у групі нітрогліцерину. Ступінь зменшення вираженості симптомів через 3 і 24 год в обох групах була однаковою. У цілому застосування незиритиду порівняно з нітрогліцерином більш рідко супроводжувалося розвитком побічних ефектів, проте частота виникнення артеріальної гіпотензії в обох групах була однаковою.

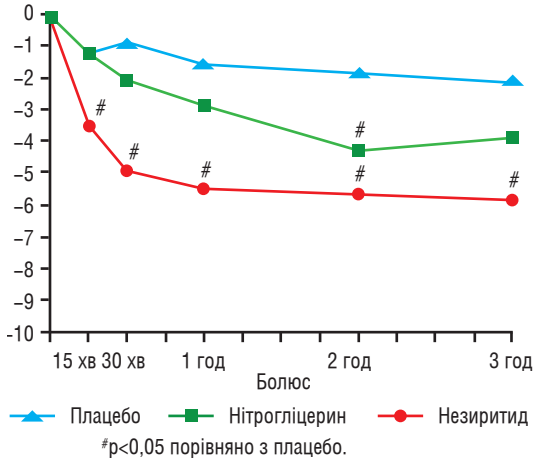


Рис. 1.5. *ТЗЛК. Результати дослідження VMAC*

Крім того, результати клінічних досліджень вказують на те, що застосування незиритиду може знижувати частоту повторних госпіталізацій з приводу ГСН. Так, у дослідженні VMAC частота повторних госпіталізацій з приводу ГСН протягом 30 днів у групах незиритиду і плацебо становила 7 і 13% відповідно. В іншому дослідженні були отримані подібні дані, частота повторних госпіталізацій з приводу СН у групах незиритиду і добутаміну склала 4 і 13% відповідно (p=0,081). У дослідженні PROACTION (Prospective Randomized Outcomes Study of Acutely Decompensated Congestive Heart Failure Treated Initially in Outpatients with Natrecor) застосування незиритиду порівняно із стандартною терапією знижувало частоту повторних госпіталізацій протягом 30 днів на 57% (p=0,058). Хоча у всіх зазначених дослідженнях позитивний ефект незиритиду не досягав рівня статистичної значимості, отримані дані свідчать про доцільність проведення подальшого дослідження цього препарату.

З огляду на це можна зробити висновок, що незиритид ефективний щодо поліпшення гемодинамічних параметрів, але його застосування не сприяє покращанню клінічних результатів. На сьогодні препарат може бути рекомендований тільки для короткочасного застосування. Загалом остаточна оцінка буде залежати від результатів нещодавно розпочатого дослідження. Крім того, препарат поки що не зареєстрований в Україні.

Оскільки внутрішньовенне введення вазодилататорів призводить до швидкого покращання гемодинаміки і зменшення вираженості симптомів, ці препарати слід застосовувати на ранніх етапах лікування ГСН. Така терапія показана при недостатній ефективності внутрішньовенного введення діуретиків або при наявності помірних або виражених проявів застою, але лише в тих випадках, коли рівень САТ >90 мм рт. ст.

Інотропні засоби

Створення нових неглікозидних інотропних препаратів, таких як деривати катехоламінів (до-

памін, добутамін), агоністи β-адренорецепторів (преналтерол, ксамотерол), кілька поколінь інгібіторів ФДЕ (амринон, мільринон, еноксимон, веснаринон), сенситизатори кальцію (пимобендан, левосимендан), дозволило досягти більш значного підвищення скоротливості міокарда, ніж при використанні глікозидів, не викликаючи побічних реакцій, властивих останнім. Проте результати численних досліджень показали, що використання потужних позитивних інотропних препаратів у лікуванні СН можливо лише шляхом застосування коротких курсів, коли різке підвищення серцевого викиду дозволяє досягти підвищення діурезу і виведення пацієнта зі стану тяжкої декомпенсації. Проте чим сильніший інотропний ефект цих препаратів, тим більше вони підвищують смертність хворих із СН при тривалому лікуванні. Негативний вплив тривалого застосування неглікозидних інотропних стимуляторів на прогноз хворих із СН був доведений у багатьох багатоцентрових подвійних сліпих рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях.

Враховуючи вищевказане, були сформульовані уявлення про ідеальний інотропний засіб, відповідно до яких він повинен:

- підвищувати скоротливість міокарда;
- підвищувати серцевий викид;
- оптимізувати периферичний кровообіг;
- зменшувати застій у легенях;
- не викликати аритмогенного ефекту;
- не викликати тахікардію;
- усувати або знижувати клінічні прояви СН;
- запобігати розвитку СН;
- підвищувати виживаність та якість життя.

Історично препарати з позитивною інотропною дією становили основу додаткової терапії ГСН, оскільки вони поліпшують гемодинамічні показники, в першу чергу підвищують ХОК (схема 1.3).

В якості резервних для лікування хворих із низьким і дуже низьким ХОК слід розглядати інотропні лікарські засоби, оскільки переконливих даних про доцільність їх застосування немає, проте їх використання підвищує частоту розвитку побічних ефектів. Так, застосування мільринону часто призводить до артеріальної гіпотензії, тому при САТ <90 мм рт. ст. доцільніше використати добутамін. При достатньому рівні АТ вибір інотропного препарату повинен визначатися наявністю або відсутністю супутньої терапії блокаторами β-адренорецепторів. Оскільки дія добутаміну зумовлена стимулюванням активності β-адренорецепторів, на фоні тривалої терапії блокаторами β-адренорецепторів для досягнення клінічно значимого підвищення ХОК необхідно застосовувати більш високі дози добутаміну. Навпаки, супутня терапія блокаторами β-адренорецепторів не знижує ефективність застосування мільринону при ГСН, а для левосимендану — покращує результати лікування. Відповідно у хворих, які приймають блокатори β-адренорецепторів протягом тривалого часу, краще використовувати препарати мільринону (не зареєстровані в Україні) або левосимендану (зареєстровані в Україні). Якщо терапію блокаторами β-адренорецепторів не проводили, допускається застосування будь-якого інотропного засобу.

Ефективність застосування мільринону при ГСН оцінювалася лише в одному великому контрольованому дослідженні, при цьому між групами мільринону і плацебо не було виявлено статистично значимих розбіжностей щодо тривалості перебування в стаціонарі, вираженості симптомів або смертності. Більше того, в групі мільринону частіше фіксували побічні ефекти, особливо стійку артеріальну гіпотензію і тахіаритмії. AHA й ACC не рекомендують використовувати переривчасту терапію інотропними препаратами при амбулаторному лікуванні хворих із вираженою ХСН, оскільки така терапія може підвищувати смертність та частоту розвитку інших негативних клінічних наслідків.

Інотропні засоби рекомендовані при наявності периферичної гіпоперфузії (артеріальна гіпотензія, погіршення функції нирок) незалежно від наявності явищ застою або набряку легень, рефрактерних до терапії діуретиками і вазодилататорами в оптимальних дозах.

Допамін

Допамін є природним попередником норадреналіну. Дозозалежно впливає на α- і β-адренорецептори за рахунок вивільнення норадреналіну з гранулярних депо пресинаптичних нервових закінчень, тобто має непряму адреноміметичну дію.

У низьких дозах (<2 мкг/кг/хв внутрішньовенно) допамін переважно діє на периферичні допамінергічні рецептори і знижує периферичний опір. Вазодилатацію виявляють у нирках, органах черевної порожнини, судинах коронарного і церебрального русла, супроводжується покращанням ниркового кровотоку, ШКФ, підвищенням діурезу і виділенням натрію, посиленням відповіді на діуретики.

У дозах 2–5 мкг/кг/хв допамін проявляє себе як агоніст β-адренорецепторів — підвищує ЧСС, серцевий викид і УОК; при цьому незначно впли-

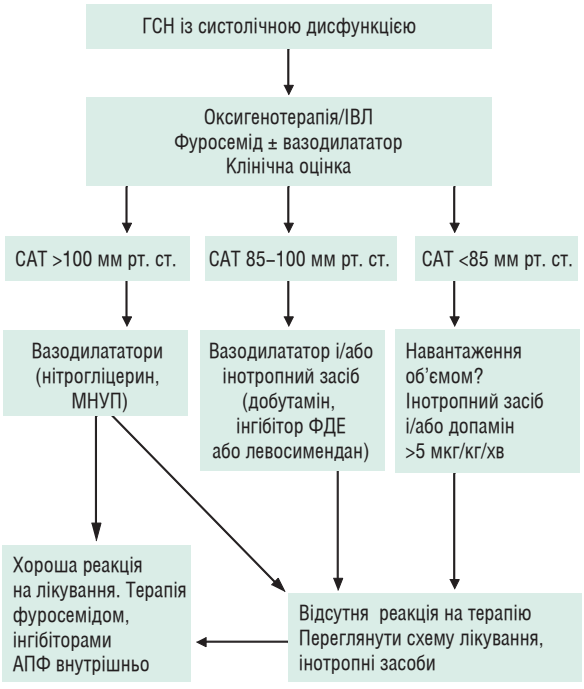


Схема 1.3. *Обгрунтування застосування інотропних засобів при ГСН*

ває на ЗПСО. При підвищенні дози >5 мкг/кг/хв підвищує ЧСС, серцевий викид і УОК; при цьому частково впливає на ЗПСО. Проте при підвищенні дози >5 мкг/кг/хв починає домінувати α-міметичний ефект допаміну, що проявляється у вигляді підвищення АТ і венозного тиску, вазоспазму, підвищення переднавантаження ЛШ, зниження мезентеріального та ниркового кровотоку. Коронарний кровоток при інфузії допаміну може підвищуватися як у відповідь на збільшення роботи міокарда, так і внаслідок прямої дилатаційної дії (стимуляція допамінових DA 1-рецепторів) на коронарні артерії.

Внаслідок здатності допаміну виявляти позитивну інотропну дію на міокард і при цьому підвищувати АТ, його часто використовують для терапії критичних станів, пов'язаних з гіпотензією, а також для стабілізації гемодинаміки відразу після відновлення роботи серця при серцево-легеневій реанімації.

У такий спосіб допамін можна використати як інотропний засіб (>2 мкг/кг/хв внутрішньовенно) при ГСН, що супроводжується гіпотензією. Інфузія низьких доз допаміну (<2–3 мкг/кг/хв) здатна покращити нирковий кровотік і посилити діурез при ХСН з гіпотензією і олігурією.

Добутамін

Добутамін — синтетичний катехоламін, спеціально розроблений для лікування хворих із СН. На сьогодні завдяки таким його ефектам, як підвищення серцевого викиду, зниження ЗПСО, помірне підвищення ЧСС, помірне зниження тиску в легеневих капілярах, зниження кінцевого діастолічного тиску ЛШ, показання для призначення добутаміну значно розширилися і включають:

- стани, що супроводжуються низьким серцевим викидом;
- ГСН, яка вперше виникла;
- загострення ХСН;
- необхідність застосування препарату з меншою вазопресорною активністю, ніж у норепінефрину або допаміну;
- зниження перфузії органів і тканин;
- підвищений тиск наповнення шлуночків;
- необхідність збільшення транспорту кисню до тканин;
- порушення кровообігу при агресивних режимах ШВЛ.

Добутамін здійснює пряму стимулюючу дію на β_1- і β_2-адренорецептори. Вазоконстрикторний ефект добутаміну, зумовлений стимуляцією α-рецепторів, нейтралізується судинорозширювальним ефектом, пов'язаним із стимуляцією β_2-адренорецепторів. У результаті сумарний судинний ефект добутаміну зводиться до незначних змін ЗПСО.

Контрактильність ЛШ на фоні застосування добутаміну збільшується завдяки стимуляції β_1- і α-рецепторів, тоді як підвищення ЧСС в основному зумовлено дією препарату на β_1-рецептори. Тому позитивна інотропна дія препарату більш виражена, ніж хронотропна. У дозах, які викликають подібно епінефрину і норепінефрину підвищення серцевого викиду, добутамін у значно нижчому ступені, ніж ці препарати, підвищує ЧСС і ЗПСО. Ця особливість дії забезпечує певні клінічні переваги добутаміну перед іншими катехоламінами.

Добутамін здійснює пряму дію на β-адренорецептори, що вигідно відрізняє його від допаміну, дія якого на ці рецептори опосередкована вивільненням норадреналіну в нервових закінченнях. Позитивний інотропний ефект проявляється покращанням функціонування шлуночків серця та підвищенням продуктивності їх роботи, що супроводжується зниженням тиску в малому колі кровообігу, ЦВТ, тиску в правому і лівому передсерді. Ця властивість добутаміну дозволяє застосовувати його як засіб монотерапії у хворих із вираженою лівошлуночковою СН, коли переднавантаження збільшене і тиск у легеневих капілярах перевищує 18 мм рт. ст.

Внутрішньовенне введення добутаміну в дозах 2–15 мкг/кг/хв супроводжується підвищенням серцевого викиду, головним чином за рахунок

збільшення ударного об'єму серця, внаслідок посилення скоротливості міокарда. Ударний об'єм і серцевий викид підвищуються при відносно невеликому підвищенні АТ і ЧСС. ЗПСО у хворих СН знижується при застосуванні добутаміну як за рахунок рефлекторного зменшення симпатоміметичної дії, так і внаслідок прямого вазодилататорного ефекту. Зниження постнавантаження, зумовлене добутаміном, у сукупності з його позитивною інотропною дією полегшує викид крові з ЛШ, сприяючи тим самим підвищенню серцевого викиду. Підвищення ударного об'єму і ФВ, що відображає підвищення ефективності роботи ЛШ, призводить до зменшення його КСО. При інфузії добутаміну в дозі 5 мкг/кг/хв відбувається підвищення серцевого викиду на 35%, коронарного кровотоку — на 37%, а споживання міокардом кисню — лише на 20%. У дозі 10 мкг/кг/хв препарат підвищує ці показники на 65, 51 і 40% відповідно.

Більшість медикаментозних засобів із судинорозширювальними та інотропними властивостями викликає підвищення внутрішньолегеневого шунтування при легеневих захворюваннях. Добутамін не є виключенням і за рахунок послаблення гіпоксичної вазоконстрикції (рефлекс Ейлера — Лільєстранда) покращує перфузію погано вентильованих ділянок, підвищуючи тим самим венозне «домішування» в легенях. Проте оксигенація артеріальної крові при цьому найчастіше не знижується і навіть зростає завдяки збільшенню серцевого викиду і вмісту кисню у венозній крові.

При інфузії добутаміну функція нирок зазвичай покращується, що призводить до підвищення діурезу, кліренсу креатиніну та екскреції натрію. Покращання функції нирок відбувається внаслідок підвищення серцевого викиду і вторинного підвищення перфузії нирок, а не в результаті прямої дилатуючої дії на ниркові судини, як при застосуванні допаміну. Нещодавно було показано, що інфузія добутаміну покращує перфузію органів черевної порожнини.

Тривала інфузія добутаміну (>24–48 год) може призводити до розвитку толерантності і часткової втрати гемодинамічного ефекту; завершення терапії добутаміном — до розвитку зворотної артеріальної гіпотензії, застійних явищ, дисфункції нирок. Цього можна уникнути, якщо відміну добутаміну проводити поступово (ступінчасте зниження дози на 2 мкг/кг/хв щодня) і оптимізації пероральної вазодилатуючої терапії, наприклад використання інгібіторів АПФ.

Доцільність застосування добутаміну при ГСН підтверджується результатами ряду невеликих досліджень, у яких на фоні його застосування відзначали покращання гемодинамічних показників. Проте результати більш вагомих досліджень, у яких оцінювали показники смертності і захворюваності, не виявили його істотних переваг.

У дослідженні PRECEDENT (Prospective Randomized Evaluation of Cardiac Ectopy with Dobutamine or Nesiritide Therapy) було показано, що застосування добутаміну порівняно з незиритидом підвищує частоту виникнення шлуночкової екстрасистолії і пароксизмів шлуночкової аритмії, але рідше супроводжується розвитком артеріальної гіпотензії.

Інгібітори ФДЕ (амринон, мільринон, еноксимон, веснаринон)

Мільринон і еноксимон є інгібіторами ФДЕ III типу, які застосовують у клінічній практиці. Після введення цих лікарських засобів пацієнтам із прогресуючою СН відзначають значно виражений інотропний, лузітропний і судинорозширювальний ефекти, підвищення серцевого викиду і ударного об'єму при одночасному зниженні тиску в ЛА, ТЗЛК, а також системного і легеневого судинного опору. Препарати цієї групи в Україні не зареєстровані.

Левосимендан

Новий представник класу інотропних препаратів, неглікозидний кардіотонічний лікарський засіб із властивостями вазодилататора, що застосовують для лікування гострої декомпенсованої СН більш ніж у 40 країнах, включаючи Україну. Виявляє два основних механізми дії: підвищення чутливості до Ca^{2+} контрактильних протеїнів-кардіоміоцитів, що визначає позитивну інотропну дію, а також активацію м'язових K^+-каналів, що призводить до периферичної вазодилатації. Левосимендан виявляє також помірну інгібуючу активність до ФДЕ. Крім того, активний метаболіт левосимендану проявляє подібний механізм дії і має тривалий період напіввиведення, що забезпечує збереження ефекту протягом декількох діб після припинення введення препарату.

Результати клінічного вивчення в дослідженнях LIDO (Longitudinal Investigation of Depression Outcomes, 203 хворих) і RUSSLAN (Randomised study on Safety and effectiveness of Levosimendan in patients with left ventricular failure due to an Acute myocardial infarction, 504 хворих) дозволили припустити, що разом із сприятливою дією на симптоми захворювання та параметри гемодинаміки, короткочасна внутрішньовенна інфузія левосимендану у хворих з ГСН і значно порушеною скорочувальною здатністю ЛШ

може мати перевагу як над добутаміном, так і плацебо щодо впливу на смертність у найближчі 6 міс. Аналогічна закономірність була виявлена у дослідженні CASINO (the Calcium Sensitizer or Inotrope or None in Low-Output Heart Failure study, 291 хворий). Проте кількість досліджених хворих була незначною, щоб з впевненістю говорити про переваги такої терапії.

Нові дані про ефективність і безпеку левосимендану при ГСН були отримані в інших дослідженнях REVIVE II (The second Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy) і дослідженні SURVIVE (Survival of Patients With Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support). У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні REVIVE II проводили порівняння ефективності та безпеки левосимендану і плацебо. Набір пацієнтів здійснювався в 103 центрах, було включено 600 хворих віком старше 18 років із ФВ ЛШ ⩽35%, яка була визначена в найближчі 12 міс, госпіталізованих у попередні 24 год із декомпенсацією СН. Обов'язковою умовою було збереження задишки в стані спокою після внутрішньовенного введення сечогінних засобів. Спочатку внутрішньовенно вводили навантажувальну дозу левосимендану 6–12 мкг/кг із подальшою інфузією 0,1 мкг/кг/хв протягом 1 год і підвищенням дози до 0,2 мкг/кг/хв у випадку хорошої переносимості. Тривалість введення левосимендану або плацебо становила 24 год. Середній вік хворих, включених у дослідження, — 63 роки, ФВ — у середньому 22%, інгібітори АПФ отримували 76–78% пацієнтів, блокатори β-адренорецепторів — 68–69%, спіронолактон — 37%, внутрішньовенне введення вазодилататорів або позитивних інотропних препаратів проводили у 26–27%.

Первинною кінцевою точкою була зміна симптомів, смерть або збільшення ступеня тяжкості СН у перші 5 діб після рандомізації. Це перше дослідження, в якому оцінювався вплив втручання на клінічний перебіг захворювання в цілому за період, що відповідає тривалості строку типової госпіталізації в США. Такий підхід представляється більш вагомим, ніж вивчення окремих симптомів або однієї кінцевої точки.

У групі левосимендану поліпшення симптомів відзначали вірогідно частіше, а погіршення — рідше, ніж у групі плацебо (p=0,015). При цьому наявність клінічного погіршення констатували при наявності однієї з наступних подій: смерть; збереження або погіршення симптомів СН, незважаючи на лікування вазодилататорами, сечогінними або інотропними препаратами; помірне або виражене погіршення загальної оцінки свого стану хворим через 6 год, 24 год і 5 діб. Клінічний стан не змінився приблизно у рівної кількості хворих в обох групах. Ефект левосимендану проявлявся вже через 6 год після початку введення препарату. Аналогічну закономірність відзначали при оцінці вираженості задишки (табл. 1.16).

Таблиця 1.16

Стан хворих (покращання) у дослідженні REVIVE II

Час оцінки	Левосимендан,% (n=299)	Плацебо,% (n=301)	p
24 год (на кінець інфузії)	60	46	0,026
48 год	63	58	0,053
5 діб	76	65	0,001

Смертність протягом 90 діб була вторинною кінцевою точкою. У цей період серед хворих, що отримували левосимендан, померло 15,1% хворих, плацебо — 11,6% (різниця не достовірна). Проте кількість померлих у групі, що отримувала левосимендан, на 5-ту добу лікування була вірогідно менша, ніж у групі порівняння.

Таким чином, дослідження REVIVE II продемонструвало позитивний вплив левосимендану на клінічні прояви ГСН, що проявляється під час 24-годинної інфузії і зберігається як мінімум 4 доби після її закінчення. Проте при подальшій інтерпретації результатів цього дослідження необхідно враховувати, що воно не було спланованe з метою оцінки впливу терапії на смертність.

При об'єднанні результатів плацебо-контрольованих досліджень левосимендану при ГСН (CASINO, REVIVE I, REVIVE II і RUSSLAN) за загальними даними ризик смерті протягом 6 міс у групах, що отримували левосимендан і плацебо, істотно не відрізнявся.

Основні побічні ефекти левосимендану відповідають особливостям його фармакологічної дії: головний біль і артеріальна гіпотензія пов'язані з вазодилатуючими властивостями, аритмії — з позитивною інотропною дією. Тому можна чекати їх частішого виникнення порівняно з використанням плацебо.

Рандомізоване проспективне подвійне сліпе дослідження з подвійним маскуванням SURVIVE щодо порівняння ефективності і безпеки левосимендану та добутаміну проводили в 75 центрах 8 країн Європи, до нього було включено 1327 хворих. На сьогодні це найбільше клінічне дослідження внутрішньовенного застосування інотропних лікувальних засобів при ГСН, у якому оцінювали вплив короткотривалого введення

препаратів на виживаність у віддалені періоди захворювання. Включали хворих із ФВ <30%, що визначалася в найближчі 12 міс, госпіталізованих із гострою декомпенсацією СН і недостатньою ефективністю терапії при внутрішньовенному введенні сечогінних і/або вазодилататорів. Левосимендан вводили протягом 24 год (навантажувальна доза 12 мкг/кг за 10 хв із подальшою інфузією 0,1 мкг/кг/хв і збільшенням через 1 год до 0,2 мкг/кг/хв при хорошій переносимості); одночасно використали плацебо добутаміну. Добутамін вводили в дозі 5–40 мкг/кг/хв протягом 24 год і більше; одночасно використовували плацебо левосимендану. Крім того, у випадку клінічної необхідності протягом 6-місячного періоду спостереження була можливість повторного сліпого введення того лікувального засобу, до якого хворий був рандомізований на початку дослідження.

Середній вік хворих, включених у дослідження, становив 66–67 років, ХСН була у 88% хворих (в інших випадках причиною госпіталізації була ГСН, що вперше виникла), у 76% випадків СН була ішемічного генезу, ФВ — у середньому 24%. Тривалість введення левосимендану — у середньому 23 год, добутаміну — 39 год (середня доза — 6 мкг/кг/хв).

Первинною кінцевою точкою була загальна смертність протягом 6 міс. Кількість хворих у дослідженні дозволяло з достатньою вірогідністю продемонструвати зниження смертності в групі левосимендану в цей період на 25% порівняно з групою, що отримувала добутамін.

Хоча і відзначена тенденція до переваги левосимендану в ранній період після початку введення досліджуваних препаратів, загальна смертність хворих на жодному з етапів дослідження в групах левосимендану і добутаміну вірогідно не відрізнялася (табл. 1.17).

Таблиця 1.17

Загальна смертність у дослідженні SURVIVE

Час оцінки	Левосимендан,% (n=664)	Добутамін,% (n=663)	Відносний ризик (95% довірчий інтервал)
180-та доба (первинна кінцева точка)	26,1	27,9	0,91 (0,74–1,13)
31-ша доба (вторинна кінцева точка)	11,9	13,7	0,85 (0,63–1,15)
5-та доба (ретроспективний аналіз)	4,4	6,0	0,72 (0,44–1,16)

По вторинним точкам, які характеризують клінічну ефективність (кількість днів, проведених хворими, що вижили, поза стаціонаром, оцінка вираженості задишки і зміна загальної оцінки свого стану через 24 год після початку лікування, серцево-судинна смертність через 6 міс), групи вірогідно не відрізнялися. Разом із тим вміст МНУП після початку введення левосимендану знижувався приблизно вдвічі і залишався таким, як мінімум, протягом 5 діб, тоді як зниження в групі добутаміну було менш вираженим ($p<0,0001$ для відмінностей між групами через 1, 3 і 5 діб). Через 5 діб від початку терапії ступінь зниження вмісту цього маркера тяжкості СН склав 46% у групі левосимендану і 13% у групі добутаміну; це найбільш вагоме зниження рівня МНУП у клінічних випробуваннях при ГСН.

Таким чином, отримані факти свідчать про більш виражений вплив левосимендану на окремі прояви захворювання порівняно з добутаміном. Єдиним негативним моментом є більш часте виникнення миготливої аритмії. При об'єднанні результатів трьох досліджень щодо порівняння левосимендану і добутаміну з подібним протоколом введення левосимендану (CASINO, LIDO і SURVIVE) загальна кількість хворих склала 1730, а смертність через 6 міс від початку лікування виявилася вірогідно нижче в групі осіб, що отримували левосимендан ($p=0,032$).

Підводячи підсумки результатів досліджень REVIVE II і SURVIVE, левосимендан зменшує симптоми, покращує клінічний перебіг гострої декомпенсації СН порівняно з плацебо і має перевагу над добутаміном щодо впливу на окремі прояви захворювання. Разом з тим при використанні левосимендану можна чекати більш частого виникнення миготливої аритмії і цей ефект помітний як при порівнянні з плацебо, так і з добутаміном. Наскільки це пов'язано зі здатністю левосимендану дещо знижувати рівень калію в крові, поки не зрозуміло. Частота виникнення шлуночкової тахікардії при використанні левосимендану теж підвищується, проте помітних відмінностей у цьому випадку порівняно з добутаміном не виявлено.

Згідно з даними про вплив на смертність протягом тривалого часу, левосимендан вірогідно не відрізняється від плацебо і не має вираженої переваги над добутаміном. Проте у зв'язку із невеликою кількістю хворих, які брали участь у дослідженні, з упевненістю робити висновок про цей аспект дії препарату неможливо.

Вірогідно, дослідження, що тривають, допоможуть підтвердити отримані результати, а також визначити перспективні напрямки подальшого вивчення левосимендану. Дані проведених досліджень не змінили уявлень про місце цього лікарського засобу в лікуванні ГСН: у цей час інфузію левосимендану розглядають як додаткове втручання у хворих з низьким серцевим викидом у зв'язку із значним порушенням скоротності міокарда без ознак гіповолемії, вираженої артеріальної гіпотензії і при відсутності відповіді на стандартну терапію (внутрішньовенне введення сечогінних і вазодилататорів в оптимальних дозах). З появою левосимендану в розпорядженні лікарів, порівняно з добутаміном, з'явився інший ефективний кардіотонічний препарат. З урахуванням накопичених фактів, добутамін має переваги при наявності артеріальної гіпотензії та при ряді інших протипоказань до призначення левосимендану (тяжке порушення функції печінки і нирок, гіперчутливість), тоді як в інших випадках більш вираженої дії слід очікувати від левосимендану. У випадках, коли клінічної стабілізації при декомпенсованій СН домогтися не вдається, незважаючи на приєднання до лікування більш доступного за ціною добутаміну, варто призначати левосимендан.

Левосимендан використовують у вигляді тривалої внутрішньовенної інфузії протягом 6–24 год, проте гемодинамічні ефекти зберігаються >48 год після закінчення інфузії. Тахікардія і артеріальна гіпотензія, які описані при інфузії високих доз левосимендану, не дозволяє застосовувати його при САТ <85 мм рт. ст. Важливою рисою левосимендану є можливість реалізації його позитивних гемодинамічних ефектів (підвищення ударного викиду, зниження тиску наповнення ЛШ, ЗПСО і опору в легеневих судинах при незначному зниженні АТ) на фоні супутнього використання блокаторів β-адренорецепторів.

Серцеві глікозиди

Серцеві глікозиди інгібують міокардіальну Na^+/K^+-АТФазу, у такий спосіб підвищуючи обмін Ca^{2+}/Na^+, що проявляється позитивним інотропним ефектом. При ГСН серцеві глікозиди незначною мірою підвищують серцевий викид і знижують тиск наповнення. У пацієнтів із тяжкою ХСН і епізодами гострої декомпенсації прийом серцевих глікозидів є ефективним способом їх запобігання. У той же час доведено, що у пацієнтів, які отримують серцеві глікозиди після ІМ, підвищена активність КФК у крові відзначається більш тривалий час, а при наявності гострого ІМ і ГСН використання похідних наперстянки може сприяти виникненню загрозливих для життя аритмій. Таким чином, інотропна підтримка з використанням серцевих глікозидів при ГСН не рекомендується, особливо при наявності гострого коронарного синдрому.

У табл. 1.18 наведена характеристика інотропних препаратів, що застосовуються при ГСН.

Таблиця 1.18

Препарат	Доза при болюсному введенні	Доза при інфузійному введенні
Добутамін	Немає	2–20 мкг/кг/хв (β+)
Допамін	Немає	Менше ніж 3 мкг/кг/хв: ниркový ефект (δ+) 3–5 мкг/кг/хв: інотропна дія (β+) Більше 5 мкг/кг/хв: (β+), вазопресорна дія (α+)
Левосимендан	12–24 мкг/кг протягом 10 хв*	0,1 мкг/кг/хв, може бути підвищена до 0,2 або знижена до 0,05 мкг/кг/хв
Норепінефрин	Немає	0,2–1,0 мкг/кг/хв
Епінефрин	1 мг можна вводити внутрішньовенно при реанімаційних заходах	0,05–0,5 мкг/кг/хв

*Рекомендоване дозування. При наявності артеріальної гіпотензії терапію слід починати з інфузії, виключаючи болюсне введення.

Інгібітори АПФ при ГСН

На сьогодні дослідження ефективності інгібіторів АПФ у хворих з ГСН не проводили, за винятком СН після ІМ, де вивчали віддалений ефект.

Імовірно, інгібітори АПФ не показані на ранньому етапі стабілізації стану пацієнтів із ГСН. Проте оскільки зазначені пацієнти належать до групи високого ризику, інгібітори АПФ мають велике значення в лікуванні ГСН і гострого ІМ. Тому сьогодні обговорюється питання — коли слід починати терапію інгібіторами АПФ і кому вони найбільш показані.

Гемодинамічні ефекти інгібіторів АПФ зумовлені зниженням утворення ангіотензину II і підвищенням вмісту брадикініну, що призводить до зниження ЗПСО і посилення натрійурезу. Короткочасна терапія асоціюється зі зниженням вмісту в плазмі крові ангіотензину II і альдостерону з одночасним підвищенням ангіотензину I і активності реніну.

З метою запобігання артеріальної гіпотензії слід уникати внутрішньовенного введення інгібіторів АПФ. Початкова доза повинна бути невисокою і прогресивно титруватися після стабілізації за умови моніторингу АТ та функції нирок.

Інгібітори АПФ необхідно з обережністю застосовувати у пацієнтів з мінімальним серцевим викидом, оскільки вони можуть значно знизити ШКФ. Ризик непереносимості інгібіторів АПФ підвищується при одночасному застосуванні НПЗП і при наявності двобічного стенозу ниркових артерій.

Блокатори β-адренорецепторів

На сьогодні немає даних про проведення досліджень ефективності блокаторів β-адренорецепторів при ГСН, спрямованих на вивчення покращання клінічного стану пацієнтів. Навпаки, вважали, що ГСН є протипоказанням для терапії препаратами цієї групи. Пацієнтів з ГСН при наявності вологих хрипів у нижніх відділах легень або артеріальної гіпотензії виключали з випробувань на ранній стадії після розвитку гострого ІМ. Застосування блокаторів β-адренорецепторів у пацієнтів без вираженої СН або артеріальної гіпотензії призводило до обмеження розмірів ушкодження міокарда, усунення складних порушень ритму серця і зменшення вираженості болю. Внутрішньовенне введення блокаторів β-адренорецепторів може бути доцільним у хворих з ангінозним болем, що не усувається наркотичними засобами, з повторними нападами ішемії міокарда, АГ, тахікардією або аритмією.

У пацієнтів з гострим ІМ, стан яких на фоні ГСН швидко стабілізується, блокатори β-адренорецепторів слід починати тестувати якомога раніше. У пацієнтів з ознаками ГСН на фоні ХСН блокатори β-адренорецепторів необхідно призначати відразу після стабілізації стану (звичайно протягом 3–4 діб).

Перша доза метопрололу, карведилолу, бізопрололу і небівололу для перорального прийому повинна бути невеликою з наступним поступовим підвищенням до цільового рівня. Титрування дози необхідно проводити залежно від індивідуальної реакції організму на лікування. Блокатори β-адренорецепторів можуть надмірно знижувати АТ та ЧСС. Пацієнти, що приймали блокатори β-адренорецепторів перед госпіталізацією у зв'язку з декомпенсацією СН, повинні продовжувати їх прийом; виключенням є необхідність проведення хворому інотропної терапії (у випадку застосування левосимендану можливо його поєднання з блокаторами β-адренорецепторів).

Терапія антикоагулянтами

Антикоагулянти широко застосовують в лікуванні гострого коронарного синдрому незалежно від наявності СН. Це також стосується і фібриляції передсердь. Доказів ефективності призначення нефракціонованого гепарину або низькомолекулярних гепаринів у комплексі стартової терапії ГСН дуже мало. У великому плацебо-контрольованому дослідженні із застосуванням підшкірної ін'єкції 40 мг еноксапарину у пацієнтів, госпіталізованих за невідкладними показаннями, включаючи велику кількість хворих СН, виявлено зниження частоти венозних тромбозів при відсутності впливу на клінічну симптоматику. Слід зазначити, що виникнення ознак гострої декомпенсації на фоні ХСН вимагає ретельного моніторингу згортальної системи крові, у зв'язку з частою наявністю у таких хворих дисфункції печінки. Низьмолекулярні гепарини протипоказані у випадку значного порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) і тромбоцитопенії (<100 000/мм^3 або зниженні в 2 рази і більше під час лікування гепарином).

Вазопресорна терапія у разі кардіогенного шоку

У комбінації з інотропними засобами та інфузією рідини на фоні відсутності оптимальної перфузії при поліпшеному серцевому викиді необхідно призначати терапію вазопресорами. Вазопресори також можна використовувати при реанімаційних заходах, а також для підтримки адекватної перфузії при загрозливій для життя артеріальній гіпотензії.

Епінефрин

Епінефрин — катехоламін із високим афінітетом (міцність зв'язку) відносно β_1-, β_2- і α-адренергічних рецепторів. Епінефрин використовують для інфузійного введення в дозах 0,05–0,5 мкг/кг/хв у випадку, коли добутамін не викликає клінічного ефекту і АТ залишається низьким. При цьому рекомендується пряме моніторування АТ, а також моніторинг параметрів гемодинаміки з використанням катетеризації ЛА.

Норепінефрин

Норепінефрин — катехоламін з високим афінітетом відносно α-адренорецепторів, який слід використовувати для підвищення ЗПСО. Норепінефрин-індуковане підвищення ЧСС розвивається менше, ніж на фоні дії епінефрину. Рекомендовані дози норепінефрину не відрізняються від таких епінефрину. Норепінефрин (0,2–1 мкг/кг/хв) має перевагу при низькому АТ на фоні зниженого ЗПСО, наприклад у випад-

ку септичного шоку. Норепінефрин дуже часто комбінують з добутаміном для покращання параметрів гемодинаміки.

ЗАГАЛЬНІ ПИТАННЯ ЛІКУВАННЯ ГСН

Інфекції

Пацієнти з вираженою ГСН схильні до різних інфекційних ускладнень, особливо часто з боку дихальної та сечовивідної системи, септицемії, внутрішньогоспітальним (нозокоміальним) інфекціям, викликаними грампозитивними збудниками. Підвищення вмісту СРБ і погіршення загального стану можуть бути єдиними проявами інфекції — температурна реакція часто відсутня. Ретельна профілактика інфекційних захворювань, підтримка цілісності слизових оболонок і шкірних покривів є важливими завданнями лікування ГСН. При необхідності слід призначати адекватну антибіотикотерапію.

Цукровий діабет

Розвиток ГСН часто пов'язаний з погіршенням метаболічного контролю і розвитком гіперглікемії. Застосування гіпоглікемізуючих препаратів слід припинити, а глікемічний контроль здійснювати за допомогою препаратів інсуліну короткої дії, залежно від вмісту глюкози в крові. Нормоглікемія підвищує виживаність пацієнтів із цукровим діабетом, що перебувають у критичному стані.

Катаболізм

Негативний енергетичний баланс — серйозна проблема при наявності ГСН. Це є наслідком зниження надходження калорій з їжею у зв'язку з погіршенням кишкового всмоктування. Слід підтримувати оптимальний баланс калорій та амінокислот. Визначення концентрації альбуміну в сироватці крові та стан азотистого балансу дозволяють моніторувати метаболічний статус пацієнта.

Ниркова недостатність

ГСН може викликати або спровокувати погіршення вже існуючої ниркової недостатності. Необхідний ретельний моніторинг функції нирок. Збереження функції нирок слід розглядати як одну із цілей при виборі терапевтичної стратегії у таких пацієнтів.

Існує ряд захворювань, при яких ГСН розвивається *de novo* або які є пусковим механізмом для розвитку декомпенсації ХСН. ІХС і гострий коронарний синдром є найчастішими причинами ГСН. Захворювання інших органів і систем можуть значно ускладнювати лікування ГСН.

ІХС

При гострому коронарному синдромі (нестабільна стенокардія або ІМ), ускладненому розвитком ГСН, показане проведення коронарної ангіографії. При гострому ІМ проведення реперфузійної терапії вірогідно знижує частоту розвитку ГСН. Черезшкірне коронарне втручання (ПКВ) або оперативне втручання (АКШ) можливі вже на ранніх стадіях захворювання. Якщо ні ПКВ, ні АКШ не можуть бути проведені в короткий термін, рекомендується проведення ранньої тромболітичної терапії.

Усім пацієнтам із гострим ІМ та ознаками СН показане проведення ехоКГ для оцінки загальної і локальної скорочувальної здатності міокарда, виявлення клапанної дисфункції (особливо мітральної регургітації) і виключення ряду інших станів (наприклад перикардиту, кардіоміопатії, ТЕЛА).

У випадку кардіогенного шоку у пацієнтів з гострим коронарним синдромом якнайшвидше необхідно провести коронарну ангіографію і процедуру реваскуляризації. Тимчасова стабілізація пацієнта може бути досягнута інфузійною терапією, внутрішньоаортальною балонною контрпульсацією, застосуванням фармакологічних інотропних препаратів.

Патологія клапанного апарату серця

ГСН може бути наслідком патології клапанного апарату серця (при гострій мітральній і аортальній недостатності, ендокардиті, аортальному або мітральному стенозі, тромбозі штучного клапана, розшаровуючій аневризмі аорти).

При наявності інфекційного ендокардиту на початку лікування обов'язкове призначення антибактеріальної терапії на фоні застосування інших фармакологічних засобів терапії ГСН. Дисфункція серця також може посилюватися при наявності міокардиту. Проте при інфекційному ендокардиті основною причиною розвитку ГСН є недостатність клапанів серця. Лікування слід починати негайно. При тяжкій гострій мітральній або аортальній регургітації необхідне оперативне втручання; проведення невідкладного хірургічного втручання потрібно і при аортальній недостатності.

Лікування ГСН при тромбозі штучного клапану серця (ТШКС)

ГСН внаслідок ТШКС асоційована з високою смертністю. У всіх пацієнтів із СН і підозрою на ТШКС необхідно провести рентгенографію органів грудної клітки і ехоКГ.

Тромболітична терапія використовується при ТШКС правих відділів серця, а також у кан-

дидатів на оперативне втручання з групи високого ризику. При ТШКС лівих відділів серця показане оперативне втручання.

Необхідно використовувати наступні препарати: інгібітор тканинного активатора плазміногену 10 мг внутрішньовенно болюсно з інфузією 90 мг протягом 90 хв; стрептокіназу 250 000–500 000 МО протягом 20 хв з наступною інфузією 1–1,5 млн МО протягом 10 год. Після тромболізису всім пацієнтам слід призначати нефракціонований гепарин у вигляді внутрішньовенної інфузії (збільшення АЧТЧ в 1,5–2 рази порівняно з нормальними величинами).

Розшаровуюча аневризма аорти

Гостра розшаровуюча аневризма аорти може бути причиною розвитку ГСН як з розвитком больового синдрому, так і без нього. Зазвичай ГСН розвивається на фоні гіпертензивного стану або гострої аортальної недостатності. Необхідно негайно встановити діагноз, оперативне втручання проводити за життєвими показаннями.

ГСН і АГ

ГСН є одним із найпоширеніших ускладнень гіпертензивних кризів. Клінічною ознакою ГСН при АГ є застій у легенях; у зв'язку зі швидкістю розвитку його називають спалахом набряку легень. У пацієнтів, госпіталізованих з ознаками набряку легень на фоні гіпертонічного кризу, часто не виявляють змін систолічної функції серця, а визначають погіршення процесів розслаблення ЛШ. Метою лікування є зменшення перед- і постнавантаження ЛШ, зменшення ішемії міокарда (при її наявності), адекватна вентиляція легень.

Лікування необхідно проводити негайно: оксигенотерапія, неінвазивна вентиляція з позитивним тиском, а при необхідності — ШВЛ, внутрішньовенне введення гіпотензивних засобів. Гіпотензивна терапія повинна викликати досить швидке (протягом 30–60 хв) зниження САТ і ДАТ на 30 мм рт. ст. Не слід намагатися відновити АТ до нормальних значень, це може призвести до зниження перфузії органів. Тому подальше зниження АТ слід проводити під контролем функції цих органів. Зниження АТ може бути досягнуто призначенням:

- внутрішньовенного введення петльових діуретиків, особливо при наявності ознак перевантаження рідиною, а також при наявній раніше ХСН в анамнезі;
- внутрішньовенного введення нітрогліцерину або нітропрусиду натрію для зниження перед- і постнавантаження, а також підвищення коронарного кровотоку;
- блокатори кальцієвих каналів (наприклад нікардипін, верапаміл) можна застосовувати пацієнтам з діастолічною дисфункцією і збільшеним постнавантаженням.

Блокатори β-адренорецепторів не слід використовувати при наявності набряку легень. Проте для купірування гіпертонічного кризу при феохромоцитомі ефективним є внутрішньовенне введення комбінованих блокаторів α- і β-адренорецепторів, наприклад лабеталолу — болюсне введення 10 мг з наступною інфузією 50–200 мг/год.

Ниркова недостатність

СН викликає гіпоперфузію нирок як безпосередньо, так і за допомогою активації нейрогуморальних механізмів. Неконтрольована комбінована терапія діуретиками, інгібіторами АПФ, НПЗП також може сприяти розвитку ниркової недостатності. Ниркова недостатність впливає на ефективність терапії СН, особливо при використанні дигоксину, інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II, спіронолактону. Преренальний стеноз артерій і постренальна обструкція (як причини виникнення ниркової недостатності) повинні бути виключені.

Підвищення вмісту креатиніну в сироватці крові більш ніж на 25–30% і/або досягнення концентрації >3,5 мг/дл (>266 мкмоль/л) є відносним протипоказанням для продовження терапії інгібіторами АПФ. Комбінація з інотропними засобами з позитивною дією посилює нирковий кровотік, дозволяє покращити функцію нирок, відновити ефективність діуретиків. При зниженні функції нирок може бути необхідним проведення діалізу, особливо при наявності гіпонатріємії, ацидозу та неконтрольованої затримки рідини. Вибір між перитонеальним діалізом, гемодіалізом та ультрафільтрацією залежить від технічного оснащення лікувальної установи.

Захворювання легень і бронхообструкція

При наявності у пацієнтів із ГСН бронхообструктивного синдрому необхідно використовувати бронходилататори. Бронходилататори можуть покращувати функцію серця, але не входять у схему терапії ГСН. Додатково до терапії зазвичай призначають 2,5 мг сальбутамолу (0,5 мл 0,5% розчину в 2,5 мл 0,9% розчину натрію хлориду) через небулайзер протягом 20 хв. Інгаляцію можна повторювати щогодини протягом декількох годин.

Порушення ритму серця і ГСН

Брадиаритмії. Брадикардія у пацієнтів із ГСН найчастіше є наслідком гострого ІМ, особливо при оклюзії правої коронарної артерії. Лікування брадиаритмій зазвичай починається з введення атропіну 0,25–0,5 мг внутрішньовенно, при необхідності введення можна повторити.

Ізопреналін — 2–20 мкг/хв у вигляді інфузій можна використати при AV-дисоціації або низькій шлуночковій відповіді. При наявності ішемії міокарда використовувати цей лікарський засіб не слід. Повільний шлуночковий ритм при фібриляції передсердь можна прискорити шляхом внутрішньовенного введення теофіліну зі швидкістю 0,2–0,4 мг/кг/год; на початку — болюсне введення, далі — у вигляді інфузії. При відсутності відповіді на фармакотерапію необхідно використовувати штучний водій ритму.

Суправентрикулярні тахіаритмії (СВТ). СВТ можуть ускладнювати перебіг ГСН або бути причиною її розвитку. Фібриляція передсердь з частою шлуночковою відповіддю також може викликати ГСН. Контроль ЧСС у пацієнта з СВТ і ГСН є першочерговим завданням.

У пацієнтів із рестриктивною кардіоміопатією або тампонадою серця зниження ЧСС слід проводити невідкладно, шляхом проведення відповідної фармако- або електроімпульсної терапії (кардіоверсія). Лікування фібриляції передсердь залежить від тривалості захворювання.

Пацієнти з ГСН і фібриляцією передсердь повинні отримувати антикоагулянтні препарати. Якщо порушення ритму має пароксизмальний характер, після стабілізації стану необхідно проводити кардіоверсію. Якщо фібриляція передсердь триває >48 год, необхідно призначити антикоагулянти (спочатку можливе застосування низькомолекулярних гепаринів) і проводити фармакотерапію, спрямовану на підтримку оптимальної ЧСС. При визначенні гемодинамічної нестабільності, абсолютно показана термінова кардіоверсія. Слід уникати призначення верапамілу і дилтіазему при пароксизмі фібриляції передсердь, тому що ці засоби погіршують перебіг СН і можуть викликати AV-блокаду III ступеня. Аміодарон і блокатори β-адренорецепторів використовують при фібриляції передсердь як для зниження ЧСС, так і для запобігання рецидиву (табл. 1.19).

Не слід використовувати антиаритмічні препарати I класу.

У випадку хорошої переносимості блокаторів β-адренорецепторів їх необхідно призначати всім пацієнтам із СВТ. Електроімпульсну терапію з седативними засобами при СВТ слід використовувати у пацієнтів із ГСН та артеріальною гіпотензією.

Таблиця 1.19

Лікування аритмії при ГСН

Фібриляція або тахісистолія шлуночків	Дефібриляція розрядами 200–300–360 Дж (перевага надається двофазній дефібриляції з максимальною потужністю 200 Дж). При відсутності ефекту ввести 1 мг епінефрину та/або 150–300 мг аміодарону
Шлуночкова тахікардія	При нестабільному стані пацієнта — електроімпульсна терапія, при стабільному — внутрішньовенне введення аміодарону
Синусова тахікардія або суправентрикулярна тахікардія	Застосування блокаторів β-адренорецепторів при клінічній та гемодинамічній переносимості: Метопролол 5 мг внутрішньовенно повільно (при необхідності можна повторити) Аденозин застосовується для уповільнення AV-провідності або для медикаментозної кардіоверсії тахікардії за типом re-entry Іноді застосовують: Есмолол 0,5–1,0 мг/кг протягом 1 хв, потім інфузія зі швидкістю 50–300 мкг/кг/хв або Лабеталол 1–2 мг болюсно, потім інфузія зі швидкістю 1–2 мг/хв (усього 50–200 мг) Лабеталол також застосовують при ГСН на фоні гіпертонічного кризу або феохромоцитомі у вигляді болюсного введення 10 мг (усього 300 мг)
Фібриляція або тріпотіння передсердь	По можливості — електроімпульсна терапія. Дигоксин 0,125–0,25 мг внутрішньовенно або блокатори β-адренорецепторів або аміодарон використовують для уповільнення AV-провідності. Аміодарон може індукувати медикаментозну кардіоверсію без погіршення функції ЛШ. Пацієнту слід призначити гепарин
Брадикардія	Атропін 0,25–0,5 мг внутрішньовенно, всього 1–2 мг. Як тимчасовий засіб — інфузія ізопреналіну (1 мг в 100 мл 0,9% розчину натрію хлориду, максимальна швидкість 75 мл/год, тобто 2–12 мкг/хв). При стійкості брадикардії до введення атропіну, необхідно почати черезшкірну або трансвенозну кардіостимуляцію. При гострому ІМ у випадку резистентної брадикардії можна використовувати теофілін: болюсно 0,25–0,5 мг/кг і в подальшому — інфузія зі швидкістю 0,2–0,4 мг/кг/год

Лікування загрозливих для життя аритмій

Фібриляція шлуночків і шлуночкова тахікардія вимагають проведення серцево-легеневої реанімації, у тому числі негайної кардіоверсії, при необхідності — вентиляційної підтримки дихання, а також застосування седативних засобів (у випадку моторного збудження або збереження свідомості), стійкого відновлення коронарного кровообігу при гострому коронарному синдромі. Аміодарон і блокатори β-адренорецепторів дозволяють знизити частоту повторного виникнення цих подій.

ГСН під час оперативного втручання

ГСН під час оперативного втручання зазвичай є наслідком ішемії міокарда, як правило, безбольової, тобто не асоційованої з больовим синдромом.

Немедикаментозне лікування ГСН

ГСН є серйозним ускладненням більшості захворювань серця. У ряді випадків термінове або екстрене хірургічне втручання значно покращує прогноз. До немедикаментозних втручань належать коронарна реваскуляризація, корекція анатомічних порушень, заміна або реконструкція клапана серця, а також тимчасова циркуляторна підтримка з використанням апаратів допоміжного кровообігу. ЕхоКГ є найкращим способом діагностики станів, при яких необхідний нефармакологічний підхід (алгоритм ведення хворих при гострому ІМ із застосуванням даних ехоКГ наведений у табл. 1.20).

Захворювання серця, що є причиною ГСН і вимагають оперативного втручання:

1. Кардіогенний шок після гострого ІМ при ураженні кількох коронарних судин.
2. Постінфарктний дефект міжшлуночкової перегородки.
3. Розрив стінки шлуночка.
4. Гостра декомпенсація наявної патології клапанного апарату.
5. Недостатність або тромбоз штучного клапана серця.
6. Аневризма аорти або розшаровуюча аневризма аорти в порожнину перикарда.
7. Гостра мітральна недостатність внаслідок:
   – ішемічного розриву сосочкових м'язів;
   – ішемічної дисфункції сосочкових м'язів;
   – міксоматозного розриву сухожильних хорд;
   – ендокардиту;
   – травми.
8. Гостра аортальна регургітація внаслідок:
   – ендокардиту;
   – розшаровуючої аневризми аорти;
   – закритої травми грудної клітки;
   – розриву аневризми синуса Вальсальви.
9. Гостра декомпенсація хронічної кардіоміопатії.

Таблиця 1.20

Алгоритм ведення хворих із ГСН при гострому ІМ: застосування ехоКГ

Алгоритм А ехоКГ
– рідина в порожнині перикарда (особливо при товщині шару >10 мм) – ехоущільнення в рідині – ехоознаки тампонади серця
ДІАГНОЗ: Розрив зовнішньої стінки шлуночка
Перикардіоцентез. Об'ємна інфузія. Інотропні засоби. Вирішити питання про ВАБК
Негайне оперативне втручання
Алгоритм Б ехоКГ
ДІАГНОЗ: Розрив МШП: локалізація; розмір; *Qp:Qc*
Фармакотерапія
Нестабільний стан пацієнта — ВАБК, ШВЛ, КЛА
Коронарна ангіографія
Негайне оперативне втручання
Алгоритм В ехоКГ
Ехоознаки гострої тяжкої мітральної регургітації +/– візуалізація розриву сосочкового м'яза
Якщо діагноз не встановлений — провести Чс-ехоКГ Якщо Чс-ехоКГ не дає результату — встановити КЛА для виключення розриву МШП
ДІАГНОЗ: Гостра мітральна регургітація
Фармакотерапія
Нестабільний стан пацієнта — ВАБК, ШВЛ, КЛА
Коронарна ангіографія
Негайне оперативне втручання
Алгоритм Г ехоКГ
– акінезія верхівки – гіперкінез базальних відділів МШП, ПСР
Відмінити: – препарати з позитивною інотропною дією, нітрати, ВАБК Призначити: блокатори β-адренорецепторів, стимулятори α-адренорецепторів
ЕхоКГ: низька ФВ без механічних ускладнень
Кардіогенний шок внаслідок «втрати» великої кількості міокарда
Фармакотерапія Призначити – ВАБК, ШВЛ, ПКВ або АКШ, АДК – Трансплантація серця

ВАБК — внутрішньоаортальна балонна контрпульсація; МШП — міжшлуночкова перегородка; *Qp:Qs* — відношення легеневого кровотоку до системного; Чс-ехоКГ — черезстравохідна ехоКГ; ПСР — передній систолічний рух; АДК — апарат допоміжного кровообігу.

Внутрішньоаортальна балонна контрпульсація

Контрпульсація є стандартним компонентом лікування пацієнтів із кардіогенним шоком або тяжкою лівошлуночковою недостатністю при дотриманні наступних умов:

I. Покращання не настає, незважаючи на об'ємну інфузію, інотропну підтримку.

II. Наявність вираженої мітральної регургітації або розриву міжшлуночкової перегородки — з метою гемодинамічної стабілізації.

III. Наявність тяжкої ішемії міокарда, що перешкоджає стабілізації стану, — базис для проведення коронарографії і реваскуляризації.

Внутрішньоаортальна балонна контрпульсація протипоказана при розшаровуючій аневризмі аорти або клінічно значимій аортальній недостатності. Її також не слід застосовувати при тяжких пошкодженнях периферичних судин, поліорганній недостатності, причинах ГСН, що не коригуються.

Апарат допоміжного кровообігу

Апарат допоміжного кровообігу — це механічний насос, що частково заміщає механічну роботу ЛШ. Апарат дозволяє розвантажити шлуночок, знизити навантаження на міокард і посилити периферичний кровотік. Деякі з таких пристроїв мають блок екстракорпоральної оксигенації. Якщо перебіг ГСН затягується, а трансплантацію серця провести неможливо, подальше використання апарата допоміжного кровообігу недоцільно.

Найчастішими ускладненнями при застосуванні апарата допоміжного кровообігу є тромбоемболія, кровотеча, інфекції.

Трансплантація серця

Трансплантацію серця необхідно розглядати як лікувальний захід при тяжкій ГСН із заздалегідь відомим несприятливим прогнозом. Прикладом може бути тяжкий гострий міокардит, післяпологова кардіоміопатія або гострий ІМ з несприятливим прогнозом після реваскуляризації. Проте трансплантація серця неможлива до того часу, поки не досягнута стабілізація стану — природним способом або за допомогою апарата допоміжного кровообігу.

ВИСНОВОК

Сучасні дані щодо діагностики та лікування ГСН за останні 10 років істотно збагатилися. Проведені нещодавно реєстри дозволили охарактеризувати більшість діагнозів хворих як декомпенсацію ХСН, а нові випадки ГСН пояснити загостренням ІХС або АГ. Дуже важливим є розроблений і погоджений об'єм обов'язкового обстеження для всіх хворих із ГСН, що дозволяє вчасно проводити диференціальну діагностику і стратифікацію ризику можливих ускладнень (це і лабораторні дослідження, й інструментальні методи оцінки структурно-функціональних особливостей серцево-судинної системи у хворих із ГСН). Лікарі-терапевти і кардіологи повинні не тільки призначати рекомендовані лікарські засоби хворим з декомпенсацією серцевої діяльності, але й визначати природу цієї декомпенсації. Важливим є більш активне залучення в процес лікування кардіохірургів та інтервенційних кардіологів, електрофізіологів для проведення реваскуляризації життєздатного міокарда, корекції набутих клапанних уражень міокарда (включаючи корекцію вираженої мітральної регургітації), проведення стимуляції серця для ресинхронізації його роботи (у випадку наявності блокади ніжок і розширення комплексу *QRS*) та ін. Слід пам'ятати, що позитивні короткочасні результати лікування ГСН необхідно трансформувати в тривалі позитивні результати. На цьому шляху перспективним є застосування патогенетичного базисного лікування основного захворювання, захист міокарда та функції нирок.

ЛІТЕРАТУРА

1. Abraham W.T., Adams K.F., Fonarov G.C. et al. (2005) In-Hospital Mortality in Patients With Acute Decompensated Heart Failure Requiring Intravenous Vasoactive Medications: An Analysis From the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). JACC, 46: 57–64.
2. Cleland J.G., Swedberg K., Follath F. et al. (2003) Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The EuroHeart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. Eur. Heart J., 24(5): 442–463.
3. Colucci W.S. (2001) Nesiritide for the treatment of decompensated heart failure. J. Card. Fail., 7(1): 92–100.
4. DiDomenico R.J. et al. (2004) Guidelines for Acute Decompensated Heart Failure Treatment. Ann. Pharmacother., 38: 649–660.
5. Earl G.L., Fitzpatrick J.T. (2005) Levosimendan: A Novel Inotropic Agent for Treatment of Acute Decompensated Heart Failure. Ann. Pharmacother., 39: 1888–1896.
6. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. Endorsed by the European Society of Intensive Care et al. (2005) Eur. Heart J., 26: 384–416.
7. Felker G.M., Adams K.F. Jr., Konstam M.A., et al. (2003) The problem of decompensated heart failure: nomenclature, classification, and risk stratification. Am. Heart J., 145 (2 suppl): S18–S25.
8. Gheorghiade M. et al. (2005). Acute Heart Failure Syndromes: Current State and Framework for Future Research. Circulation, 112: 3958–3968.
9. Gheorghiade M., Zannad F. (2005) Modern management of acute heart failure syndromes. Eur. Heart. J. Suppl., 7: B3–B7.
10. Jain P., Massie B.M., Gattis W.A. et al. (2003) Current medical treatment for the exacerbation of chronic heart failure resulting in hospitalization. Am. Heart J., 145(2 Suppl.): S3–S17.
11. Philip A., Poole-Wilson (2002) Treatment of Acute Heart Failure: Out With the Old, In With the New. JAMA, 287: 1578–1580.

ГЛАВА 2 ■ ХРОНІЧНА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

Л.Г. Воронков

ВИЗНАЧЕННЯ 1233
ЕПІДЕМІОЛОГІЯ 1233
Фактори ризику
ЕТІОЛОГІЯ ХСН 1236
ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ХСН 1236
Патофізіологічні механізми прогресування СН
Ремоделювання серця
Нейрогуморальна активація
Мобілізаційні нейрогуморальні системи
Контррегуляторні системи
Зміни з боку судинної системи
Зміни з боку нирок
Зміни з боку скелетних м'язів
Основні етапи клінічного прогресування ХСН: патофізіологічна характеристика
Доклінічний етап СН (безсимптомна дисфункція ЛШ)
Фаза розгорнутих клінічних проявів хронічної застійної СН
Раптова серцева смерть і її механізми у хворих із ХСН
ДІАГНОСТИКА ХСН 1242
Клінічні симптоми ХСН
Суб'єктивні симптоми ХСН
Об'єктивні клінічні ознаки ХСН
Комплексна оцінка клінічних симптомів і ознак ХСН
Інструментальна діагностика ХСН
ЕхоКГ
Рентгенографія органів грудної клітки
Електрокардіографія
Радіонуклідна вентрикулографія
Магнітно-резонансне дослідження серця
Холтерівське моніторування ЕКГ
Проби з дозованим фізичним навантаженням
Стрес-ехоКГ з добутаміном
Черезстравохідна ехоКГ
Оцінка варіабельності ритму серця
Оцінка функції зовнішнього дихання
Інвазивні методи дослідження серця
Лабораторні методи дослідження в діагностиці СН
Визначення вмісту НУП у плазмі крові
Гематологічні і біохімічні аналізи
КЛІНІЧНА ТЕРМІНОЛОГІЯ 1253
Ліво- і правосерцева недостатність. Лівошлуночкова, лівопередсердна, правошлуночкова і бівентрикулярна недостатність
ГСН і ХСН
Систолічна і діастолічна СН
ХСН зі збереженою фракцією викиду ЛШ
ХСН із підвищеним серцевим викидом
Застійна СН. Декомпенсована і стабільна СН
Недостатність кровообігу. Хронічна недостатність кровообігу
Остаточний діагноз ХСН
КЛАСИФІКАЦІЯ ХСН АСОЦІАЦІЇ КАРДІОЛОГІВ УКРАЇНИ 1257
УСКЛАДНЕННЯ ХСН 1259
Аритмії
Тромбоемболічні ускладнення
Пневмонія
Недостатність азотовидільної функції нирок
Печінкова недостатність
Серцева кахексія
ПРЕДИКТОРИ КЛІНІЧНОГО ПРОГНОЗУ 1260
ПРОФІЛАКТИКА СН 1261
Хворі з АГ
Пацієнти з ІХС
Статини
Блокатори β-адренорецепторів
Інгібітори АПФ
ЛІКУВАННЯ ХСН: ЗАГАЛЬНІ ЗАУВАЖЕННЯ 1263
Етіотропне лікування при СН
Мета лікування при ХСН
Модифікація способу життя і дотримання спеціальних рекомендацій
Фармакологічні засоби, призначення яких слід уникати
МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ ХСН ІЗ СИСТОЛІЧНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ ЛШ 1265

Загальні зауваження
Діуретики
Механізми і особливості дії
Тактика застосування
Проблеми, що виникають при лікуванні діуретиками хворих із ХСН, і шляхи їх вирішення
Калійзберігаючі діуретики
Інгібітори АПФ
Механізм дії інгібіторів АПФ
Тактика застосування інгібіторів АПФ
Проблеми, які можуть виникати при клінічному застосуванні інгібіторів АПФ
Блокатори β-адренорецепторів
Мотиви для застосування блокаторів β-адренорецепторів при ХСН
Механізми терапевтичного ефекту блокаторів β-адренорецепторів при ХСН
Тактика і особливості застосування
Антагоністи альдостерону
Дигоксин
Дози і особливості застосування
Дигіталісна інтоксикація
Профілактика дигіталісної інтоксикації
Антагоністи рецепторів ангіотензину II
СЕРЦЕВО-СУДИННІ ФАРМАКОЛОГІЧНІ ЗАСОБИ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ В ОКРЕМИХ КАТЕГОРІЙ ХВОРИХ ІЗ ХСН 1280
Антитромботичні препарати
Непрямі антикоагулянти
Антитромбоцитарні засоби
Нітрати
Неглікозидні інотропні засоби
Профілактика раптової серцевої смерті у хворих із ХСН і застосування антиаритмічних засобів
ЗАСТОСУВАННЯ ІНЖЕНЕРНИХ ПРИСТРОЇВ У ЛІКУВАННІ ТЯЖКОЇ ХСН 1285
Ресинхронізація шлуночків
Постійна РЕКС з паралельною функцією дефібрилятора (режим CRT-D)
Імплантовані пристрої допомоги ЛШ
Показання до хірургічного лікування при ХСН
ТРАНСПЛАНТАЦІЯ СЕРЦЯ..... 1288
ДЕКОМПЕНСОВАНА ХСН 1288
ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ БЕЗСИМПТОМНОЮ СИСТОЛІЧНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ ЛШ..... 1290
ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ХСН І ЗБЕРЕЖЕНОЮ СИСТОЛІЧНОЮ ФУНКЦІЄЮ ЛШ 1292
ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ ХСН У ХВОРИХ СТАРЕЧОГО ВІКУ..... 1293
ЛІТЕРАТУРА 1296

ВИЗНАЧЕННЯ

СН називають патофізіологічний стан, при якому серце внаслідок порушення своєї насосної функції не може задовольняти потреби метаболізму тканин.

Зазначений стан може проявлятися клінічними ознаками ХСН або ГСН і асоціюється з підвищеним ризиком смерті таких пацієнтів.

Перелік основних термінів, які часто вживаються для опису різних клінічних форм або варіантів СН, у діючій МКХ-10 відповідає рубрикам I50.0, I50.1, I50.9.

I50.0. Застійна серцева недостатність

Хвороба серця застійного характеру

Правошлуночкова недостатність (вторинна стосовно недостатності лівих відділів серця)

I50.1. Лівошлуночкова недостатність

Гострий набряк легень

Серцева астма

Недостатність лівих відділів серця

I50.9. Серцева недостатність без уточнення

Бівентрикулярна недостатність

Кардіальна, серцева або міокардіальна недостатність

За період після прийняття МКХ-10 (1992) з'явилися нові клінічні терміни, що застосовуються в міжнародних рекомендаціях з діагностики і лікування СН. Сучасна термінологія, що вживається для характеристики клінічних особливостей різних категорій хворих із ХСН, наведена у відповідному розділі.

За визначенням Робочої групи по серцевій недостатності Української асоціації кардіологів (2006), ХСН — це клінічний синдром з прогресуючим характером, типовими рисами якого є зниження толерантності до фізичних навантажень, затримка в організмі рідини і обмеження тривалості життя.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

За різними підрахунками ХСН на сьогодні хворіють щонайменше від 15 до 23 млн чоловік. За даними національних реєстрів різних країн середній (без врахування віку) показник поширеності

ХСН у популяції коливається від 1 до 5%. Зазначені коливання можуть бути, зокрема, пов'язані з відсутністю уніфікованих міжнародних епідеміологічних критеріїв СН. З віком поширеність СН прогресивно зростає. Так, за даними Фремінгемського дослідження поширеність СН серед чоловіків зростає від 0,8% у віковій категорії 50–59 років до 6,6% — у віці 80–89 років (у жінок від 0,8 до 7,9% відповідно).

Аналіз результатів довгострокового популяційного спостереження, здійсненого в рамках того ж Фремінгемського дослідження, показав, що ризик виникнення СН протягом життя становить 21% у чоловіків і 20% — у жінок і є істотним навіть за умови відсутності розвитку ІМ (11 і15% відповідно).

Захворюваність — кількість випадків вперше діагностованої СН протягом року в популяції — згідно з різними даними становить від 150 до 500 випадків на 100 тис. населення (0,15–0,5%), причому серед осіб у віці понад 45 років цей показник кожні 10 років подвоюється. Зазначене вище Фремінгемське популяційне спостереження, тривалістю 40 років, показало, що захворюваність СН серед чоловіків підвищується від 0,3% у віковому проміжку 35–65 років до 1,2% у віці 85–94 роки, а серед жінок — від 0,2 до 0,9% відповідно.

Протягом останніх 30–40 років у Європі та Північній Америці, незважаючи на зниження смертності від серцево-судинних причин, відзначають постійне зростання розповсюдженості ХСН. У США кількість госпіталізацій з приводу СН за період з 1971–1994 рр. збільшилася в 4 рази, а кількість смертельних випадків внаслідок СН у період 1970–1993 рр. — у 3 рази. У наступні 20–30 років у Європі та Америці прогнозують ріст розповсюдженості ХСН на 30–40%, що пов'язують з постійною тенденцією до збільшення питомої ваги населення старших вікових груп і збільшенням (внаслідок поліпшення лікування) тривалості життя пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та цукровим діабетом.

Прогноз хворих із клінічними проявами ХСН дуже серйозний, що відображає таку її фундаментальну ознаку, що як прогресуючий характер. За даними Фремінгемського дослідження (спостереження з 1948 по 1988 р.) середня тривалість життя з моменту встановлення діагнозу ХСН становила 1,7 року для чоловіків і 3,2 року для жінок, а показник 5-річної виживаності — 25 і 38% відповідно. Навіть у сучасних умовах (за даними Британії на 2001 р.) виживаність пацієнтів з клінічно маніфестованою ХСН протягом 5 років нижча, ніж у хворих із вперше діагностованими злоякісними епітеліальними пухлинами різних локалізацій, крім раку легені.

Клінічний прогноз ХСН тим гірше, чим вище ступінь її клінічної тяжкості. Так, показник смертності протягом 1 року у хворих із ХСН I–II ФК за NYHA становить 6–10%, зростаючи до 25–40% у хворих з тяжкою (IV ФК за NYHA) ХСН.

Пацієнти із симптомною ХСН, але відносно збереженою систолічною функцією ЛШ (ФВ <40–45%) характеризуються кращою (приблизно вдвічі — за даними 5-річного спостереження) виживаністю, ніж пацієнти з ХСН і зниженою ФВ ЛШ.

Кращу виживаність жінок порівняно із чоловіками з ХСН пояснюють декількома причинами, зокрема меншою поширеністю серед них ІХС, більшою часткою хворих зі збереженою систолічною функцією ЛШ і, можливо, кращими компенсаторними можливостями організму щодо протидії зниженню серцевого викиду.

Результати масштабних багатоцентрових плацебо-контрольованих клінічних досліджень свідчать (див. ЛІКУВАННЯ), що комбіноване застосування нейрогуморальних антагоністів (інгібітори АПФ або антагоністи рецепторів ангіотензину II, блокатори β-адренорецепторів, антагоністи альдостерону) дозволяє істотно знизити смертність хворих із клінічно маніфестованою ХСН до 6–10% на рік.

Лікування хворих з ХСН вимагає значних коштів, обсяг яких у країнах Західної Європи та Північної Америки становить 1–2% загальних витрат на охорону здоров'я; ⅔ цих засобів припадає на стаціонарне лікування хворих із ХСН, яких госпіталізують з приводу декомпенсації їх клінічного стану. Згідно з так званими фармакоекономічними підрахунками, вартість надання медичної допомоги пацієнтам із ХСН у країнах Західної Європи (Франція, Нідерланди, Німеччина, Бельгія) зростає пропорційно тяжкості їх клінічного стану, становлячи на рік для хворих I–II ФК у середньому 827 євро, III — 2029 євро і IV, клінічно найбільш тяжкого,— 13 994 євро. Відповідні підрахунки показали, що постійний прийом інгібіторів АПФ і блокаторів β-адренорецепторів хворими з ХСН, знижуючи ризик повторних госпіталізацій з приводу декомпенсації кровообігу, вимагає менше витрат, ніж повторні епізоди стаціонарного лікування, зумовлені неотриманням необхідної систематичної терапії зазначеними нейрогуморальними антагоністами.

Згідно з сучасними епідеміологічними і статистичними даними у хворих із ХСН 75–80% смер-

тельних випадків мають кардіальну природу, причому приблизно в половині випадків вони відповідають критеріям раптової смерті, інша половина пацієнтів помирає від прогресуючої насосної СН. Інші 20–25% смертельних випадків серед хворих із ХСН доводиться на некардіальні причини, серед яких провідна роль належить пневмонії, ТЕЛА і мозковому інсульту.

Наведені дані свідчать про актуальність СН як медико-соціальної проблеми і обґрунтовують необхідність широкого впровадження сучасних стандартів її лікування та профілактики в нашій країні.

ФАКТОРИ РИЗИКУ

Епідеміологічні дослідження чітко продемонстрували провідну роль АГ і ІХС як популяційних факторів ризику СН (табл. 2.1). Втім, виділення ролі кожного із зазначених факторів у виникненні ХСН є проблематичним, оскільки АГ та ІХС співіснують приблизно у 40% таких хворих. За даними як епідеміологічних, так і сучасних багатоцентрових досліджень ХСН поєднана з ІХС у 60–65% хворих.

За останній час збільшилась кількість даних щодо більш вагомого, ніж це уявляли раніше, значення АГ як фактора ризику розвитку СН. Підкреслюється, що роль АГ як фактора ризику і каузальної причини клінічно наявної ХСН в епідеміологічних дослідженнях недооцінюється, оскільки при розвитку останньої раніше підвищений АТ у багатьох хворих знижується до норми внаслідок насосної неспроможності серця. Результати аналізу, проведеного Національним інститутом серця, легень і крові США, свідчать, що у 75% хворих із ХСН раніше відзначали АГ. Остання підвищує ризик розвитку СН пропорційно ступеню підвищення АТ, причому підвищення САТ є більш значимим відносно розвитку ХСН, ніж підвищення ДАТ, незалежно від віку і статі (табл. 2.2).

Перенесений ІМ є найбільш значимим незалежним фактором ризику розвитку ХСН як у загальній популяції, так і серед хворих із АГ. Вагомими факторами ризику ХСН є також цукровий діабет, ГЛШ, клапанні вади серця. Серед пацієнтів із АГ, цукровим діабетом і наявністю ГЛШ у жінок відзначають більш високий ризик виникнення СН (табл. 2.3, див. табл. 2.1).

За даними Фремінгемського дослідження серед пацієнтів із ІХС і/або ГЛШ фактором ризику ХСН виступає зменшення життєвої ємкості легень (підвищення ризику у жінок у 2,3 раза, у чоловіків — у 1,8).

Рівень загального ХС у плазмі крові є відносно слабким предиктором розвитку ХСН, проте високе значення співвідношення рівня загального ХС до ХС ЛПВЩ у плазмі крові виступає значимим фактором ризику ХСН. Останнє стосується і наявності ожиріння, що є опосередкованим чинником ризику СН з урахуванням його патогенетичного зв'язку з АГ, цукровим діабетом, ГЛШ і дисліпідемією.

Таблиця 2.1

Популяційні фактори ризику розвитку ХСН серед осіб віком 40–89 років за даними Фремінгемського дослідження (за Levy D. et al., 1996)

Фактор ризику	Розповсюдженість фактора ризику у популяції, %		Підвищення ризику порівняно з популяційним показником, %	
	чоловіки	жінки	чоловіки	жінки
АТ ⩾140/90	60	62	2,1	3,4
ІМ	10	3	6,3	6,0
Стенокардія	11	9	1,4	1,7
Діабет	8	5	1,8	3,7
ГЛШ	4	3	2,2	2,9
Клапанні вади серця	5	8	2,5	2,1

Таблиця 2.2

Структура підвищення АТ як фактора ризику розвитку СН (за Kannel W., 1996)

Підвищення АТ	Вік 35–64 роки		Вік 65–94роки	
	чоловіки	жінки	чоловіки	жінки
САТ	3,1*	4,4	1,8	2,4
ДАТ	1,4	2,9	1,6	1,2
Пульсового	3,4	3,0	2,3	2,2

*Підвищення ризику порівняно з популяцією цієї вікової категорії.

Таблиця 2.3

Фактори ризику розвитку ХСН серед пацієнтів із АГ (за Levy D. et al., 1996)

Фактор ризику	Підвищення ризику порівняно з популяційними показниками	
	чоловіки	жінки
ІМ	5,54	5,99
Стенокардія	1,35	1,71
Діабет	1,78	3,57
ГЛШ	1,97	2,80
Клапанні вади серця	2,40	1,96

ЕТІОЛОГІЯ ХСН

Найбільш частою етіологічною причиною СН у Європі та США на сьогодні вважають ІХС, яку, за даними епідеміологічних і багатоцентрових клінічних досліджень, діагностують у 60–75% таких хворих. Є вагомі підстави вважати, що друге місце серед етіологічних факторів ХСН займає системна АГ, проте часте поєднання ІХС і АГ утруднює оцінку справжньої ролі останньої у виникненні ХСН. Так, за статистичними та епідеміологічними даними ІХС та АГ (окремо або у поєднанні) зумовлюють виникнення 75–80% усіх випадків СН.

Серед інших причин розвитку ХСН провідними є ДКМП і клапанні вади серця, на інші причини ХСН (табл. 2.4) у розвинених країнах припадає в цілому не більше 5% випадків.

Слід зазначити, що в Афро-Азіатському регіоні структура етілогічних факторів ХСН інша, у ній основне місце займають клапанні вади і первинні ураження міокарда.

З практичної точки зору важливо виділити ті причини ХСН або ГСН, які є потенційно оборотними і при відповідних умовах можуть бути повністю усунуті. До них відносяться тахі- і брадиаритмія, ішемія і гібернація міокарда, клапанні вади серця, легенева тромбоемболія, міокардит, побічна дія або передозування лікарських засобів, алкоголь.

Таблиця 2.4

Найбільш актуальні захворювання і стани, які можуть викликати СН

ІХС - ІМ - ішемія і/або гібернація міокарда
АГ - гіпертензивне серце
Кардіоміопатії - ДКМП - ГКМП - рестриктивна (амілоїдоз, гемохроматоз, саркоїдоз та ін.)
Клапанні або вроджені вади серця - аортальна - мітральна - трикуспідальна - септальна - стеноз ЛА
Аритмії - тахісистолія - брадисистолія
Міокардити - вірусний - бактеріальний - при системних захворюваннях сполучної ткани
Ураження перикарда - ексудативний перикардит, гідроперикард - констриктивний перикардит
Вторинна кардіоміопатія - токсична (в тому числі алкогольна) - медикаментозна - ендокринна (тиреотоксикоз, гіпотиреоз, феохромоцитома)
Легенева гіпертензія - первинна - вторинна (при легеневому серці; при вроджених вадах, посттромбоемболічна)

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ХСН

Зниження насосної здатності серця може бути наслідком таких факторів:

1) гемодинамічне перевантаження шлуночків (у більшості випадків ЛШ);

2) первинне ураження міокарда;

3) порушення наповнення ПШ або ЛШ.

Перевантаження ЛШ може бути зумовлене підвищеним опором систолічному викиду крові («перевантаження тиском») або підвищеним діастолічним об'ємом крові («перевантаження об'ємом»). Перший варіант відзначають при АГ і аортальному стенозі, другий — при аортальній і мітральній недостатності. Перевантаження ПШ тиском характерне для легеневої гіпертензії і стенозу ЛА, об'ємом — для септальних дефектів зі скиданням крові зліва направо.

Первинне ураження серцевого м'яза виявляють при ІХС і некоронарогенних ураженнях. При ІХС таке ураження за характером не є дифузним і може проявлятися некрозом (при гострому ІМ), постінфарктними рубцевими змінами, ішемією та гібернацією (див. далі) міокарда. Разом з тим для некоронарогенних захворювань міокарда характерне дифузне ураження останнього (ДКМП, більшість міокардитів, вторинні кардіоміопатії).

Порушення наповнення ЛШ або ПШ відзначають при укороченні діастоли (тахісистолії), при наявності механічної перешкоди його наповненню (перикардит, AV-стеноз, міксома) і при порушеннях його розслаблення в діастолу. Останнє відзначають при рестриктивних ураженнях міокарда, його ішемії, концентричній гіпертрофії (АГ, ГКМП), аортальному стенозі.

Наведені патофізіологічні фактори зниження насосної здатності серця нерідко поєднуються. Наприклад, при аортальному стенозі або АГ із ГЛШ перевантаження останнього тиском поєднується з порушенням його діастолічного наповнення; а при наявності постінфарктного кардіосклерозу у пацієнта з ІХС і супутньою АГ перевантаження тиском і діастолічна дисфункція ЛШ поєднуються з первинним ураженням міокарда.

При відсутності радикального етіотропного коригуючого впливу (переважно хірургічного при наявності показань) кожний із трьох вищевказаних основних факторів виступає в ролі перманентно діючого тригера (запускаючого фактора) виникнення і подальшого розвитку ХСН.

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ПРОГРЕСУВАННЯ СН

Неадекватність серцевого викиду метаболічним потребам тканин ініціює специфічні для СН адаптивні зміни з боку системної нейрогуморальної регуляції, серця, судин, нирок, скелетних м'язів, які, взаємодіючи між собою за принципом порочного кола, визначають постійне прогресування СН.

Ремоделювання серця

У сучасному розумінні це комплекс структурно-функціональних змін тих або інших відділів серця, викликаний неадекватними гемодинамічними умовами їх функціонування або їх первинним ураженням. На практиці клініцист зустрічається в першу чергу з ремоделюванням лівих відділів серця, зокрема ЛШ.

Ремоделювання ЛШ — сукупність патологічних змін величини, маси і форми ЛШ з відповідним порушенням його нормального функціонування. Характерними макроознаками ремодельованого ЛШ є його гіпертрофія, дилатація і деформація (так звана сферизація) порожнини. Поєднання останніх трьох ознак є типовим для первинно-міокардіального ураження і перевантаження об'ємом. Для СН, зумовленої перевантаженням тиском і/або порушенням діастолічного наповнення ЛШ, виражена дилатація останнього не характерна, за винятком фінальної клінічної стадії, коли компенсаторні можливості гіпертрофованого ЛШ практично вичерпані.

Головна фундаментальна ознака ремоделювання ЛШ — ГЛШ. Це пристосувальний феномен, спрямований на підтримку здатності первинно ураженого або перевантаженого міокарда розвивати достатній внутрішньошлуночковий тиск у систолу шляхом зменшення робочого навантаження на одиницю його маси. Проте у процесі еволюції гіпертрофія міокарда втрачає своє пристосувальне значення і стає одним із факторів прогресування ХСН. Це пояснюється тим, що, на відміну від фізіологічної, так званої робочої гіпертрофії (у спортсменів, здорових осіб, що займаються інтенсивною фізичною працею), гіпертрофія міокарда при його перевантаженні або ушкодженні є біологічно неповноцінною. Неповноцінність патологічної гіпертрофії міокарда, зокрема, полягає в тому, що при ній:

а) зростання маси міофібрил переважає над зростанням маси мітохондрій;

б) збільшення площі мембрани відстає від росту загальної маси кардіоміоцита;

в) ріст маси міокарда випереджає ріст капілярів;

г) відбувається інтенсивне періваскулярне утворення сполучної тканини (реактивний фіброз);

д) відзначається трансформація процесів білкового синтезу у напрямку утворення ізоформ регуляторних і ефекторних протеїнів, властивих ембріональному періоду (так звана феталізація міокардіального фенотипу).

У результаті зазначених змін розвиваються енергодефіцит, перевантаження іонами Ca^{2+} і неповноцінне функціонування гіпертрофованих кардіоміоцитів з відповідним порушенням систолічної і/або діастолічної функції ЛШ. У формуванні діастолічної неспроможності міокарда важлива роль також належить фіброзним (вогнищевим або дифузним) змінам ремодельованого ЛШ.

Для СН, зумовленої первинним ураженням міокарда ЛШ або його перевантаженням об'ємом, а також для термінального клінічно-

го етапу гіпертензивного серця характерна так звана міогенна дилатація ЛШ. Остання відображає неможливість ЛШ забезпечувати об'єм систолічного викиду крові в аорту пропорційно об'єму порожнини ЛШ наприкінці діастоли (фізіологічний механізм Франка — Старлінга) (рис. 2.1). У такій ситуації, як правило, відповідно відбувається зниження величини ФВ ЛШ (<40%) і сферизація порожнини останнього, тобто наближення її форми до кулястої (на відміну від нормальної еліпсоїдної). Такий варіант ремоделювання ЛШ визначають у 60–70% випадків клінічно маніфестованої ХСН.

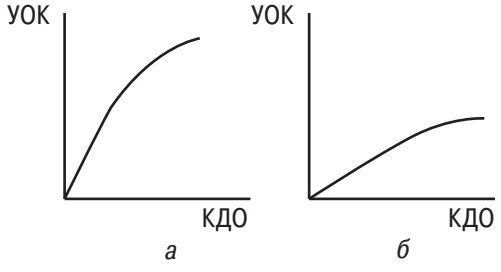


Рис. 2.1. *Схематичне зображення кривих Франка — Старлінга: а) у нормі; б) при систолічній недостатності ЛШ*

У 30–40% пацієнтів із СН відзначають нормальну або субнормальну ФВ ЛШ (>45%). Наявність клінічних ознак СН у хворих цієї категорії пов'язують винятково або переважно з порушеннями діастолічного наповнення ЛШ. У повсякденній клінічній практиці цей варіант СН найчастіше виявляють у хворих з гіпертензивним серцем і тахісистолічними порушеннями ритму серця. Для цього варіанта СН характерний зсув кривої «кінцево-діастолічного тиску — КДО» вліво, при цьому гіперволемія в малому колі кровообігу, аж до набряку легень, може виникати при нормальному об'ємі ЛШ (рис. 2.2).

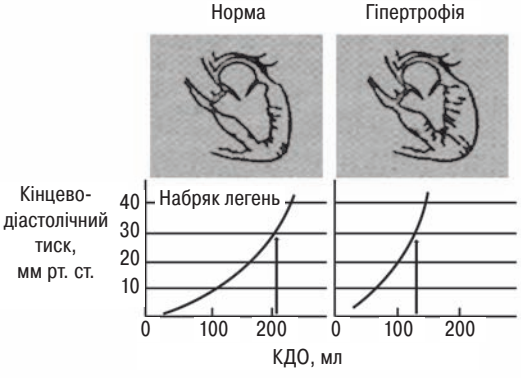


Рис. 2.2. *Криві залежності між кінцево-діастолічним тиском і КДО ЛШ у нормі і при діастолічній недостатності гіпертрофованого ЛШ*

Нейрогуморальна активація

Зниження серцевого викиду зумовлює ряд системних компенсаторних реакцій, спрямованих на підтримку достатнього перфузійного тиску в судинній системі. Останнє забезпечується «включенням» відповідних компенсаторних механізмів, які можна умовно розділити на кардіальні, судинні і ниркові.

До кардіальних механізмів компенсації кровообігу при СН належать підвищення ЧСС, ріст інотропної (скорочувальної) функції міокарда і його гіпертрофія. Судинний механізм компенсації представлений системною периферичною вазоконстрикцією, спрямованою на підтримку необхідного системного АТ. Нирковий шлях компенсації кровообігу полягає в затримці іонів Na^+ і води, спрямований на збільшення ОЦК, тобто також на підтримку системного АТ.

Мобілізаційні нейрогуморальні системи

Зазначені «мобілізаційні» компенсаторні реакції опосередковані декількома нейрогуморальними системами: САС, ренін-ангіотензиновою (РАС), альдостероном, аргінін-вазопресином (синоніми: вазопресин, АДГ) і системою ендотеліну.

САС. Як відомо, її основними структурними ланками є аферентні нервові волокна, центральні адренергічні структури, еферентні пре- і постгангліонарні симпатичні волокна, симпатичні терміналії з α_2-адренорецепторами і тканинні β- і α_1-адренорецептори, а також ефекторні гормони норадреналін і адреналін.

Активація САС при СН виникає на найбільш ранньому етапі дисфункції ЛШ. Стимуляція β_1- та β_2-адренорецепторів міокарда норадреналіном і адреналіном зумовлює підвищення його скорочувальної здатності і ЧСС, а стимуляція норадреналіном судинних α_1-адренорецепторів — периферичну артеріоло- і венулоконстрикцію. Крім того, норадреналін, збуджуючи α_1-адренорецептори міокарда, діє як один із факторів його гіпертрофії, а стимуляція ниркових β_1-адренорецепторів опосередковує секрецію нирками реніну — ключового ензиму, що запускає активацію РАС.

РАС — багатокомпонентна ензимогормональна система, що відіграє основну роль у регуляції тиску в судинній системі і об'єму рідини в організмі. Первинним субстратом РАС виступає ангіотензиноген, що перетворюється під впливом реніну в ангіотензин I. Останній у свою чергу під впливом АПФ трансформується в ангіотензин II — основний діючий гормон РАС. Ангіотензин II взаємодіючи зі своїми тканинними рецепторами першого типу (AT_1-рецептори),

викликає системну вазоконстрикцію, стимулює процеси гіпертрофії міокарда та індукує синтез альдостерону надниркovими залозами (див. далі). Крім цього, він стимулює викид норадреналіну симпатичними терміналями і утворення ендотеліну-1 і вазопресину.

Компоненти РАС, які перебувають під впливом описаної вище ензимної трансформації в циркуляторному руслі, визначаються як циркулююча РАС, а ті, які локалізуються і трансформуються за допомогою ензимів у тканинах, як тканинна РАС. Активація останньої відіграє ключову роль у ремоделюванні ЛШ при СН.

Альдостерон — мінералокортикоїд, основним патофізіологічним ефектом якого при ХСН є затримка рідини в організмі за рахунок стимуляції реабсорбції іонів Na^+. Крім того, альдостерон стимулює колагеноутворення в міокарді і чинить вазоконстрикторну дію. Оскільки потужним індуктором синтезу альдостерону є ангіотензин II, у літературі поряд з терміном «РАС» часто вживається термін «РААС».

Ендотелін-1 — ефекторний (діючий) гормон так званої системи ендотеліну, експресія і активація компонентів якої відбувається переважно в клітинах ендотелію. Ендотелін-1 більш потужний вазоконстриктор, ніж ангіотензин II, і подібно до нього стимулює гіпертрофію міокарда і гіпертрофію гладком'язового шару периферичних судин, а також секрецію катехоламінів, реніну, альдостерону, вазопресину.

Вазопресин, що синтезується в задній частці гіпофізу, стимулює канальцеву реабсорбцію води і чинить системну вазоконстрикторну дію.

Контррегуляторні системи

Поряд з нейрогуморальними системами, що забезпечують компенсаторні реакції мобілізаційної спрямованості, при ХСН функціонує ряд гуморальних систем (НУП, адреномедулін, група так званих ендотелійзалежних контррегуляторних факторів), що здійснюють контррегуляторну дію стосовно ефектів САС, РААС, вазопресину, ендотеліну. Фізіологічна роль зазначених систем полягає в контролі вираженості вищенаведених мобілізаційних реакцій системи кровообігу і тим самим — захисту так званих органів-мішеней (серце, судини, нирки, скелетні м'язи) від потенційно небезпечних для них наслідків перманентної гіперактивації РААС, САС, ендотеліну, вазопресину (роль «буфера»).

НУП, передсердний і так званий МНУП, синтезуються кардіоміоцитами передсердь і шлуночків у відповідь на їх розтягнення та підвищення тиску в останніх. НУП стимулює натрійурез і діурез, чинить вазодилатуючу і антипроліферативну дію, а також пригнічує секрецію реніну, альдостерону, ендотеліну-1, вазопресину і норадреналіну. Дія адреномедуліну багато в чому подібна впливу НУП.

Ендотелійзалежні контррегуляторні фактори представлені брадикініном, так званими вазодилататорними простагландинами і оксидом азоту (NO). Усі вони продукуються клітинами ендотелію і здійснюють вазорелаксуючу, антипроліферативну і антитромботичну дію.

До **вазодилататорних простагландинів** належать простациклін та PgE_2. Важливою їх особливістю є здатність до підтримки ниркового кровотоку в умовах гіпоперфузії нирок за рахунок дилатації переважно їх аферентних артеріол.

Оксид азоту (NO), або ендотелійзалежний фактор розслаблення судин, продукується клітинами ендотелію під впливом специфічного ензиму — ендотеліальної NO-синтетази (eNOS). Крім ефекту вазодилатації, NO пригнічує активацію моноцитів і тромбоцитів, що є однією з ключових ланок так званого імунозапального процесу (див. далі) і тромбоутворення при ХСН.

Брадикінін має самостійну вазодилатуючу і антипроліферативну дію і, крім цього, стимулює синтез вазодилататорних простагландинів та NO. Слід пам'ятати, що він розщеплюється на неактивні пептиди тим самим ензимом, що каталізує утворення ангіотензину II з ангіотензину I, а саме — АПФ. Тому зростання активності РААС при ХСН призводить до підвищеного розпаду брадикініна і відповідно зниження його концентрації та зменшення утворення NO і простацикліну.

Зміни з боку судинної системи

При клінічно маніфестованій ХСН периферичні судини (більшою мірою артеріальні) перебувають в стані перманентної констрикції, що зумовлено постійною дією суттєво підвищених концентрацій ангіотензину II, норадреналіну, ендотеліну-1, вазопресину на гладком'язовий шар їх стінки. Крім цього, ангіотензин II й ендотелін-1 зумовлюють гіпертрофію останнього. Звуження просвіту судин, поряд з гіпертрофією їх м'язового шару, що характерно також для АГ, отримало назву «ремоделювання судин». Вираженість цього феномену зростає в міру клінічного прогресування ХСН.

Характерною для ХСН зміною з боку судин є також порушення функції ендотелію. Істотну роль у реалізації цього феномену грає зниження концентрації оксиду азоту, що зумовлене, по-

перше, пригніченням його синтезу в ендотеліоцитах і, по-друге, підвищенням його біохімічної (вільнорадикальної) інактивації. Внаслідок зниження концентрації NO у стінці судин у значній мірі зменшується захисна дія фізіологічних концентрацій NO у відношенні вазоконстрикції, тромбоутворення та активації клітинної ланки системного запалення, що відіграє істотну роль у прогресуванні ХСН.

Зміни з боку нирок

Під дією вазоконстрикторних нейрогормонів зменшується нирковий кровотік, що призводить до зменшення клубочкової фільтрації та стимуляції вивільнення реніну юкстагломерулярним апаратом нирок. Внаслідок прямої дії альдостерону на клітини канальців активується реабсорбція Na^+ і води, поряд з цим збільшується екскреція K^+ і Mg^{2+}.

Зміни з боку скелетних м'язів

Внаслідок гіпоперфузії периферичних м'язів розвивається їх хронічна гіпоксія з відповідним порушенням метаболізму, змінами ультраструктури, зниженням функціональних можливостей, зменшенням маси.

ОСНОВНІ ЕТАПИ КЛІНІЧНОГО ПРОГРЕСУВАННЯ ХСН: ПАТОФІЗІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

Доклінічний етап СН (безсимптомна дисфункція ЛШ)

Характеризується насамперед активацією САС, що забезпечує мобілізацію інотропної та хронотропної функцій серця, збільшення припливу до нього крові по венах і підтримка нормального рівня АТ. Одночасно відбувається активація НУП. Суттєвого зростання активності циркулюючих РААС, ендотеліну-1 і вазопресину не відзначають, що пояснюється відповідною антагоністичною дією НУП. Ідуть процеси гіпертрофії серцевого м'яза, опосередковані активованою локальною міокардіальною РААС, а також норадреналіном (через α_1-адренорецептори) і ендотеліном-1.

Перехід доклінічної СН у клінічно маніфестовану зумовлюють декілька факторів:

- на фоні дилатації лівого передсердя та перманентного підвищення в ньому тиску розвивається десенситизація (втрата чутливості) розташованих у ньому барорецепторів, подразнення яких в нормі обмежує надмірну активацію центрального симпатичного тонусу і секрецію вазопресину; поступово формується десенситизація ниркових і судинних рецепторів до НУП;
- на фоні перманентної гіперстимуляції міокарда катехоламінами розвивається десенситизація його β-адренорецепторного апарату, що знижує скорочувальну реакцію серця на циркулюючі катехоламіни;
- збільшується енергодефіцит кардіоміоцитів, що визначається вищевказаною апріорною біологічною неповноцінністю патологічної гіпертрофії міокарда.

У результаті наведених змін, по-перше, втрачається контроль НУП над активацією САС, РААС, ендотеліну-1 і вазопресину, що робить можливим «безперешкодну» реалізацію їх периферичного та антидіуретичного ефектів і у такий спосіб визначає ріст перед- і постнавантаження на серце. По-друге, знижується ефективність систоли шлуночків, зменшується серцевий викид, що у свою чергу стимулює подальшу активацію гормональних систем мобілізаційної спрямованості за принципом порочного кола. По-третє, у зв'язку з поступовим підвищенням тиску наповнення лівого передсердя і ЛШ відбувається подальша активація міокардіальної РААС і системи ендотеліну, які стимулюють подальшу гіпертрофію міокарда.

Фаза розгорнутих клінічних проявів хронічної застійної СН

Мобілізаційні реакції серцево-судинної системи остаточно втрачають своє компенсаторне фізіологічне значення і виступають у ролі патогенних факторів, що визначають структурно-функціональну деградацію органів (тканин)-мішеней. Це зумовлює різкий дисбаланс між постійно наростаючою активністю САС, РААС, ендотеліну і вазопресину, з одного боку, і недостатньою вираженістю ефектів контррегуляторних систем — з іншого*.

Так, незважаючи на циркуляцію в кровотоці НУП у високих концентраціях, останні не здійснюють очікуваного «буферного» ефекту внаслідок десенситизації їх тканинних рецепторів і значного зниження ниркового кровотоку. З іншого боку, висока активність АПФ у стінці судин, крім підвищеного утворення ангіотензину II, викликає деградацію брадикініну і опосередковано — пригнічення стимульованого брадикініном синтезу NO. Крім цього, ангіотензин II стимулює руйнування NO шляхом посилення продук-

*Існує зворотний зв'язок між активністю реніну плазми крові, концентрацією циркулюючих ангіотензину II, альдостерону й ендотеліну, з одного боку, та тривалістю життя хворих з ХСН – з другого.

ції вільних радикалів, здатних хімічно нейтралізувати останній.

Перманентна гіперстимуляція міокарда високими концентраціями катехоламінів зумовлює перевантаження іонами Ca^{2+} мітохондрій, критичний дефіцит макроергічних сполук і, як наслідок цього, — активацію кальційзалежних протеаз і фосфоліпаз з подальшим некрозом частини кардіоміоцитів і розвитком вогнищ репаративного (замінного) фіброзу. Наростання пропорційне підвищенню концентрації циркулюючого норадреналіну десенситизації міокардіальних β-адренорецепторів призводить до критичного (до 50% норми) зниження скорочувальної відповіді міокарда на катехоламіни. Одночасно викликане гіпоперфузією скелетних м'язів порушення їх метаболізму, діючи через локалізовані в м'язах так звані метаболічні рецептори, стає сигналом для подальшої, опосередкованої через ЦНС активації САС*.

Високі концентрації ангіотензину II і ендотеліну-1, стимулюючи в міокарді утворення колагенових волокон, стимулюють і зворотний процес — деструкцію сполучнотканинного «каркаса» серцевого м'яза за допомогою специфічних ензимів — так званих матриксних металопротеїназ, що сприяє прогресуванню дилатації порожнини ЛШ.

У фазі виражених циркуляторних порушень і системного тканинного дизметаболізму ініціюється механізм імунозапальної відповіді організму, ключовою ланкою якого є активація синтезу гуморальних медіаторів системного запалення, так званих прозапальних цитокінів (ФНП-α, інтерлейкіни-1, -6, -8) імунокомпетентними клітинами. Основними ефектами зазначених цитокінів є пригнічення біосинтезу білка, внутрішньоклітинного транспорту глюкози, анорексія, подальша активація матриксних металопротеїназ, пригнічення скорочувальної здатності міокарда та периферичних м'язів, утворення NO ендотелієм, а також стимуляція апоптозу** кардіоміоцитів, міоцитів скелетних м'язів і лімфоцитів.

В активації прозапальних цитокінів ключову роль відіграє гіперпродукція вільних радикалів на фоні пригнічення ензимів антиоксидантного захисту в умовах системної гіпоксії (так званий оксидативний, або оксидантний стрес).

Фізіологічний зміст зростання синтезу прозапальних цитокінів при ХСН полягає насамперед в активації катаболічних процесів та апоптозу в скелетних м'язах, оскільки саме зменшення маси скелетних м'язів є останнім резервом для приведення потреби організму в кисні та поживних речовинах у відповідність з критично обмеженими можливостями їх доставки. Дійсно, на фоні значного підвищення концентрації циркулюючих ФНП-α та інших прозапальних цитокінів відзначають зменшення маси тіла, зумовлене головним чином гіпотрофією скелетних м'язів (кахектичні зміни). Але одночасно за аналогічним механізмом відбувається активація апоптозу та катаболічних процесів у міокарді, що не дозволяє збалансувати ситуацію***.

Як результат повного вичерпання резервів компенсації наступає смерть від прогресуючої насосної недостатності серця.

РАПТОВА СЕРЦЕВА СМЕРТЬ І ЇЇ МЕХАНІЗМИ У ХВОРИХ ІЗ ХСН

Як вище було вказано, до 50% хворих із ХСН не доживають до фінального етапу декомпенсації серця, а вмирають раптово, часто на фоні стабільного клініко-гемодинамічного стану. У більшості випадків (>80%) раптова серцева смерть настає внаслідок виникнення шлуночкової аритмії високих градацій, які при ХСН, як правило, мають безсимптомний характер. Встановлено, що основним безпосереднім механізмом зупинки кровообігу є вторинна (тобто трансформована з шлуночкової тахікардії) фібриляція шлуночків — 67,5%. Значно рідше це первинна фібриляція шлуночків (8,3%) і брадиаритмії (16,5%). Патогенетичні фактори раптової аритмічної смерті при ХСН можна об'єднати у такий спосіб:

1) специфічні для ХСН міокардіальні порушення;

2) нейрогуморальні фактори;

3) ішемія;

4) ятрогенні фактори.

Розглянемо їх послідовно.

1. У формуванні аритмогенного субстрату в декомпенсованому серцевому м'язі беруть участь основні ланки його ремоделювання. У патологічно гіпертрофованому міокарді визначають зниження активності іонних насосів (Ca^{2+}-АТФаза саркоплазматичного ретикулума, Na^+-K^+-АТФаза сарколеми) і синтезу протеїнів калієвих каналів, що викликає перевантаження цитозолю кардіоміоцитів іонами Ca^{2+}. Результатом останнього є подовження ПД кардіоміоцитів, у результаті чого збільшується так звана тригерна активність міокарда,

*Концентрація норадреналіну в плазмі крові прямо корелює зі ступенем тяжкості ХСН (ФК), ризиком смерті хворих і обернено – з величиною ФВ ЛШ.

**Енергозалежний генетично кодований механізм «самознищення» клітини, який принципово відрізняється від некрозу.

***Рівень циркулюючого ФНП-α у плазмі крові прямо корелює з клінічною вираженістю ХСН і обернено – з тривалістю життя хворого та його ІМТ. Найбільш високий рівень ФНП-α виявляють у пацієнтів з кардіальною кахексією.

що являє собою генерацію ектопічних електричних імпульсів по типу спонтанних деполяризацій. Дилатація ЛШ зумовлює відкриття в сарколемі кардіоміоцитів так званих stretch-залежних (тобто активованих розтягненням клітини) натрієвих каналів, що сприяє виникненню таких самих спонтанних деполяризаційних імпульсів. Виникненню і підтримці шлуночкової тахікардії сприяють механізми re-entry (зворотний вхід збудження, тісно пов'язаний з наявністю міокардіального фіброзу) та підвищення автоматизму кардіоміоцитів, що є одним із наслідків їх кальцієвого перевантаження.

2. Перманентна активація РААС і САС є не тільки опосередкованим (через ремоделювання серця), але і прямим фактором аритмогенезу.

Порушення β-адренорецепторного апарату в умовах гіперкатехоламінемії шляхом активації сарколемальних кальцієвих каналів L-типу і пригнічення кальцієвого насоса зумовлює той же феномен перевантаження цитозолю кардіоміоцитів іонами кальцію. Останній збільшується також у зв'язку з перманентною активацією міокардіальних α_1-адренорецепторів підвищеними концентраціями норадреналіну.

Роль циркулюючої РААС в аритмогенезі при ХСН полягає насамперед у стимуляції гіперпродукції альдостерону, наслідком чого є гіпокаліємія і гіпомагніємія, що в свою чергу виступає фактором ектопії міокарда.

3. Добре відома роль міокардіальної ішемії в генезі небезпечних для життя шлуночкових аритмій, що асоційована з перевантаженням кардіоміоцитів іонами Ca^{2+} та їх вільнорадикальним пошкодженням.

4. До ятрогенних факторів злоякісних шлуночкових ектопічних порушень ритму при ХСН належать дигіталісна інтоксикація; неправильне застосування петльових і тіазидних діуретиків, що призводить до гіпокаліємії і гіпомагніємії; застосування неглікозідних інотропних засобів; прийом антиаритмічних препаратів I класу (див. ЛІКУВАННЯ).

ДІАГНОСТИКА ХСН

КЛІНІЧНІ СИМПТОМИ ХСН

Виявлення суб'єктивних і об'єктивних (фізикальних) ознак СН є початковим етапом її діагностики.

Суб'єктивні симптоми ХСН

Суб'єктивними симптомами ХСН є:

- задишка при фізичному навантаженні;
- нічна пароксизмальна задишка;
- ортопное;
- кашель при фізичному навантаженні і/або вночі;
- слабкість, швидка стомлюваність при фізичному навантаженні;
- ніктурія;
- олігурія;
- скарги на зменшення маси тіла;
- симптоми з боку ЖКТ і ЦНС.

Задишка (компенсаторне підвищення частоти дихальних рухів), що обмежує переносимість фізичних навантажень, є найбільш раннім і частим клінічним симптомом СН у хворих з насосною недостатністю лівих відділів серця. Задишка є результатом рефлекторного збудження дихального центра у відповідь на підвищення легеневокапілярного тиску і наявність транссудату в інтерстиціальному просторі легень, що обмежує екскурсію (підвищує ригідність) легень, знижуючи ефективність кожного дихального циклу. Якщо на початковому етапі СН задишка виникає при виконанні побутових навантажень середньої інтенсивності (типово — під час ходи), то при тяжкій ХСН супроводжує найменше фізичне зусилля пацієнта. Для хворих з ізольованою недостатністю правих відділів серця задишка при навантаженні менш характерна, оскільки у цих хворих відсутнє підвищення легенево-венозного тиску. Проте при вираженій ізольованій правошлуночковій декомпенсації можлива досить значна задишка, факторами якої є гіпоперфузія дихальних м'язів і метаболічний ацидоз на фоні значно зниженого серцевого викиду.

Пароксизмальна нічна задишка в класичному розумінні — це раптове пробудження пацієнта від відчуття ядухи з негайною потребою сісти або встати на ноги, із супутнім частим диханням. Перебування у вертикальному положенні сприяє зменшенню вираженості зазначених симптомів від декількох до 30–40 хв. Пароксизмальна нічна задишка зумовлена насосною недостатністю лівих відділів серця, що викликана збільшенням припливу до них крові в горизонтальному положенні тіла, внаслідок чого підвищується легенево-венозний і легенево-капілярний тиск і формується інтерстиціальний набряк легень. Є дані, що у раптовому характері виникнення проявів пароксизмальної нічної задишки визначальну роль грають спонтанні коливання центрального симпатичного тонусу під час сну.

Ортопное — відчуття ядухи і задишки в горизонтальному положенні, що зникає або значно зменшується після переходу у вертикальне. За гемодинамічним механізмом виникнення ортопное

подібно з пароксизмальною нічною задишкою. Є підстави вважати, що ортопное у більшій мірі відображає перманентний характер гіперволемії малого кола кровообігу, ніж пароксизмальна нічна задишка.

Непродуктивний (сухий) кашель, що рефлекторно виникає при фізичному навантаженні і/або вночі, теж є наслідком легеневого застою, що поширюється в тому числі і на бронхіальну систему. Не слід забувати, що сухий кашель при ХСН іноді може бути побічною дією інгібіторів АПФ, але тоді він не пов'язаний з фізичним навантаженням і горизонтальним положенням тіла.

Слабкість і стомлюваність є наслідком зменшення сили, витривалості і маси скелетних м'язів, особливо нижніх кінцівок, зумовлених їх гіпоперфузією. Зниження функціональної здатності периферичних м'язів при ХСН зумовлені патологічним перерозподілом у них ізоформ міозину, енергодефіцитом, зниженням щільності β_2-адренорецепторів, вільнорадикальним стресом, апоптозом міоцитів. Слабкість у пацієнтів із ХСН зазвичай більш виражена після прийому їжі, що зумовлено перерозподілом лімітованого кровотоку в органи черевної порожнини.

Ніктурія — досить часта й рання ознака ХСН. У денний період в умовах зниженого серцевого викиду вертикальне положення тіла і фізична активність (як фактори перерозподілу крові), а також адренергічна вазоконстрикція призводять до зниження ниркового кровотоку і відповідно клубочкової фільтрації. Вночі в горизонтальному положенні приплив крові до нирок збільшується, під час сну знижується секреція норадреналіну (відповідно збільшується нирковий кровотік) і тому кількість сечі, що виділяється, збільшується.

Олігурія, на відміну від ніктурії, характеризує тяжку ХСН з високим рівнем циркулюючих ангіотензину II, альдостерону, вазопресину та критично зниженим нирковим кровотоком.

Скарги на зниження маси тіла надають додаткову діагностичну інформацію щодо динаміки та індивідуального прогнозу захворювання, оскільки свідчать про значно активовані патофізіологічні механізми прогресування ХСН. Клінічно значимою вважається втрата ⩾7,5% маси тіла протягом останніх 6 міс. Механізми втрати маси тіла у хворих із ХСН наведені нижче.

Абдомінальні скарги — тяжкість в епігастральній області, нудоту, іноді блювання, запор, діарею, анорексію окремо або в різних комбінаціях відзначають хворі з явищами застою великого кола кровообігу. Вони є наслідком таких змін, як гепатомегалія, асцит, набряк кишечнику. Є дані, що в походженні анорексії, що визначається у значної частини пацієнтів із тяжкою ХСН, відіграє роль відповідна центральна дія ФНП-α.

Не варто забувати, що зазначені симптоми можуть бути проявом будь-якого іншого супутнього захворювання з боку ШКТ.

Симптоми з боку ЦНС — сонливість, збудження, безсоння, сплутаність свідомості, дезорієнтація і т.п. можливі при термінальній ХСН, при критичному зниженні серцевого викиду. Частіше їх реєструють у хворих похилого і старечого віку.

Об'єктивні клінічні ознаки ХСН

До основних об'єктивних клінічних ознак, які дають підстави підозрювати ХСН, належать:

- двосторонні периферичні набряки;
- гепатомегалія;
- набряк та пульсація шийних вен, гепатоюгулярний рефлюкс;
- асцит, гідроторакс (двобічний або правобічний);
- наявність при аускультації двобічних вологих хрипів у легенях;
- тахіпное;
- тахісистолія;
- альтернувальний пульс;
- розширення перкуторних границь серця;
- III (протодіастолічний) тон;
- IV (пресистолічний) тон;
- акцент II тону над ЛА;
- зниження нутритивного статусу пацієнта при загальному огляді.

Периферичні набряки у пацієнтів із ХСН є ознакою декомпенсації великого кола кровообігу. Якщо причиною ХСН є дисфункція лівих відділів серця, ця ознака характеризує пізній етап розвитку цього синдрому. Відомо, що появі набряків передує кумуляція в організмі приблизно 5 л позасудинної рідини. Найбільш типова локалізація набряків на стопах і гомілках, хоча при значно виражених застійних явищах вони можуть охоплювати стегна, мошонку, крижі. Анасарка — тотальний набряк підшкірної клітковини, аж до неможливості пункції периферичних вен розвивається на термінальному етапі ХСН. Характерною ознакою периферичних набряків, викликаних декомпенсацією серця, є їх двобічна локалізація. Наявність набряків обох нижніх кінцівок різного ступеня вираженості не виключає ХСН, оскільки може відображати супутнє однобічне порушення лімфо- і венозного відтоку. При ізольованій недостатності правих відділів серця набряки з'являються на більш ранньому етапі декомпенсації.

Периферичний набряковий синдром може також виникати при інших клінічних станах, що вимагає проведення відповідної диференційної діагностики (див. далі).

Ключовими ланками патогенезу кардіогенного набрякового синдрому є активація РААС, САС, аргінін-вазопресину, гіперальдостеронізм, зниження ниркового кровотоку та венозний застій (схема 2.1).

Гепатомегалія, набрякання і пульсація шийних вен, гепатоюгулярний рефлюкс є ознаками системної венозної гіпертензії, що виникає внаслідок неможливості серця адекватно перекачувати кров з венозної системи в артеріальну. Простою ознакою підвищення венозного тиску є відсутність спадіння яремних вен на вдиху. При цьому, на відміну від механічної обструкції верхньої порожнистої вени, пульсація яремних вен зберігається. Іншою об'єктивною ознакою кардіогенної системної венозної гіпертензії є гепатоюгулярний рефлюкс, а саме збільшення набрякання і пульсації яремних вен при натисканні на ділянку живота (правий верхній квадрант) протягом 20–30 с в горизонтальному положенні хворого.

Асцит — більш пізній прояв декомпенсації великого кола кровообігу, зумовлений транссудацією рідини в черевну порожнину з її вен на фоні значного і тривалого підвищення венозного тиску у хворих із ХСН. Найбільш виражений асцит при констриктивному перикардиті та вадах трикуспідального клапана. Виражений напружений асцит вимагає диференційної діагностики з синдромом портальної гіпертензії, зумовленим насамперед біліарним цирозом печінки.

Гідроторакс виявляють приблизно у ⅓ хворих з бівентрикулярною СН. Хоча за своїм характером він є двобічним, у більшості випадків значна кількість рідини накопичується справа. Гідроторакс при ХСН являє собою транссудат з плевральних вен. Може бути проявом не тільки системної венозної гіпертензії, а й хронічної гіперволемії малого кола кровообігу, оскільки плевральні вени впадають не тільки в систему верхньої порожнистої вени, а й частково в легеневі вени.

У хворих із ХСН при наявності гідротораксу необхідне проведення диференційної діагностики, насамперед з ексудативним плевритом інфекційного або онкологічного походження.

Крепітувальні вологі хрипи в легенях виникають внаслідок транссудації рідини в альвеоли з подальшим переміщенням у бронхіоли і зумовлені гіперволемією малого кола кровообігу при насосній недостатності лівих відділів серця. Зазначені хрипи вислуховуються з обох боків, локалізуються в нижніх відділах легень і супроводжуються притупленням перкуторного тону. Наявність таких хрипів свідчить про високий ризик виникнення гострого альвеолярного набряку легень, а також є сигналом для проведення невідкладної діуретичної терапії. Якщо на фоні

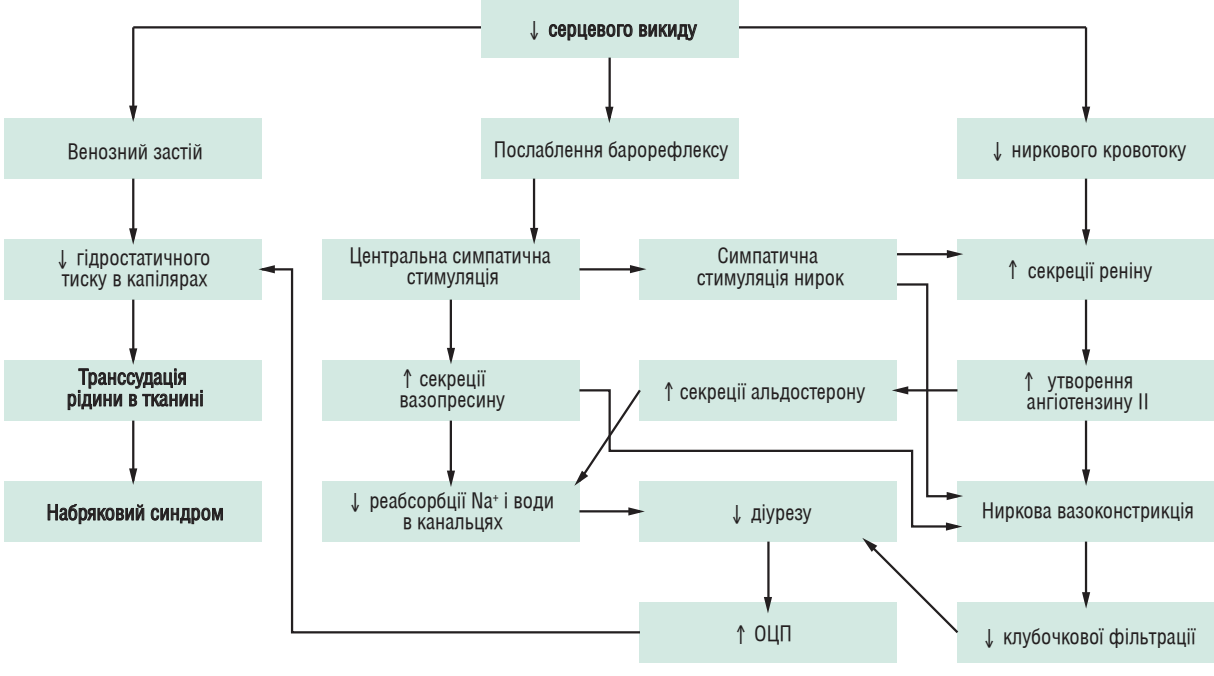


Схема 2.1. *Механізм набрякового синдрому при ХСН.*
↑ підвищення; ↓ зниження; ОЦП — об'єм циркулюючої плазми крові

адекватної відповіді на діуретичну терапію протягом 1–2 діб відсутня позитивна динаміка у вигляді значного зменшення або зникнення хрипів у легенях, необхідно виключити супутню двобічну нижньодольову пневмонію, що нерідко розвивається у таких хворих.

Тахіпное (тобто кількість дихальних рухів >20 за 1 хв), що визначається в стані спокою, свідчить про значне підвищення легеневокапілярного тиску, зумовленого насосною недостатністю лівих відділів серця. Необхідне проведення диференційної діагностики з багатьма іншими станами (табл. 2.5).

Тахісистолію (ЧСС >80 уд./хв) відзначають у більшості пацієнтів із ХСН, якщо не проводиться терапія препаратами, що знижують ЧСС (блокатори β-адренорецепторів, серцеві глікозиди). У пацієнтів із декомпенсованою СН і синусовим ритмом тахікардія є опосередкованим через САС адаптивним механізмом, спрямованим на підтримку необхідного ХОК в умовах зниженої систолічної здатності ЛШ. При фібриляції передсердь самостійним патогенетичним фактором тахісистолії є дисфункція AV-вузла, що вимагає застосування терапії, спрямованої на нормалізацію частоти шлуночкових скорочень.

Альтернувальний пульс можна розглядати як діагностичний критерій СН у випадках збереженого синусового ритму. Про нього йде мова у випадках, коли при рівномірних проміжках між пульсовими ударами визначають різне їх наповнення. На сфігмограмі це проявляється пульсовими хвилями різної амплітуди. При об'єктивному дослідженні хворого альтернація пульсу найбільш чітко визначається на a. femoralis. Механізм альтернувального пульсу полягає в коливаннях САТ внаслідок варіацій ударного об'єму ЛШ, пов'язаних з вираженою міокардіальною недостатністю (кардіоміоцити не встигають відновити необхідну кількість макроергічних з'єднань для наступного скорочення). Цим механізмом пояснюється те, що альтернація пульсу нерідко виникає безпосередньо після ектопічних шлуночкових скорочень (одиничних або групових), а також те, що вона може бути індукована швидкою електростимуляцією передсердь. Альтернувальний пульс — маркер вираженої систолічної дисфункції ЛШ. Він не відзначається при СН, основною причиною якої є порушення діастолічного наповнення шлуночків.

Розширення перкуторних границь серця одночасно вліво і вгору відзначають при ХСН з систолічною дисфункцією ЛШ, що свідчить про дилатацію ЛШ і лівого передсердя (ІХС, декомпенсоване гіпертензивне серце, аортальна і мітральна регургітації без бівентрикулярної недостатності). На етапі розвитку останньої спостерігається також і розширення правої границі відносної тупості серця вправо, що вказує на дилатацію правого передсердя. Розширення перкуторних границь серця тільки вправо ха-

Таблиця 2.5

Симптоми, які спостерігаються як при ХСН, так і при інших патологічних станах

Задишка	Кашель	Слабкість	Тахісистолія	Периферичні набряки	Гепатомегалія	Гідроторакс	Асцит
• Захворювання дихальної системи • Анемія • Ожиріння • Виражена детренованість • Захворювання ЦНС • НЦД, істерія • Агравація	• Захворювання дихальної системи • Побічна дія інгібіторів АПФ	• Злоякісні пухлини • Цукровий діабет • Неврологічні захворювання • Анемія • Детренованість	• Тиреотоксикоз • Анемія • Вживання кави, деяких медикаментів	• Захворювання нирок • Захворювання тонкого кишечнику з дефіцитом білка • Мікседема • Венозна недостатність, лімфостаз • Побічна дія антагоністів кальція	• Гепатит • Пухлина печінки • Цироз печінки • Ехінококоз печінки • Хронічний мієлолейкоз • Портальна гіпертензія судинного генезу (синдром Бадда — Кіарі), хронічний тромбоз воротної вени	• Плеврит інфекційного і метастатичного генезу • Дифузні захворювання сполучної тканини • Мікседема • Нефротичний синдром	• Метастази в брюшині • Портальна гіпертензія • Нефротичний синдром • Мікседема • Туберкульозний перитоніт

рактерно для ізольованої недостатності його правих відділів (первинна або вторинна легенева гіпертензія, трикуспідальні вади, стеноз ЛА), а також для мітрального стенозу, ускладненого легеневою гіпертензією. В останньому випадку зазначена ознака поєднується зі зміщенням границь відносної тупості серця вгору. Тотальне розширення перкуторних границь серця виявляють у пацієнтів зі СН, викликаною ексудативним перикардитом, декомпенсованою мітральною вадою, дифузним міокардитом із систолічною дисфункцією обох шлуночків, а також у випадках, коли до насосної недостатності ЛШ приєднується недостатність правих відділів серця (див. вище). Для хворих з констриктивним перикардитом характерні нормальні границі серця.

III (протодіастолічний) тон може бути визначений тільки у хворих із синусовим ритмом. Він є маркером значно вираженої систолічної дисфункції, виникаючи внаслідок різкого сповільнення припливу крові до ЛШ наприкінці фази його швидкого наповнення. Аускультативний феномен у вигляді тричленного ритму із зазначеним додатковим (низькочастотним) III тоном у протодіастолу отримав назву «протодіастолічний ритм галопу». Наявність III протодіастолічного тону асоційована з незадовільним прогнозом виживаності. Хоча патологічний III тон є високоспецифічним для систолічної ХСН, іноді він може спостерігатися при аневризмі ЛШ без ознак СН.

IV (передсердний) тон, на відміну від III патологічного, відображає порушення не систолічної, а діастолічної функції ЛШ. Виникає внаслідок затрудненого вигнання крові лівим передсердям в умовах зниженої еластичності ЛШ в останню фазу діастоли. IV передсердний тон може спостерігатися у хворих з діастолічною дисфункцією ЛШ як із клінічними ознаками застійної СН, так і без них.

Акцент II тону на ЛА у хворих з насосною недостатністю лівих відділів серця свідчить про наявність легеневої гіпертензії.

Знижений нутритивний статус хворого є досить частою ознакою клінічно маніфестованої ХСН. У 12–16% пацієнтів виявляють кахексію (ІМТ <20 кг/м^2 або маса тіла <80% ідеальної).

Виходячи з сучасних уявлень, можна виділити два основних фактори прогресуючої втрати маси тіла у хворих із ХСН:

а) дисфункція органів травлення (печінки, підшлункової залози, тонкого кишечнику) в умовах хронічного венозного застою (так званий синдром мальабсорбції);

б) зменшення маси периферичних м'язів в умовах їх оксидантного стресу та ефектів протизапальних цитокинів, насамперед ФНП-α (інсулінорезистентність, пригнічення процесів білкового синтезу, апоптоз міоцитів).

Будучи неспецифічною ознакою, зменшення маси тіла при ХСН вимагає виключення супутніх станів, які можуть бути його причиною (онкологічне захворювання, хронічні інфекції і т.д.).

Комплексна оцінка клінічних симптомів і ознак ХСН

Оцінка можливості діагностування СН на підставі лише клінічних симптомів повинна базуватися на врахуванні двох ключових обставин. По-перше, у реальній клінічній практиці у конкретного пацієнта визначають лише частину (нерідко меншу) вищенаведених симптомів, що визначається рядом факторів — характером дисфункції серця, її етіологічною причиною, виразністю циркуляторних порушень, індивідуальними особливостями організму. По-друге, жоден з описаних вище клінічних симптомів СН, якщо їх оцінювати окремо, не має одночасно достатньої чутливості* та специфічності**. Наприклад, задишка і слабкість — досить чутливі ознаки, оскільки виникають у більшості пацієнтів із ХСН. У той же час вони малоспецифічні, оскільки спостерігаються при багатьох інших патологічних станах. Навпаки, такі ознаки, як протодіастолічний ритм галопу, пульсація розширених яремних вен, двобічні крепітувальні хрипи, є високоспецифічними, але разом з тим малочутливими симптомами, оскільки у багатьох хворих із ХСН відсутні.

Впевненість лікаря-початківця щодо простоти діагностики СН на підставі лише однієї клінічної симптоматики легко зникає при ознайомленні з табл. 2.5.

Оскільки жоден з клінічних симптомів ХСН не має самостійного діагностичного значення, первинна діагностика ХСН повинна базуватися лише на комплексній оцінці всіх наявних симптомів. Діагноз ХСН тим більше ймовірний, чим більша кількість відповідних симптомів, особливо високоспецифічних, виявлених у пацієнта (табл. 2.6). Результатом зазначеної первинної діагностики СН є встановлення попереднього діагнозу, який повинен бути підтверджений, уточнений і розширений за допомогою відповідних інструментальних методів.

*Чутливість – відсоток наявності певної ознаки серед хворих із безсумнівно підтвердженою ХСН.

**Специфічність – відсоток відсутності певної ознаки серед пацієнтів із безсумнівно відсутньою ХСН.

Таблиця 2.6

Чутливість і специфічність* окремих клінічних симптомів при підтвердженій ХСН (Harlan W. et al., 1997; Cleland J., et al., 2002)

Симптоми і ознаки	Чутливість,%	Специфічність, %
Задишка	66–82	52
Пароксизмальна нічна задишка	33	76
Ортопное	21	81
Двобічні вологі хрипи в легенях	13	91
Набухання/пульсація яремних вен	10	97
III протодіастолічний тон	31	95
Тахісистолія >100 уд./хв	7	99
Периферичні набряки	23–55	80
Слабкість	68	–

*Прийнятним рівнем чутливості або специфічності ознаки вважається його значення >70%, високим >85–90%.

ІНСТРУМЕНТАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ХСН

Основними інструментально-діагностичними методами, застосування яких виправдано практично у всіх хворих із симптомами ХСН, є ехоКГ, рентгенографія органів грудної клітки та ЕКГ.

ЕхоКГ

ЕхоКГ відіграє провідну роль в об'єктивізації СН. Діагностичні можливості сучасного УЗД серця узагальнені на схемі 2.2.

Найважливіший параметр внутрішньосерцевої гемодинаміки — ФВ ЛШ— інтегральний показник систолічної функції серця, що показує, яка частина крові КДО ЛШ викидається в аорту в систолу. З фізіологічної точки зору ФВ свідчить про ступінь систолічного скорочення волокон міокарда в систолу. Щоб досягти правильного методологічного визначення і трактування цього показника, варто враховувати кілька положень.

1. Визначення ФВ ЛШ за допомогою відомої формули Teihcholz на базі даних ехоКГ у М-режимі не є адекватним у пацієнтів зі сферизацією дилатованого ЛШ і його регіонарною дисфункцією (ІХС). Тому цей показник слід визначати за допомогою двовимірної ехоКГ, бажано на основі використання модифікованого алгоритму (методу) Сімпсона.

2. Відтворюваність результатів визначення ФВ ЛШ різними дослідниками досить низька. Тому при динамічному спостереженні хворого бажано здійснювати повторні дослідження на тій самій ультразвуковій системі і тим самим фахівцем.

3. У випадку істотної мітральної регургітації ФВ ЛШ не може служити мірою оцінки систолічної функції ЛШ, оскільки, незважаючи на адекватне скорочення міокардіальних волокон, необхідний ударний об'єм не забезпечується внаслідок повернення значної частини крові в систолу ЛШ у ліве передсердя. Тому оцінюючи тяжкість стану та прогноз таких пацієнтів, необхідно спиратися не на величину ФВ, а на ФК, вираженість циркуляторних порушень та об'єм регургітації на мітральному клапані.

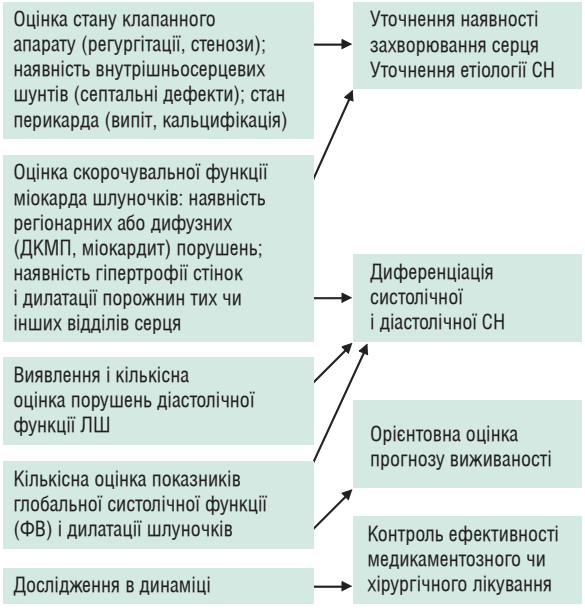
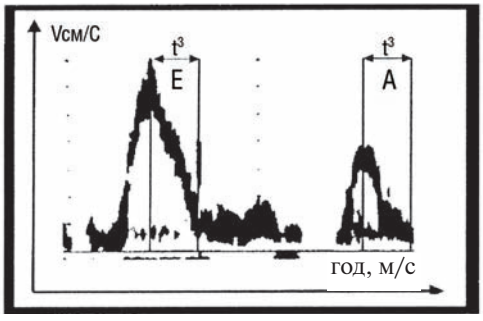


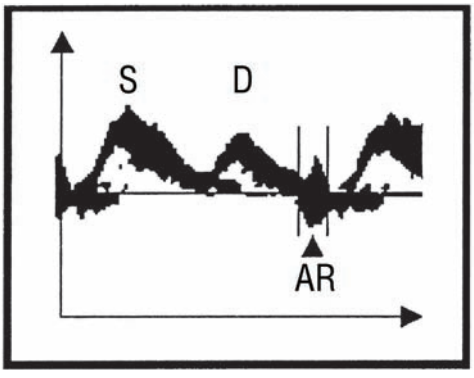
Схема 2.2. *Можливості рутинного ехоКГ- і допплєр-ехоКГ-дослідження в діагностиці і диференційній діагностиці СН*

Допплєр-ехоКГ-дослідження трансмірального діастолічного потоку крові і кровотоку по легеневих венах (рис. 2.3) дозволяє отримати інформацію щодо здатності ЛШ до розслаблення і зниження його еластичності (здатності до розтягання). З цією метою визначаються такі показники, як час ізоволюмічного розслаблення ЛШ (IVRT), співвідношення пікових швидкостей раннього (А) і пізнього (Е) (систола передсердь) наповнення передсердь (Е/А), час уповільнення швидкості раннього діастолічного потоку (DT). Для уточнення значимості показників трансмітрального потоку доцільно оцінювати додатково потік у легеневих венах: співвідношення швидкості і потоку в систолу та діастолу шлуночків (PVs/PVd), а також співвідношення тривалості потоку в систолу передсердя через мітральний клапан та у легеневій вені (MVAdur/PVARdur).

За даними допплєрівського дослідження трансмітрального кровотоку та потоку в легене-



а



б

Рис. 2.3. *Нормальні криві трансмітрального кровотоку (а) і кровотоку по легеневим венам (б)*

вих венах виділяють наступні типи порушення діастолічної функції ЛШ (рис. 2.4).

1. Порушення релаксації ЛШ при нормальному тиску наповнення (синонім: гіпертрофічний тип діастолічної дисфункції): зменшення Е з компенсаторним зростанням А. Величина Е/А <1, відзначається збільшення IVRT та DT. При цьому PVs/PVd >1, MVAdur/PVARdur >1.

2. «Псевдонормальне» наповнення ЛШ: порушення релаксації у зв'язку з підвищенням тиску наповнення. За рахунок підвищення тиску наповнення ЛШ показники Е/А, IVRT, DT у межах норми, проте PVs/PVd <1, MVAdur/PVARdur <1.

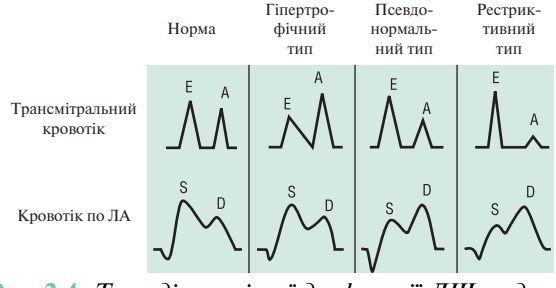


Рис. 2.4. *Типи діастолічної дисфункції ЛШ за даними допплєрівського дослідження трансмітрального кровотоку та кровотоку по легеневих венах (схематичне зображення)*

3. Рестриктивний тип наповнення: значне збільшення Е за рахунок росту ранньодіастолічного трансмітрального градієнта тиску, зумовлене високим тиском у лівому передсерді, Е/А >2, зменшення IVRT та DT. Також визначається подальше зменшення PVs/PVd і MVAdur/PVARdur. Патологічне підвищення співвідношення Е/А може бути наслідком двох гемодинамічних ситуацій. Першу з них відзначають при рестриктивних ураженнях міокарда (амілоїдоз, фіброеластоз, гемохроматоз, саркоїдоз). У цьому випадку за рахунок значного зниження пасивно-еластичних властивостей міокарда значно знижується швидкість пізнього діастолічного наповнення ЛШ (А), а за рахунок компенсаторного підвищення тиску в лівому передсерді може прискорюватися раннє діастолічне наповнення ЛШ (ріст Е). Дещо іншу ситуацію відзначають при систолічній дисфункції ЛШ, коли виражене підвищення лівопередсердного та легенево-венозного тиску зумовлює швидкий потік крові в порожнину дилатованого ЛШ (підвищення Е). Разом з тим пізній («передсердний») діастолічний потік у такий же спосіб сповільнюється за рахунок високого тиску наповнення ЛШ.

Порушена релаксація (гіпертрофічний тип), псевдонормальний і рестриктивний типи наповнення ЛШ відображають відповідно помірний, середній і тяжкий ступені його діастолічної дисфункції.

Слід пам'ятати, що відповідно до можливостей методу сфера застосування допплєр-ехоКГ-оцінки діастолічної функції ЛШ обмежується пацієнтами зі збереженим синусовим ритмом і без недостатності клапанів серця.

Рентгенографія органів грудної клітки

Рентгенографія органів грудної клітки є необхідною складовою діагностичних досліджень при СН і може надати лікареві важливу клінічну інформацію.

На початковому етапі інструментальної діагностики СН рентгенографія органів грудної клітки дає можливість визначити збільшення розмірів серця, що відразу робить діагноз СН високодостовірним. Загальноприйнятий об'єктивний критерій кардіомегалії — підвищення кардіоторакального індексу (відношення найбільшого поперечного розміру серця до найбільшого внутрішнього поперечного розміру грудної клітки) >50% (рис. 2.5).

У той же час величина кардіоторакального індексу <50% автоматично не виключає наявності СН, оскільки при деяких захворюваннях серця ознаки СН можливі при нормальних або незначно збільшених його розмірах. Насамперед це стосується діастолічної СН (див. нижче). Знижен-

ня кардіоторакального індексу, поряд з відповідною динамікою ехоКГ-показників, є інформативним критерієм ефективності лікування пацієнтів із ХСН і систолічною дисфункцією ЛШ.

Рис. 2.5. *Значне збільшення кардіоторакального індексу у пацієнтів із ДКМП*

Рентгенографічне дослідження надає також важливу інформацію щодо наявності і вираженості застійних явищ у легенях як при діагностиці СН, так і при динамічному спостереженні хворого. Ранніми ознаками легенево-венозного застою є перерозподіл кровотоку у верхніх відділах легень з відповідним збагаченням у них судинного малюнка. Більший ступінь гіперволемії легень (у випадку якщо легенево-капілярний тиск >20 мм рт. ст.) супроводжується ознаками наявності транссудату, що локалізується періваскулярно і перибронхіально в області коренів легень, що робить останні візуально малоструктурованими, «розмитими», і поступово поширюється на периферію. Маркером інтерстиціального набряку легень є так звані В-лінії Керлі (Kerley P., 1933) — зазвичай 3–5 тонких (1–2 мм) паралельних затемнених ліній довжиною 0,5–3 см, локалізованих в області реберно-діафрагмального кута та бічних базальних відділів легень. Лінії Керлі є результатом наявності рідини в міждольових щілинах і розширення лімфатичних судин. У випадку перевищення легенево-капілярного тиску >25 мм рт. ст. може виникати масивний плевральний випіт і/або альвеолярний набряк легень (типова рентгенологічна картина останнього — масивне двобічне затемнення, що поширюється від коренів легень у напрямку периферії, подібно «крилам метелика» (рис. 2.6).

Рентгенологічними ознаками легенево-артеріальної гіпертензії, що у дорослих є найбільш частим фактором насосної недостатності правих відділів серця (див. ЕТІОЛОГІЯ ХСН), є вибухання стовбура ЛА, наявність округлих тіней дилатованих гілок ЛА в ділянці розширених коренів, «обрив» артеріальних гілок на рівні сегментарних судин з подальшою відсутністю судинного малюнка по периферії легеневих полів.

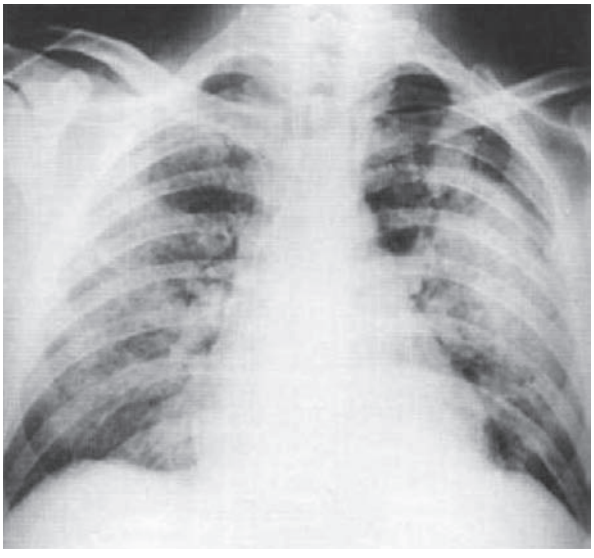


Рис. 2.6. *Рентгенограма грудної клітки в передньо-задній проекції при кардіогенному альвеолярному набряку легень*

Важливою функцією рентгенографії грудної клітки на етапі уточнення діагнозу ХСН є також диференційна діагностика із захворюваннями дихальної системи.

Рентгенографічне дослідження також є головним засобом діагностики та контролю ефективності лікування таких ускладнень СН, як застійна пневмонія, гідроторакс, тромбоемболія гілок ЛА.

Електрокардіографія

Рутинна ЕКГ у 12 відведеннях на початковому етапі формування діагнозу може надати допомогу у визначенні етіології та обтяжуючих факторів можливої СН — наприклад у випадках виявлення ознак великовогнищевого рубцьового кардіосклерозу ЛШ, гіпертрофії відділів серця, повної блокади ніжок (насамперед лівої) пучка Гіса, тахіаритмії.

Прогностична цінність наявності патологічних змін на ЕКГ при встановленні діагнозу СН низька (не більше 50–60%), оскільки всі ці зміни можливі і у хворих без порушення насосної функції серця. Навпаки, прогностична цінність відсутності патологічних змін на ЕКГ щодо відсутності СН >90%. Це означає, що у випадку нормальної ЕКГ можна з досить високим ступенем вірогідності (>90%) виключити діагноз СН.

При ХСН найбільш важливу роль відіграє ЕКГ як засіб контролю ефективності та безпеки

медикаментозного лікування хворих серцевими глікозидами, блокаторами β-адренорецепторів, аміодароном, діуретиками (при цьому оцінюють ритм, провідність, ознаки насичення дигіталісом, тривалість інтервалу *Q–T*, наявність електролітних порушень).

З метою отримання **додаткової інформації** для діагностики СН при динамічному спостереженні цих хворих використовують різні інструментальні методи.

Радіонуклідна вентрикулографія

Радіонуклідна вентрикулографія може бути корисною у випадку труднощів з отриманням повноцінної діагностичної інформації за допомогою ехоКГ-дослідження (проблеми з так званим ультразвуковим вікном). Цей метод дає можливість з високою точністю оцінювати глобальну та сегментарну систолічну функцію обох шлуночків і показники їх діастолічної функції. Постійне вдосконалення діагностичних ультразвукових систем зробило застосування радіонуклідної вентрикулографії в останні роки менш актуальним.

Магнітно-резонансне дослідження серця

Магнітно-резонансне дослідження (МРД) серця — найбільш точний і відтворюваний метод визначення маси, об'єму порожнин, ФВ шлуночків, об'єму клапанних регургітацій і ХОК. Застосування МРД обмежується високою вартістю відповідної апаратури і самого дослідження.

Контрастне дослідження коронарного русла за допомогою спіральної КТ може застосовуватися у випадках сумнівів щодо етіології ХСН з метою виключення ІХС — головним чином у випадках неможливості виконання з тих чи інших мотивів селективної коронароангіографії.

Холтерівське моніторування ЕКГ

Не відіграє самостійної ролі в діагностиці СН. ***Холтерівське моніторування ЕКГ*** не відіграє ролі у встановленні діагнозу ХСН. Утім, воно дозволяє виявляти наявність і оцінювати вираженість суправентрикулярних та шлуночкових аритмій, порушень провідності серця, а також епізодів безбольової міокардіальної ішемії, які можуть провокувати поглиблення проявів СН.

Окрім цього, добове моніторування ЕКГ є оптимальним підходом до оцінки ефективності контролю частоти шлуночкових скорочень у хворих із ХСН та постійною формою фібриляції передсердь.

Проби з дозованим фізичним навантаженням

Проби з дозованим фізичним навантаженням не є засобом діагностики ХСН. Утім, якщо результат ВЕМ або проби на тредмілі з максимальним фізичним навантаженням відповідає нормі, діагноз СН, як правило, можна виключити.

Роль навантажувальних тестів при ХСН полягає в об'єктивізації функціонального стану хворих та оцінці ефективності їх лікування. З цією метою в спеціалізованих медичних установах іноді застосовують східчасто-зростаючі проби на ВЕМ або тредмілі з визначенням загального часу навантаження/загального обсягу виконаної роботи, а також при наявності спіроергометричного устаткування, споживання кисню на максимумі досягнутого навантаження (VO_2max). Останній підхід є золотим стандартом визначення толерантності до фізичного навантаження у пацієнтів із ХСН, оскільки рівень VO_2max найбільше (серед інших клініко-інструментальних показників) корелює зі здатністю хворих виконувати побутові фізичні навантаження та із прогнозом їх виживаності. Певним недоліком зазначених проб є те, що основний критерій їх припинення при ХСН — неможливість виконувати подальшу роботу в зв'язку з задишкою — є суб'єктивним.

У рутинній клінічній практиці з метою об'єктивізації функціонального стану та контролю ефективності лікування пацієнтів із ХСН можна застосовувати тест з 6-хвилинною ходою, що є досить інформативним і досить безпечним. Його проведення протипоказано пацієнтам із гемодинамічно нестабільною ХСН (гіперволемічний стан, артеріальна гіпотензія), наявністю епізодів шлуночкової тахікардії і клініко-електрокардіографічними ознаками дестабілізації ІХС.

Результати тесту з 6-хвилинною ходою добре корелюють із ФК хворих, встановленим за клінічними критеріями, і з величиною VO_2max (табл. 2.7).

Таблиця 2.7

Критерії ФК хворих із ХСН за даними тесту з 6-хвилинною ходою

ФК	Дистанція, пройдена за 6 хв, м	Максимальне споживання кисню, мл·кг$^{-1}$·хв$^{-1}$
0 (відсутність наявної або прихованої СН)	>550	>22,0
1 (безсимптомна дисфункція ЛШ)	426–550	18,1–22,0
II	301–425	14,1–18,0
III	150–300	10,1–14,0
IV	<150	⩽10

Стрес-ехоКГ з добутаміном

Введення добутаміну в низьких дозах (інфузія зі швидкістю 5–10 мкг·кг$^{-1}$·хв$^{-1}$) може застосовуватися у пацієнтів із ХСН на фоні ІХС і систолічною дисфункцією ЛШ для оцінки життєздатності акінетичних та гіпокінетичних зон міокарда, при визначенні показань до його реваскуляризації.

Черезстравохідна ехоКГ

Черезстравохідна ехокардіографія не є рутинним засобом діагностики ХСН. Мотивами для її застосування можуть бути погане ультразвукове «вікно», підозра на дисфункцію протезу мітрального клапана, необхідність виключення тромбозу вушка лівого передсердя, уточнення діагнозу дефекту міжпередсердної перегородки, підозра на ендокардит.

Оцінка варіабельності ритму серця

Оцінка варіабельності ритму серця (ВРС) (добова — за даними холтерівського моніторування або на підставі реєстрації 5-хвилинних відрізків ЕКГ за допомогою відповідних комп'ютерних програм) може надати додаткову інформацію для оцінки індивідуального прогнозу ХСН (див. нижче) і об'єктивізувати коригуючий вплив терапії нейрогуморальними антагоністами при порушеній автономній регуляції серця у таких хворих. У якості рутинного діагностичного методу при ХСН ВРС поки що не застосовують.

Оцінка функції зовнішнього дихання

Оцінка функції зовнішнього дихання не є засобом діагностики СН. Визначення її параметрів ($ОФВ_1$, $ОФВ_1$/ФЖЕЛ) здійснюється в окремих випадках з метою виключення бронхолегеневої причини задишки або оцінки вираженості супутньої ХОХЛ.

Інвазивні методи дослідження серця

Інвазивні методи дослідження серця не застосовують з метою встановлення діагнозу ХСН, проте за спеціальними показаннями можуть здійснюватися на подальших етапах обстеження хворого.

Так, **коронароангіографія (КАГ)** доцільна у випадках, коли за допомогою інших клініко-інструментальних методів неможливо провести диференційну діагностику між коронарним і некоронарним походженням СН, особливо при її рефрактерності до терапії. Іншим показанням до проведення КАГ є розв'язання питання відносно реваскуляризації ЛШ у осіб із ХСН, зумовленою ІХС, при наявності стенокардії, епізодів міокардіальної ішемії або зон життєздатного (гібернованого) міокарда, виявлених за допомогою добутамінового стрес-тесту. КАГ також показана пацієнтам із ХСН, що є кандидатами для проведення хірургічної корекції мітральної регургітації та/або аортальної вади серця.

Катетеризація ЛШ із контрастною вентрикулографією (є частиною протоколу загального коронаровентрикулографічного дослідження) надає можливість точного визначення тиску наповнення ЛШ, кращої візуалізації його аневризм.

Катетеризація правих відділів серця з інвазивним моніторингом тиску заклинювання в ЛА. Її проведення виправдано тільки у хворих із ГСН (шок, альвеолярний набряк легень), рефрактерною до стандартної програми інтенсивної терапії.

ЛАБОРАТОРНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ В ДІАГНОСТИЦІ СН

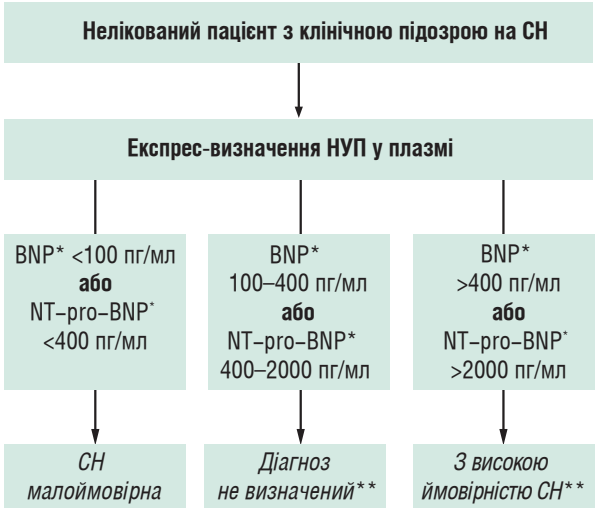
Визначення змісту НУП у плазмі крові

Показано, що підвищення концентрації циркулюючих НУП — передсердного, так званого мозкового (МНУП) і його N-кінцевого фрагмента (NT-pro-МНУП) є раннім маркером дисфункції ЛШ — як систолічної, так і діастолічної. В останні роки цей підхід отримав статус діагностичного стандарту.

Висока чутливість підвищення концентрації циркулюючих МНУП або NT-pro-МНУП (>90%) щодо наявності дисфункції ЛШ, з одного боку, і впровадження експрес-методик їх визначення — з іншого, дозволяє рекомендувати цей метод як першорядний скринінговий діагностичний метод у хворих із симптомами ймовірної СН (насамперед задишкою), а також з метою виключення доклінічної дисфункції ЛШ. Оскільки специфічність підвищення МНУП або NT-pro-МНУП у визначенні дисфункції ЛШ поступається його чутливості (підвищення їх рівня можливо, зокрема, при гострих коронарних синдромах, ТЕЛА, нирковій недостатності), доцільно використовувати цей тест як метод виключення СН у випадках нормального рівня зазначених пептидів.

Алгоритм діагностики СН на базі експрес-визначення НУП у плазмі поданий на схемі 2.3.

У випадках діагностованої ХСН повторне визначення BNP або NT-pro-BNP може використовуватись з метою об'єктивізації ефективності лікування, оскільки зниження його концентрації у плазмі поєднане з кращим прогнозом виживаності та зі зниженням ризику повторних госпіталізацій таких пацієнтів.



*МНУП; **показана ехокардіографія.

Схема 2.3. *Алгоритм первинної діагностики СН на підставі визначення рівня НУП у плазмі (модифіковано за ESC HF Guidelines, 2008)*

Гематологічні і біохімічні аналізи

Рекомендованими стандартними (обов'язковими) лабораторними дослідженнями при ХСН є: 1) загальний аналіз крові (гемоглобін, кількість еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів, гематокрит); 2) загальний аналіз сечі; 3) біохімічний аналіз крові, а саме електроліти (K^+, Na^+) плазми крові, креатинін плазми крові, печінкові ферменти і білірубін, рівень глюкози крові.

Визначення наявності **анемії** має клінічне значення з кількох причин. По-перше, добре відомо, що корекція анемії як фактора, що збільшує симптоматику ХСН, сприяє поліпшенню клініко-функціонального стану хворого. По-друге, наявність анемії пов'язана з гіршим прогнозом виживаності таких пацієнтів. По-третє, анемія може свідчити про наявність клінічно актуальної супутньої патології, що потребує відповідного лікування.

Підвищення **гематокриту** може свідчити про наявність поліцитемії при легеневому генезі задишки, з іншого боку — вчасно сигналізувати про згущення крові на фоні надмірно інтенсивної діуретичної терапії.

Лімфоцитопенія є незалежним предиктором поганої виживаності при ХСН.

Загальний аналіз сечі, крім виявлення можливого супутнього захворювання нирок, дозволяє визначити наявність і рівень протеїнурії, що може бути однією з ознак кінцевого етапу ХСН («застійна нирка»).

Контроль електролітів крові є важливим елементом оцінки клінічного стану хворого і моніторингу безпеки проведеної терапії.

Гіпокаліємія, з одного боку, є одним з можливих проявів вторинного гіперальдостеронізму, характерного для декомпенсованої ХСН, з іншого — може виникати під час активної терапії петльовими і/або тіазидними діуретиками. Гіпокаліємія підвищує ризик розвитку фатальних шлуночкових аритмій, у зв'язку з чим її необхідно вчасно коригувати шляхом підвищення доз калійзберігаючих діуретиків і, за необхідності, інфузією глюкозо-інсуліно-калієвої суміші. Тому при стаціонарному лікуванні пацієнтів з декомпенсованою ХСН необхідно регулярно контролювати рівень K^+ плазми крові (у певних клінічних ситуаціях — щодобово).

Гіперкаліємія (рівень K^+ плазми крові >5,5 ммоль/л) може виникати при ХСН у двох основних випадках. По-перше, у хворих із тяжкою ХСН поява гіперкаліємії, незважаючи на активне лікування петльовими діуретиками, часто є ознакою переходу ХСН у термінальну фазу з прогресивним погіршенням ниркової функції внаслідок критичного зниження серцевого викиду (для цієї ситуації характерне поєднання гіперкаліємії з підвищенням креатиніну плазми крові). По-друге, вона може бути наслідком надлишкової корекції гіпокаліємії (надмірне застосування калійзберігаючих діуретиків, інфузій глюкозо-калієвої суміші). Гіперкаліємія також може бути проявом побічної дії інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II і антагоністів альдостерону, особливо при їх сумісному застосуванні. Виражена гіперкаліємія характеризується підвищеним ризиком виникнення блокад і брадисистолічних порушень ритму, аж до асистолії.

Гіпонатріємія у пацієнтів із ХСН може бути наслідком двох різних клінічних ситуацій. При першій з них зниження концентрації Na^+ в плазмі крові відображає значну вираженість гіперволемії (часто при наявності анасарки), а отже, має відносний характер («гіпонатріємія розведення») Гіпонатріємія такого походження, як правило, усувається при успішному подоланні набрякового синдрому. В іншому випадку гіпонатріємія може виникати у хворих із тяжкою ХСН на фоні тривалої інтенсивної (нерідко надмірної) терапії діуретиками, що поєднується з недостатнім надходженням хлориду натрію в організм. Факторами останньої можуть бути повна безсольова дієта, анорексія, блювання (особливо при їх поєднанні). Гіпонатріємія такого типу, як правило, супроводжується вираженою компенсаторною активацією відповідних нейрогормональних систем (РАС, аргінін-вазопресин) і розглядається як маркер поганого прогнозу виживаності.

Підвищення рівня креатиніну в плазмі крові може свідчити про наявність як самостійного декомпенсованого захворювання нирок, так і про перехід ХСН у термінальну фазу (див. вище). Іншою причиною підвищення концентрації циркулюючого креатиніну може бути терапія інгібіторами АПФ та/або блокаторами рецепторів ангіотензину II (див. ЛІКУВАННЯ). Підвищення рівня креатиніну відзначається й при надмірній діуретичній терапії, що призводить до зниження системного АТ, загального об'єму циркулюючої рідини і відповідно гіпоперфузії нирок («преренальна азотемія»). Крім того, підвищення рівня креатиніну може свідчити про порушення азотвидільної функції нирок, викликаної лікарськими препаратами, що використовуються для лікування ускладнень ХСН і супутніх станів (прикладом може бути нефротоксична дія антибіотиків при терапії застійної або тромбінфарктної пневмонії).

Підвищення активності печінкових ферментів у плазмі крові (АлАТ, ГГТ), а також циркулюючого білірубіну може бути маркером дисфункції печінки, викликаної застійними явищами в ній. Успішне лікування декомпенсації кровообігу звичайно супроводжується їх зворотною динамікою.

Крім того, наявність і ступінь печінкової дисфункції, що визначається за допомогою лабораторних тестів, необхідно враховувати при призначенні та моніторуванні ефектів застосовуваних при ХСН препаратів, які характеризуються виняткова або переважно печінковим шляхом виведення (карведилол, аміодарон, дигітоксин, деякі інші).

Крім вищенаведених рекомендованих до стандартного застосування показників, важливу додаткову інформацію при ХСН можуть надавати деякі інші лабораторні тести.

Концентрацію сечової кислоти в крові доцільно визначати хворим із тяжкою ХСН виходячи з наступних міркувань. По-перше, необхідно контролювати гіперурикемію, що, як відомо, нерідко ускладнює тривале регулярне застосування петльових та/або тіазидних діуретиків у значних дозах. По-друге, інтенсивність утворення сечової кислоти є маркером вираженості системного оксидантного (вільнорадикального) ушкодження тканин, а її високий рівень в крові є предиктором поганої виживаності пацієнтів із ХСН. Тому корисно визначати рівень сечової кислоти в динаміці, з урахуванням корекції медикаментозного лікування, що проводиться.

Тиреотропний гормон. Визначення його рівня в крові доцільно з метою виключення гіпер- або гіпотиреозу як причини або як обтяжувального фактора СН, а також при підозрі на дисфункцію щитовидної залози на фоні тривалого прийому аміодарону.

Кардіоспецифічні ферменти. Необхідно визначати у випадках раптового погіршення показників гемодинаміки з метою виключення ІМ.

СРБ. Визначення його рівня в крові допомагає при виключенні запального генезу СН (дифузний міокардит).

МНВ. Його визначення є міжнародним стандартом диспансерного спостереження хворих, що приймають непрямі антикоагулянти (НАК). Визначення протромбінового індексу є сурогатним підходом, що за певних об'єктивних причин дотепер практикується в країнах СНД.

КЛІНІЧНА ТЕРМІНОЛОГІЯ

ЛІВО- І ПРАВОСЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ. ЛІВОШЛУНОЧКОВА, ЛІВОПЕРЕДСЕРДНА, ПРАВОШЛУНОЧКОВА І БІВЕНТРИКУЛЯРНА НЕДОСТАТНІСТЬ

Про лівосерцеву (або «лівобічну») СН мова йде у випадках, коли внаслідок насосної недостатності серця, що виникає на рівні його лівих відділів, спостерігаються симптоми та ознаки легенево-венозного застою (гіперволемія малого кола кровообігу). У більшості випадків лівосерцева СН за своїм механізмом лівошлуночкова, оскільки є наслідком хронічної або гострої декомпенсації ЛШ (при ІХС, гіпертензивному серці, мітральній та аортальній регургітаціях). Про лівопередсердну недостатність мова йде у випадках мітрального стенозу, рідко — лівопередсердної міксоми.

При довгостроково існуючій поступово прогресуючій лівосерцевій недостатності створюються умови для виникнення супутньої насосної недостатності правих відділів серця. До таких факторів належать: а) ремоделювання і енергетична недостатність міжшлуночкової перегородки як загального для обох шлуночків анатомічного утворення; б) хронічне підвищення тиску наповнення ПШ, зумовлене дилатацією ЛШ; в) збільшення навантаження на ПШ внаслідок підвищення системного тиску в ЛА за рахунок підвищення тонусу її артеріол (рефлекторний захисний механізм, спрямований на обмеження кровотоку в легенях з метою зниження легенево-венозного тиску). З появою у таких хворих ознак насосної недостатності ПШ у вигляді застійних явищ у великому колі кровообігу мова йде про приєднання до наявної недостатності лівих відділів серця ще і правошлуночкової недостатності, що за механізмом свого виникнення носить вторинний характер. У подібному випадку часто застосо-

вують термін «бівентрикулярна», або тотальна СН. Разом з тим бівентрикулярна СН може виникати і на початку захворювання, коли виражене ураження міокарда обох шлуночків виникає одночасно (при ДКМП, дифузному міокардиті).

Ізольована правошлуночкова недостатність є наслідком вичерпання резервів компенсації або механічного утруднення наповнення ПШ, наприклад при констриктивному перикардиті. Ізольована правошлуночкова недостатність відзначається при декомпенсованому легеневому серці, стенозі устя ЛА, ТЕЛА. Недостатність великого кола кровообігу можна характеризувати як правопередсердну у нечисленних випадках ізольованого трикуспідального стенозу, правопередсердної міксоми та аномалії Ебштейна.

ГСН І ХСН

У клінічній практиці під ГСН розуміють швидке виникнення виражених клінічних ознак насосної недостатності серця, найчастіше його лівих відділів. В останньому випадку спостерігають значно виражені задишку та об'єктивні ознаки застійних явищ у легенях, що мають тенденцію до наростання і трансформації в альвеолярний набряк легень. Найбільш частою причиною гострої лівошлуночкової недостатності є гострий ІМ (зі значним об'ємом ураження або/і гострою мітральною недостатністю внаслідок розриву папілярного м'яза). Іншими причинами ГСН можуть бути гіпертензивний криз, виражена тахі- і брадиаритмія, неконтрольовані інфузії значної кількості рідини у хворих з хронічною лівосерцевою недостатністю. Виникнення набряку легень як крайнього ступеня гострої лівопередсердної недостатності характерно для критичного мітрального стенозу.

Швидке зниження насосної функції серця може супроводжуватися розвитком кардіогенного шоку з типовими для нього гіпотензією, олігурією та ознаками гіпоперфузії периферичних тканин. Як форма ГСН кардіогенний шок характерний головним чином для ІМ. Крім критичної насосної недостатності ЛШ, при ІМ кардіогенний шок виникає у випадку повільного розвитку тампонади серця при невеликому розриві серцевого м'яза. Кардіогенний шок можливий і у випадках стійкої, рефрактерної до терапії шлуночкової тахікардії.

Кардіогенним шоком маніфестується також гостра правошлуночкова недостатність при масивній ТЕЛА.

СИСТОЛІЧНА ТА ДІАСТОЛІЧНА СН

У більшості випадків клінічні прояви СН зумовлені зниженням систолічної здатності ЛШ, показником якої є істотне зменшення величини його ФВ (<40–45%). Разом з тим зменшення УОК може бути викликане і неадекватним наповненням одного або обох шлуночків внаслідок порушень процесів їх активного розслаблення або/і пасивного розтягнення, скорочення діастоли, а також механічних перешкод (табл. 2.8). При цьому скорочувальна здатність шлуночків істотно не порушується, про що свідчить нормальна величина їх ФВ.

Таблиця 2.8

Фактори і механізми діастолічної СН

Причини	Патофізіологічні фактори	Механізми
ІХС	Ішемія Репаративний (постінфарктний) фіброз	Сповільнення активної релаксації ЛШ Сповільнення пасивного розслаблення ЛШ
АГ ГКМП Аортальний стеноз	ГЛШ Фіброз	Сповільнення активной релаксації ЛШ Сповільнення пасивного розслаблення ЛШ
Рестриктивні ураження міокарда (амілоїдоз, гемохроматоз, саркоїдоз, фіброеластоз)	Зниження пасивно-еластичниих властивостей міокарда	Сповільнення пасивного розслаблення шлуночків
Мітральний стеноз	Механічна перешкода наповненню ЛШ	Зменшення надходження крові в ЛШ
Констриктивний перикардит	Механічна перешкода наповненню ПШ	Різке зменшення діастолічного об'єму ПШ і ЛШ
Тахісистолія	Скорочення діастоли	Зменшення діастолічного об'єму ПШ і ЛШ

Об'єктивізувати наявність і особливості діастолічної дисфункції серця можна за допомогою допплєр-ехоКГ-обстеження трансмітрального кровотоку і потоку крові по легеневих венах (див. вище).

Систолічна і діастолічна недостатність ЛШ не є поняттями, тотожними відповідно систолічній або діастолічній його дисфункції, оскільки кожна з останніх може за допомогою інструментальних методів визначатися і у пацієнтів без клінічних ознак СН.

У таких випадках мова йде про той або інший тип **доклінічної (безсимптомної) дисфункції ЛШ.**

У багатьох пацієнтів із ІХС та АГ з клінічними проявами СН за допомогою інструментального дослідження виявляють поєднання ознак

діастолічної дисфункції ЛШ з субнормальними значеннями його ФВ (у межах 45–50%). У такій ситуації з патофізіологічної точки зору можна говорити про «змішаний» тип СН, проте цей термін не отримав статус клінічного.

Диференційно-діагностичні критерії розмежування переважно систолічного та діастолічного типів дисфункції ЛШ представлені в табл. 2.9 і 2.10.

Таблиця 2.9

Клінічні та рентгенологічні критерії відмінності систолічної і діастолічної дисфункції ЛШ

Клініко-рентгенологічні дані	Систолічна дисфункція	Діастолічна дисфункція
Основні причини СН	1. Первинне ураження міокарда (росповсюджений ІМ, ДКМП, дифузний міокардит) 2. Кінцева стадія гіпертензивного серця, аортального стенозу, мітральної недостатності	1. ГЛШ і порушення релаксації ЛШ при гіпертензивному серці, ГКМП, аортальному стенозі, рестриктивних ураженнях міокарда
Перкусія	Кардіомегалія	Розширення границь серцевої тупості відсутнє або помірне
Аускультація	Тони приглушені, нерідко III протодіастолічний тон	Тони частіше звучні, нерідко III пресистолічний тон
Рентгенографія	Кардіоторакальний індекс >50%	Кардіоторакальний індекс <50%

Таблиця 2.10

ЕхоКГ-критерії відмінності систолічної і діастолічної дисфункції ЛШ

Показник	Систолічна дисфункція ЛШ	Діастолічна дисфункція ЛШ
ФВ ЛШ	⩽45%	>45–50% (при ГКМП нерідко збільшена)
Дилатація ЛШ	Характерна	Відсутня
Дилатація лівого передсердя	Характерна	Характерна
Товщина стінок ЛШ у діастолу	Нормальна або зменшена	Потовщена (крім рестриктивних уражень міокарда)
Тип наповнення ЛШ за даними допплєрівського дослідження трансмітрального кровотоку	Рестриктивний	Гіпертрофічний або псевдонормальний (рестриктивний — при рестриктивних ураженнях міокарда)

ХСН ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛШ

Це поняття є більш широким, ніж діастолічна СН, оскільки поєднує всі випадки клінічно маніфестованої ХСН із ФВ ЛШ >45%. Крім вищеописаних випадків «чистої» діастолічної СН, сюди можна віднести: а) «змішаний» тип СН; б) правошлуночкову недостатність при хронічному легеневому серці; в) СН при мітральних та аортальних вадах за величини ФВ ЛШ >45%; г) СН, що може виникати при виражених брадисистолічних порушеннях ритму (неможливість забезпечення адекватного ХОК при навантаженні).

За даними різних досліджень ХСН зі збереженою фракцією викиду ЛШ виявляють у 22–50% випадків цього синдрому.

ХСН ІЗ ПІДВИЩЕНИМ СЕРЦЕВИМ ВИКИДОМ

Більш ніж в 95% випадків ХСН невідповідність зниження серцевого викиду метаболічним потребам тканин виникає внаслідок зниження останнього. Хоча при деяких клінічних станах, що характеризуються гіперкінетичним типом кровообігу, вищевказана неадекватність і відповідно клінічні ознаки СН можуть з'являтися при підвищеному ХОК. До таких станів відносяться тиреотоксикоз, тяжка анемія, хвороба Педжета, артеріовенозні фістули, сепсис.

До патогенетичних факторів розвитку цієї форми СН належать хронічне перевантаження серця об'ємом, хронічна симпатоадреналова активація, вторинна метаболічна кардіоміопатія, викликана основним захворюванням (тиреотоксикозом, анемією, септицемією). Серцевий індекс у таких хворих звичайно помірно підвищений (>4 $л \cdot хв^{-1} \cdot м^2$), проте нижчий того, який був до появи у них СН.

На відміну від хворих із ХСН зі зниженим серцевим викидом і клінічними ознаками периферичної вазоконстрикції (холодні і бліді кінцівки, знижений АТ, компенсаторне збільшення артеріовенозної різниці за киснем), у пацієнтів із ХСН і підвищеним ХОК відзначають периферичну вазодилатацію (тепла шкіра, часто її гіперемія), підвищений пульсовий тиск, нормальна або знижена артеріовенозна різниця за киснем.

Стандарти терапії при цій формі СН не розроблені, оскільки вирішальне значення має етіотропне лікування таких хворих.

ЗАСТІЙНА СН. ДЕКОМПЕНСОВАНА І СТАБІЛЬНА СН

Термін «застійна серцева недостатність» є синонімом клінічно вираженої СН із об'єктивними

ознаками затримки рідини в організмі. Протягом тривалого часу його використовували (переважно в західній літературі) як поняття, еквівалентне ХСН. Останнім часом у цьому значенні його застосовують значно рідше, оскільки, завдяки прогресу в галузі фармакотерапії ХСН (широке застосування нейрогуморальних антагоністів) і організації системи амбулаторної допомоги, в західних країнах збільшується кількість пацієнтів, яких підтримують протягом тривалого часу в еуволемічному стані. Для характеристики стану цих пацієнтів усі частіше використовують поняття «стабільна ХСН» або «гемодинамічно стабільна ХСН». Стосовно хворих із явними ознаками затримки рідини в організмі, які є кандидатами на стаціонарне лікування, у літературі тепер зазвичай застосовують термін «декомпенсована ХСН».

НЕДОСТАТНІСТЬ КРОВООБІГУ. ХРОНІЧНА НЕДОСТАТНІСТЬ КРОВООБІГУ

Зазначені терміни, що є синонімами відповідно СН і ХСН і які використовувалися протягом багатьох років у країнах колишнього СРСР, тепер мають лише історичне значення. Можна припустити, що у світлі сучасних уявлень про значимість системних периферичних і метаболічних порушень у прогресуванні клінічно маніфестованої ХСН, термін «хронічна недостатність кровообігу», є більш доречним з патофізіологічної точки зору. Проте з урахуванням глобальних інтеграційних процесів перехід на сучасну термінологію вбачається оптимальним.

ОСТАТОЧНИЙ ДІАГНОЗ ХСН

Діагноз СН базується на двох глобальних критеріях: 1) наявності тих або інших суб'єктивних та об'єктивних симптомів СН; 2) об'єктивізації за допомогою інструментальних методів структурних змін серця і його дисфункції (систолічної або діастолічної) у стані спокою. Останній момент має принциповий характер, оскільки виключає випадки транзиторного погіршення функції серця під час фізичного навантаження внаслідок інших причин. Прикладом може бути минуще зниження ФВ ЛШ на висоті навантажувальної проби, викликане індукованою ішемією міокарда, у хворих із ІХС без СН.

Додатковим критерієм є позитивна клінічна відповідь на лікування СН. Його роль полягає в тому, що в ургентних випадках він може тимчасово замінити другий із зазначених двох головних діагностичних критеріїв. Проте для встановлення остаточного діагнозу СН інструментальна об'єктивізація дисфункції серця залишається обов'язковою.

Послідовність діагностичних дій лікаря після виявлення ним клінічних симптомів, які можуть свідчити про наявність ХСН, наведена на схемі 2.4.

Диференційна діагностика СН передбачає: а) виключення інших патологічних станів, що проявляються подібними суб'єктивними симптомами (див. табл. 2.5); б) виключення ХСН з подальшим встановленням альтернативного діагнозу. Особливого значення диференційна діагностика СН набуває в ургентних ситуаціях (як правило, при гострому нападі задишки), коли точність та оперативність діагностики мають вирішальне значення для хворого. Крім загальновідомих диференційно-діагностичних ознак (табл. 2.11 як приклад), виключенню СН або констатації її високої ймовірності сприяє експресвизначення циркулюючого МНУП або NT-pro-МНУП (див. схему 2.3). Так, у багатоцентровому дослідженні BNP (2002) прогностична значи-

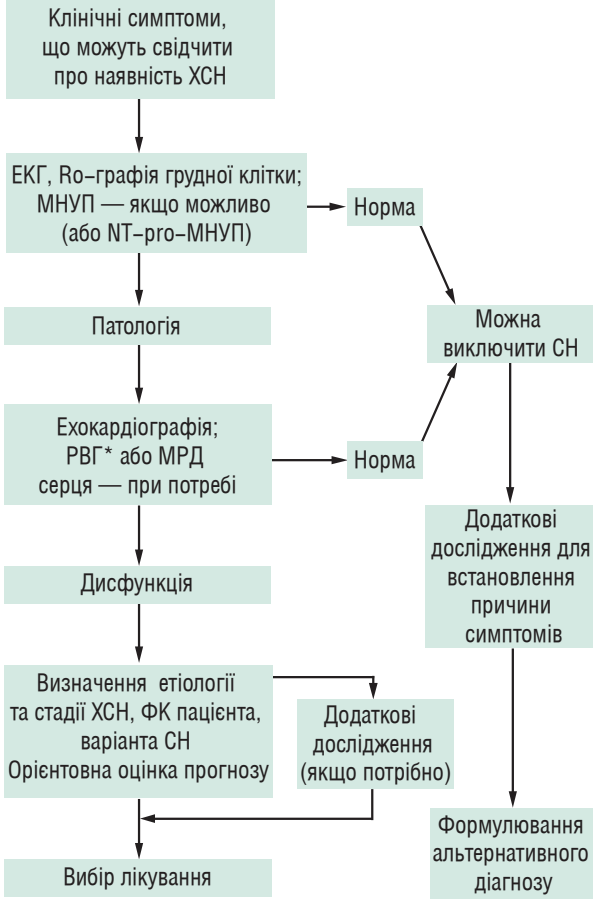


Схема 2.4. *Алгоритм діагностики та диференційної діагностики ХСН*
**РВГ — радіонуклідна вентрикулографія.*

Таблиця 2.11

Диференційна діагностика серцевої астми (інтерстиціального набряку легень)

Дані	Серцева астма	БА	ТЕЛА
Анамнестичні дані	Захворювання серця (ІХС, вада), АГ, СН	БА; алергічні реакції	Тромбофлебіт, тривала імобілізація; оперативне втручання; фібриляція передсердь
Об'єктивний статус	Блідість; холодний піт; холодний акроціаноз	Помірний теплий ціаноз	Теплий ціаноз верхньої частини тулуба (можливо)
Положення хворого	Сидячи зі спущеними ногами	Сидячи або стоячи спираючись на руки	Сидячи або лежачи
Задишка	Інспіраторна, іноді змішана	Експіраторна	Інспіраторна або змішана
Аускультація	Вологі хрипи	Жорстке дихання з подовженим видохом; сухі свистячі хрипи	Акцент II тону над ЛА
Характер мокроти	Багато, мокрота пініста	Відходить погано, скловидна	Мало, інколи з кров'ю
АТ	Частіше підвищений	Часто підвищений	Частіше нормальний або знижений
ЕКГ	Часто ознаки гіпертрофії ЛШ і його перевантаження; *P* mitrale	Часто *P* pulmonale	Можлива поява в динаміці правограми, синдрому Q_{III}–S_I, *P* pulmonale
Рентгенографія легень	Посилений малюнок; знижена пневматизація; лінії Керли	Дифузне підвищення пневматизації	Частіше збіднення малюнка; можлива наявність клиноподібної тіні
ЕхоКГ	Дилатація і зниження ФВ ЛШ; дилатація лівого передсердя	Частіше візуалізація утруднена; часто дилатація ПШ	Можлива дилатація ПШ

мість підвищеного рівня NT-pro-МНУП щодо наявності ХСН становила 83%, а прогностична значимість нормального його рівня щодо відсутності ХСН — 85%.

Слід пам'ятати про можливості поєднання СН з будь-яким захворюванням, що супроводжується тими або іншими спільними з нею ознаками (наприклад набряковий синдром — при супутньому захворюванні нирок; тахікардія і задишка при навантаженні у випадку анемії). У подібних випадках правильна оцінка справжньої тяжкості ХСН та ефективності її лікування базується на клінічному досвіді лікаря і обов'язковому застосуванні об'єктивних інструментальних і лабораторних методів, у тому числі при динамічному спостереженні хворого. Приклади формулювання клінічних діагнозів наведені в табл. 2.12.

КЛАСИФІКАЦІЯ ХСН АСОЦІАЦІЇ КАРДІОЛОГІВ УКРАЇНИ

Основні терміни

- Клінічна стадія СН
- Варіант СН
- ФК пацієнта

Коди за МКХ-10: I50, I50.1, I50.9

Клінічні стадії: I; IIA; IIБ; III

СН I, СН IIA; СН IIБ; СН III відповідають критеріям I, IIA, IIБ і III стадії хронічної недостатності кровообігу за класифікацією М.Д. Стражеска і В.Х. Василенка (1935):

I — початкова недостатність кровообігу; проявляється тільки при фізичному навантаженні (задишка, тахікардія, стомлюваність); у спокої гемодинаміка і функції органів не порушені.

II — виражена тривала недостатність кровообігу; порушення гемодинаміки (застій у малому і великому колі кровообігу і т.п.), порушення функції органів та обміну речовин, що проявляється в спокої;

період А — початок стадії, порушення гемодинаміки виражені помірно; відзначають порушення функції серця або тільки якогось його відділу;

період Б — кінець тривалої стадії: глибокі порушення гемодинаміки, страждає вся серцево-судинна система.

III — кінцева, дистрофічна недостатність кровообігу; тяжкі порушення гемодинаміки, стійкі зміни обміну речовин і функцій органів, необоротні зміни структури тканин та органів.

Варіанти СН:

• із систолічною дисфункцією ЛШ: ФВ ЛШ ⩽45%;

Таблиця 2.12

Приклади клінічних діагнозів

Діагноз		
№ з/п	**Попередній або клінічний (до лікування)**	**Заключний (після лікування)**
1	ІХС: постінфарктний кардіосклероз, хронічна аневризма передньоперегородкового відділу ЛШ. СН ІІА стадії із систолічною дисфункцією ЛШ, ІІІ ФК	Той же; ІІ ФК
2	ДКМП, постійна форма фібриляції передсердь. СН ІІБ стадії із систолічною дисфункцією ЛШ, IV ФК	Той же; ІІІ ФК
3	ІХС: стабільна стенокардія напруження, ІІ ФК, постінфарктний кардіосклероз, СН І стадії зі збереженою систолічною функцією ЛШ*	Той же
4	Гіпертонічна хвороба ІІІ стадії, гіпертензивне серце. СН ІІА стадії зі збереженою систолічною функцією ЛШ, ІІІ ФК	Той же; ІІ ФК
5	ГКМП, обструктивна форма, СН ІІА стадії зі збереженою систолічною функцією ЛШ, ІІІ ФК	Той же; ІІ ФК
6	Хронічна ревматична хвороба серця, активність І ступеня, ревмокардит, комбінована аортальна вада з переважанням недостатності, СН ІІА стадії зі збереженою систолічною функцією ЛШ, ІІІ ФК	Той же; ІІІ ФК
7	Хронічна ревматична хвороба серця, активність І ступеня, ревмокардит, мітральний стеноз, трикуспідальна недостатність, СН ІІБ стадії зі збереженою систолічною функцією ЛШ, IV ФК	Той же; ІІІ ФК
8	Гіпертонічна хвороба ІІІ стадії, гіпертрофія ЛШ, ІХС: постінфарктний кардіосклероз, постійна форма фібриляції передсердь, СН ІІБ стадії із систолічною дисфункцією ЛШ, IV ФК	Той же; ІІІ ФК

*Якщо у хворого стабільна стенокардія напруження, то в діагнозі зазначають тільки ФК останньої, ФК ХСН не приводять.

• із збереженою систолічною функцією ЛШ: ФВ ЛШ >45%.

ФК пацієнтів за критеріями NYHA

І ФК — пацієнти із захворюванням серця, у яких виконання звичайних фізичних навантажень не викликає задишки, втоми або серцебиття.

ІІ ФК — пацієнти із захворюванням серця і помірним обмеженням фізичної активності. Задишку, втому, серцебиття відзначають при виконанні звичайних фізичних навантажень.

ІІІ ФК — пацієнти із захворюванням серця і вираженим обмеженням фізичної активності. У стані спокою скарги відсутні, але навіть при незначних фізичних навантаженнях виникають задишка, втома, серцебиття.

IV ФК — пацієнти із захворюванням серця, у яких будь-який рівень фізичної активності викликає зазначені вище суб'єктивні симптоми. Останні виникають також у стані спокою.

Примітки

1. Стадія СН відображає етап клінічної еволюції цього синдрому, тоді як ФК пацієнта є динамічною характеристикою, що може змінюватися під впливом лікування (додаток — табл. 2.13).

2. Визначення варіантів СН (із систолічною дисфункцією або із збереженою систолічною функцією ЛШ) можливе лише при наявності відповідних даних ехоКГ-дослідження.

Таблиця 2.13

Орієнтовна відповідність клінічних стадій СН і ФК

Стадія СН	ФК пацієнта
І	ІІ ФК (на фоні адекватного лікування — І ФК)
ІІА	ІІІ ФК (на фоні адекватного лікування — ІІ ФК, іноді І ФК)
ІІБ	IV ФК (на фоні адекватного лікування — ІІ ФК, іноді ІІІ ФК)
ІІІ	IV ФК (іноді на фоні адекватного лікування — ІІ ФК)

Коментар

Діюча вітчизняна класифікація ХСН передбачає застосування трьох основних термінів, кожний з яких несе самостійний клінічний зміст.

Критерії клінічних стадій СН (СН І, СН ІІА, СН ІІБ та СН ІІІ загальновідомі, оскільки відповідають таким для І, ІІА, ІІБ і ІІІ стадії недостатності кровообігу за класифікацією М.Д. Стражеска — В.Х. Василенка. При прийнятті діючої класифікації IV Національним конгресом кардіологів України в 2000 р. констатовано, що на сьогодні немає підстав відмовлятися від формулювання стадій ХСН,

оскільки це відповідає вітчизняній клінічній традиції і адекватно регламентує прийняття рішень при проведенні медико-соціальної експертизи. Одночасно термін «недостатність кровообігу» замінений терміном «серцева недостатність», що у цей час є в світі загальноприйнятим.

Термін «функціональний клас пацієнта» є відносно новим для вітчизняної практики офіційним терміном, який відображає спроможність хворого виконувати побутові фізичні навантаження. Для визначення у хворих ФК від I до IV у діючій класифікації використані критерії NYHA, верифіковані за допомогою методики визначення максимального споживання кисню (VO_2max).

Може виникнути питання: наскільки необхідно характеризувати стан хворого за допомогою ФК, якщо класифікацією передбачений розподіл ХСН на стадії, які, без сумніву, більш глибоко відображають клінічний стан пацієнтів? Насправді тут не існує протиріччя, оскільки вищезгадані характеристики наповнені різним змістом. Стадію ХСН слід розглядати в контексті клінічної еволюції цього синдрому — як її черговий етап з властивим йому спектром регуляторних порушень, адаптаційних можливостей і структурно-функціональних змін органів (тканин)-мішеней: серця, судин, нирок, печінки, скелетних м'язів. У той же час ФК пацієнта із ХСН може динамічно змінюватися: або погіршуватися (зростати) під впливом різних патогенетичних факторів (наприклад з появою персистуючої тахіаритмії), або покращуватися (зменшуватися) під впливом відповідного лікування. Наведемо такий приклад. У пацієнта з циркуляторними змінами, що відповідають СН IIБ стадії, в результаті активного гемодинамічного розвантаження за допомогою діуретиків, дигоксина і нітратів протягом тижня усунуті набряковий синдром і клінічні ознаки гіперволемії легень, зменшилася в розмірах печінка. При цьому переносимість фізичного навантаження покращилася — констатовано перехід з IV у II–III ФК. Чи означає це, що у хворого також змінилася стадія ХСН із IIБ на IIА? Безперечно ні, оскільки у цього пацієнта відміна або навіть неадекватне зниження дози діуретика протягом наступних декількох днів можуть призвести до рецидиву тяжкого набрякового синдрому і погіршення толерантності до фізичного навантаження (повернення в IV ФК). Говорити про оборотність клінічної стадії ХСН означає ігнорувати визначення ХСН як синдрому з прогресуючим перебігом. Зовсім іншою є ситуація, коли радикальний етіотропний коригуючий вплив, (а саме хірургічне втручання), усуває безпосередньо причину ХСН (наприклад протезування клапанів серця), оскільки в цьому випадку мова йде не про зворотну еволюцію стадій ХСН, а про усунення умов для самого існування ХСН.

Взаємоз'язок між клінічними стадіями ХСН і ФК пацієнта наведений в додатку до діючої класифікації (див. табл. 2.13).

Важливим у діючій класифікації є виділення варіантів СН із систолічною дисфункцією ЛШ (при ФВ ЛШ ⩽45%) і без такої (ФВ ЛШ >45%). Практичне значення застосування вищевказаного критерію систолічної дисфункції ЛШ полягає насамперед у тому, що міжнародні стандарти фармакотерапії ХСН розроблені саме для категорії хворих з ФВ ЛШ <40–45%, які характеризуються низьким рівнем виживаності незалежно від нозологічної причини ХСН. Тому вказівка в діагнозі наявності клінічно значимої систолічної дисфункції ЛШ є важливою, враховуючи необхідність дотримання відповідних стандартів їх лікування.

УСКЛАДНЕННЯ ХСН

АРИТМІЇ

Шлуночкові ектопічні скорочення реєструють при холтерівському моніторуванні майже у всіх хворих із систолічною дисфункцією ЛШ, у тому числі приблизно у половини — нестійку шлуночкову тахікардію. У пацієнтів із середньою кількістю ектопічних скорочень >10 за 1 год при добовому моніторуванні ЕКГ відзначають підвищений ризик виникнення раптової серцевої смерті, електрофізіологічні механізми якої наведені вище у відповідному розділі. Важливо пам'ятати, що раптово вмирають протягом 1 року 15–20% хворих із ХСН і ФВ <30%.

Фібриляція передсердь. За даними Фремінгемського епідеміологічного дослідження фібриляцію передсердь у хворих із клінічно маніфестованою ХСН відзначають у 4 рази частіше, ніж у загальній популяції. Як зазначено вище, тахісистолічна форма фібриляції передсердь є однією з причин виникнення СН. З іншого боку, поява фібриляції передсердь у пацієнта із вже існуючою СН є одним із факторів подальшої декомпенсації кровообігу та підвищеного ризику виникнення інсульту, зумовленого мозковою тромбоемболією.

ТРОМБОЕМБОЛІЧНІ УСКЛАДНЕННЯ

Частота виявлення тромбоемболічних ускладнень, за даними різних досліджень, у хворих із ХСН становить 1,5–3,5% на рік, причому 1-ше місце серед них займає інсульт. Відповідно до бази даних дослідження VHeFT частота виникнення інсуль-

ту протягом року у цих пацієнтів становила 1,8%, периферичних тромбоемболій — 0,1%, ТЕЛА — 0,3%. Подібні результати отримані при ретроспективному аналізі бази даних досліджень SOLVD, SAVE і PROMISE. До факторів тромбоемболій при СН належать:

а) зниження об'ємної і лінійної швидкості системного кровотоку;

б) дисфункція ендотелія з відповідною активацією тромбоцитарної ланки гемостазу;

в) дисбаланс згортальної/протизгортальної систем крові в бік прокоагуляції внаслідок нейрогуморальної та імунозапальної активації (ангіотензин II, протизапальні цитокіни);

г) пристінкове тромбоутворення в порожнинах передсердь при постійній формі фібриляції передсердь і/або в дилатованих порожнинах шлуночків;

д) іноді надмірно інтенсивна діуретична терапія, що призводить до згущення крові;

г) значне зниження фізичної активності (у пацієнтів із тяжкою ХСН).

Фібриляція передсердь є основним фактором розвитку артеріальних тромбоемболій, які в 90% мають мозкову локалізацію (інсульт). Іншими факторами ризику виникнення тромбоемболії при ХСН є низька ФВ ЛШ, низька толерантність до фізичного навантаження, наявність рухливого тромбу в порожнині ЛШ.

ПНЕВМОНІЯ

Пневмонія є частим наслідком легеневого застою при тяжкій рефрактерній СН або при неадекватній її терапії.

НЕДОСТАТНІСТЬ АЗОТОВИДІЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК

Недостатність азотовидільної функції нирок характерна в першу чергу для термінальної ХСН. Аналіз бази багатоцентрових досліджень свідчить про те, що кліренс креатиніну помірно знижується у 25–50% хворих із клінічно маніфестованою ХСН, зростаючи в міру збільшення тяжкості їх клінічного стану. Причиною ниркової недостатності при ХСН є зменшення клубочкової фільтрації внаслідок зниження серцевого викиду і хронічної констрикції аферентних (прегломерулярних) артеріол нирок.

ПЕЧІНКОВА НЕДОСТАТНІСТЬ

Печінкова (гепатоцелюлярна) недостатність виникає насамперед внаслідок хронічного венозного застою і (у частини випадків) значно виражених циротичних змін у печінці. Зниження рівня білірубіну і/або печінкових ферментів може бути додатковим маркером гемодинамічного покращання в процесі лікування пацієнтів із ХСН. Прогресуюча функціональна недостатність печінки у хворих із термінальною ХСН є відображенням її гіпоперфузії, зумовленої критичним зменшенням серцевого викиду.

СЕРЦЕВА КАХЕКСІЯ

Серцеву кахексію відзначають у хворих із ХСН, як правило, в її термінальній фазі. Втрата маси тіла відбувається за рахунок скелетних м'язів, а також жирової і кісткової тканини. Основними факторами зазначених змін є порушення всмоктування поживних речовин у застійному кишечнику; зниження апетиту, в тому числі центрального генезу; гіподинамія; активація системи прозапальних цитокінів; апоптоз скелетних м'язів; зниження чутливості тканин до інсуліну і гормону росту.

ПРЕДИКТОРИ КЛІНІЧНОГО ПРОГНОЗУ

Орієнтовна оцінка прогнозу виживаності хворого із ХСН актуальна по двом причинам. По-перше, це необхідно для визначення індивідуальної тактики диспансеризації (інтенсивності спостереження) пацієнтів, що сприяє поліпшенню якості їх життя і зменшенню потреби в повторних госпіталізаціях. По-друге, це допомагає визначити показання для застосування сучасних немедикаментозних/хірургічних методів лікування (ресинхронізуюча електрокардіостимуляція (РЕКС) шлуночків, імплантований кардіовертер-дефібрилятор (ІКД), трансплантація серця).

Під предиктором (від англ. predict — передбачати) того або іншого клінічного ускладнення на сьогодні розуміють певний параметр стану хворого, що дозволяє з достатнім ступенем імовірності прогнозувати виникнення у нього через певний проміжок часу зазначеного ускладнення (при ХСН — насамперед летального кінця). Такі клінічні предиктори визначають на підставі даних клініко-інструментального дослідження і спостереження пацієнтів, використовуючи відповідні математичні методи (модель пропорційних ризиків Кокса, множинна регресія, побудова так званих актуарних кривих виживаності у групах із різними значеннями досліджуваного показника та ін.).

Можливості індивідуального прогнозування перебігу ХСН є обмеженими, оскільки відомі в літературі відповідні прогностичні маркери відображають імовірність виживаності великих груп хворих, а не окремих пацієнтів. Разом з тим для визначення оптимальної тактики ведення

хворих (зокрема визначення показань до кардіотрансплантації та інших хірургічних методів лікування) лікареві доцільно враховувати ознаки, наявність кожної з яких у пацієнтів з клінічно маніфестованою ХСН пов'язана з поганим прогнозом виживаності.

У табл. 2.14 наведено предиктори низької виживаності хворих із ХСН протягом 1–5 років, встановлені на підставі даних різних клінічних і епідеміологічних досліджень.

ПРОФІЛАКТИКА СН

Заходи первинної профілактики СН, тобто попередження розвитку останньої у різних категорій кардіологічних хворих, ґрунтуються насамперед на відповідних даних доказової медицини.

ХВОРІ З АГ

У метааналізі P. Meredith і L. Ostergren (2006) продемонстровано, що контроль АТ на належному рівні за допомогою будь-яких (що оцінювалися сукупно), антигіпертензивних засобів у найбільшому ступені відображається саме на розвитку СН (52%) порівняно з розвитком мозкового інсульту, ІХС і серцево-судинної смерті (зниження ризику на 38; 16 і 21% відповідно).

Найбільший на сьогодні метааналіз досліджень порівняльної ефективності антигіпертензивних препаратів— BPLTTC (29 клінічних досліджень, які охопили >162 тис. пацієнтів) показав, що тривале застосування інгібіторів АПФ супроводжується нижчим ризиком розвитку СН порівняно з тривалим прийомом як плацебо, так і антагоністів кальцію (в обох випадках відносний ризик — 0,82). Примітно, що прийом антагоністів кальцію характеризувався вищим ризиком появи СН порівняно як з плацебо (відносний ризик — 1,21), так і з прийомом блокаторів β-адренорецепторів і діуретиків (відносний ризик — 1,33). У свою чергу інгібітори АПФ і блокатори β-адренорецепторів/діуретики, виявляючи порівнянний антигіпертензивний ефект, істотно не розрізнялися між собою відносно ймовірності виникнення СН.

Прикладом результативної первинної профілактики СН у хворих з АГ інгібіторами АПФ можуть бути дані мультицентрового дослідження PROGRESS, що продемонструвало дієвість периндоприлу у вторинній профілактиці розвитку мозкових інсультів. У субпопуляції пацієнтів з АГ, що ввійшли в це дослідження (2916 (48%) чоловік), лікування, що базується на периндоприлі протягом 4 років, дозволило знизити ризик виникнення застійної СН на 27% (при порівнянних рівнях АТ у групах активного лікування і плацебо).

ПАЦІЄНТИ З ІХС

Статини

У хрестоматійному дослідженні 4S тривале (>5 років) застосування симвастатину у пацієнтів із хронічною ІХС і підвищеним рівнем загального ХС у плазмі крові (5,5–8,0 ммоль/л) зумовлювало, крім зниження смертності пацієнтів на 30%, також достовірне зменшення кількості випадків виникнення СН на 21%.

Блокатори β-адренорецепторів

Хоча дані багатоцентрових досліджень щодо впливу блокаторів β-адренорецепторів на частоту виникнення СН у пацієнтів із ІХС порівняно з плацебо відсутні (а в наш час подібні дослідження вже не можуть бути сплановані з етичних міркувань), доцільність їх застосування з метою первинної профілактики СН у пацієнтів з ІХС базується на досить потужних передумовах. По-перше, добре відома патогенетична роль підви-

Таблиця 2.14

Показники очікуваної низької виживаності у хворих з ХСН

Клініко-демографічні	Інструментальні	Лабораторні
III–IV за NYHA	Стійка гіпотензія	Високий рівень циркулюючих НУП
Похилий вік	Розширення *QRS* (>0,12с)	(BNP >700 пкг/мл
Зупинка кровообігу в анамнезі	Низька (<30 %) ФВ ЛШ	NT-pro-BNP >3000 пкг/мл)
Нижча за норму маса тіла	Складні шлуночкові аритмії	Гіпонатріємія (Na^+ <135 ммоль/л)
Ниркова недостатність	Тахісистолія	Підвищений рівень тропоніну
Анемія	Супутня систолічна дисфункція	Креатинін плазми >200 мкмоль/л
Супутній цукровий діабет	ПШ	Рівень білірубіну вищий за норму
Супутня ХОХЛ	Рестриктивний тип наповнення	Анемія <120 г/л
Психічна депресія	ЛШ	Гіперурикемія >600 мкмоль/л
Погана прихильність до лікування	Максимальне споживання	
Розлади дихання під час сну	кисню <11 мл/хв/$м^2$	
Аортальний стеноз	(спіроергометрія)	

щення активності САС у трансформації доклінічної СН у клінічно явну. По-друге, блокатори β-адренорецепторів істотно знижують ризик розвитку ІМ, що, як було вказано вище, є найбільш значимим фактором ризику СН. Нарешті, за даними ряду великих багатоцентрових досліджень (USCP, MEPIT-HF, CIBIS-II, COPERNICUS) блокатори β-адренорецепторів істотно сповільнюють прогресування симптомної систолічної ХСН (див. ЛІКУВАННЯ ХСН).

Інгібітори АПФ

За даними метааналізу відповідних багатоцентрових досліджень тривале застосування інгібіторів АПФ на 23% знижує порівняно з плацебо ризик виникнення СН у пацієнтів з ІХС (Dagenais G.R. et al., 2006). Найбільш демонстративні в цьому результати двох відомих мегадосліджень — HOPE (2000, раміприл) і EUROPA (2003, периндоприл). Перше з них, HOPE охопило більше 9297 хворих без ознак СН і високим серцево-судинним ризиком (ІМ в анамнезі, стенокардія, клінічно значимий периферичний атеросклероз або цукровий діабет у поєднанні з одним із таких факторів ризику, як «м'яка» гіпертензія, гіперхолестеринемія, паління, мікроальбумінурія), яким проводили терапію ацетилсаліциловою кислотою, блокаторами β-адренорецепторів, тіазидними діуретиками). У результаті тривалого (в середньому 4,5 року) застосування раміприлу, включеного в зазначену схему фармакотерапії, відзначали достовірне зниження (порівняно з плацебо) сумарної кількості серцево-судинних ускладнень (ІМ, інсульт, кардіоваскулярна смерть), а також випадків виникнення СН на 23% (рис. 2.7).

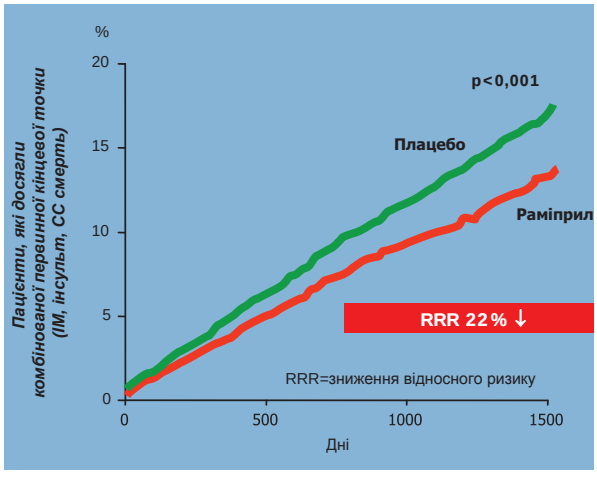


Рис. 2.7. *Зниження ризику виникнення СН під впливом раміприлу в дослідженні HOPE. СС — серцево-судинний (N. Engl. J. Med., 2000, 324, 145–153)*

У дослідження EUROPA (2003) включили 12 236 пацієнтів із ІХС без клінічних ознак СН (як у поєднанні з АГ, так і без неї), які отримували відповідну сучасну стандартну фармакотерапію (>90% — антитромбоцитарні засоби, біля ⅔ — блокатори β-адренорецепторів і статини), 65% з яких перенесли ІМ і 55% — хірургічну реваскуляризацію ЛШ. У половини пацієнтів у зазначену терапію включали плацебо, у половини — периндоприл. Середня тривалість спостереження склала 4,2 року, а в якості первинної «кінцевої точки» розглядалася загальна кількість випадків серцево-судинної смерті, ІМ і зупинки серця. У групі периндоприлу зазначеної «кінцевої точки» досягли на 20% менше хворих, ніж у групі плацебо (488 і 603 відповідно, розходження високодостовірне: p=0,0003). Поряд з цим у групі периндоприлу порівняно з групою плацебо зафіксоване зменшення кількості госпіталізацій внаслідок виникнення СН на 39% (рис. 2.8).

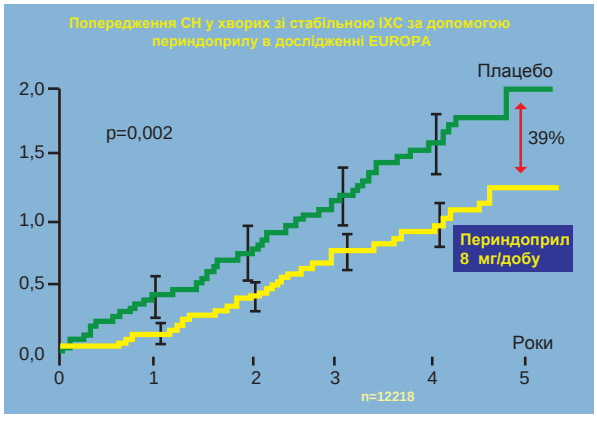


Рис. 2.8. *Зниження ризику госпіталізацій у зв'язку з виникненням СН під впливом периндоприлу в дослідженні EUROPA (Lancet, 2003, 362: 782–788)*

Отже, у різних категорій пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями без ознак ХСН ризик виникнення клінічних проявів останньої знижують наступні заходи:

1. При АГ — медикаментозний контроль АТ на цільовому рівні.
2. При хронічних формах ІХС, у тому числі у поєднанні з АГ, — тривале застосування інгібіторів АПФ (периндоприлу або раміприлу) і статинів.
3. Після гострого ІМ — тривале застосування блокаторів β-адренорецепторів та інгібіторів АПФ.

Крім цього, на думку експертів, яка базується на узагальненні клінічного досвіду, до шляхів первинної профілактики ХСН належать: при персистуючих тахіаритміях — їх усунення або адекватний контроль ЧСС, при вадах клапанного апарату серця — їх своєчасна хірургічна корекція.

ЛІКУВАННЯ ХСН: ЗАГАЛЬНІ ЗАУВАЖЕННЯ

ЕТІОТРОПНЕ ЛІКУВАННЯ ПРИ СН

Після встановлення діагнозу СН лікарю необхідно вирішити: а) чи можливе усунення самої СН за рахунок радикальної (хірургічної) корекції її причини; б) у випадку відсутності такої можливості, чи використані всі наявні можливості оптимізації поточного лікування етіологічної причини СН. Оцінка сучасних можливостей етіотропного лікування СН наведена в табл. 2.15.

На жаль, у більшості випадків радикальне усунення причини ХСН неможливе, що визначає необхідність постійного, протягом всього життя лікування хворого з чітким усвідомленням лікарем тих цілей, які повинні бути досягнені в процесі цього лікування.

Мета лікування при ХСН

1. ***Забезпечення максимально можливого для хворого рівня якості життя*** передбачає:

а) зменшення або, краще, усунення основних клінічних симптомів СН;

б) зменшення кількості повторних госпіталізацій хворого з приводу декомпенсації кровообігу;

в) досягнення двох зазначених вище цілей при хорошій переносимості відповідного лікування;

г) сприяння максимально можливій соціальній адаптації пацієнта шляхом високоякісного диспансерного спостереження (інформування/навчання/консультування).

2. ***Збільшення тривалості життя хворого.*** Ця мета повинна досягатися за рахунок застосування тих фармакологічних засобів, які здатні впливати на патофізіологічні механізми прогресування ХСН і виникнення раптової серцевої смерті і у такий спосіб знижувати ризик смерті цих хворих.

Вищевказані цілі можуть бути досягнуті за рахунок:

а) цілеспрямованої модифікації пацієнтом способу життя та дотримання відповідних спеціальних настанов;

б) немедикаментозних лікувальних заходів;

в) медикаментозного лікування;

г) хірургічних, механічних та електрофізіологічних засобів лікування.

МОДИФІКАЦІЯ СПОСОБУ ЖИТТЯ І ДОТРИМАННЯ СПЕЦІАЛЬНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ

Відмова від тютюнопаління, оскільки останнє підвищує ризик дестабілізації ІХС та тромбоутворення, активує САС, посилює периферичну вазоконстрикцію та зменшує дихальний резерв.

Таблиця 2.15

Етіотропне лікування при СН: сучасні можливості* (модифіковано за A. Timmis, 2003)

Причина СН	Шлях корекції	Провідна детермінанта успіху	Імовірність усунення СН
Хронічна ІХС	Реваскуляризація (АКШ або аортокоронарне стентування)	Достатня маса гібернованого міокарда	Помірна
Аневризма ЛШ	Аневризмектомія	Резидуальна функція ЛШ	Висока
АГ	Нормалізація АТ	Регрес ГЛШ	Помірна
ДКМП	–	–	–
ГКМП	Хірургічне або електрофізіологічне усунення градієнта обструкції ЛШ	Не відома	Низька/помірна
Рестриктивна кардіоміопатія	–	–	–
Алкогольна кардіоміопатія	Відмова від вживання алкоголя	Тривалість зловживання	Помірна
Клапанні вади	Клапанне протезування	Ступінь дисфункції ЛШ	Висока
	Корекція мітрального стенозу	Вираженість структурних змін легеневих артеріол	Висока
Констриктивний перикардит	Перикардектомія	Адекватність проведення хірургічного втручання	Висока
Тахісистолічна фібриляція передсердь	Відновлення синусового ритму Медикаментозний або хірургічний (абляція з електрокардіостимуляцією) контроль ЧСС	Стабільне підтримання синусового ритму Тривалість тахісистолії	Висока Помірна

*Крім трансплантації серця.

Уникнення вживання алкоголю, оскільки останній може чинити негативну інотропну дію, сприяє підвищенню АТ та підвищує ризик аритмій

Харчування та питний режим. Усім хворим із СН рекомендують обмежити споживання харчової солі (NaCl) — не більше 3 г/добу, що досягається виключенням з раціону солоних продуктів та відмовою від досолювання готової їжі.

Обмеження споживання рідини хворим з гемодинамічно стабільною ХСН є помірним — дозволяється вживати до 1,5–2 л/добу. При декомпенсованій СН, що потребує активної діуретичної терапії, добове надходження рідини в організм має контролюватися і бути обмеженим (не більше 1—1,2 л/добу).

Добір харчових продуктів, виходячи з загальної калорійності раціону, має визначатися з огляду на масу тіла пацієнта, який перебуває у компенсованому (без ознак гіперволемії) стані. Їжа хворих з ХСН має бути висококалорійною та містити достатньо білка, калію та магнію. При ожирінні (ІМТ* >30 кг/м^2) калорійність раціону має бути обмежена. Обмеження білкової складової раціону є вимушеним заходом лише у випадках вираженої ниркової недостатності.

Самоконтроль маси тіла. Регулярне (2–3 рази на тиждень) зважування на домашніх вагах дозволяє своєчасно виявити ознаки декомпенсації кровообігу на її доклінічному етапі. Відносно швидке (⩾2 кг за 3 дні) збільшення маси тіла зазвичай є сигналом затримки рідини в організмі. Це дозволяє своєчасно внести корективи в схему лікування, насамперед щодо режиму застосування діуретиків.

Режим фізичної активності. Істотне обмеження фізичної активності (постільний або палатний режим) рекомендоване лише при декомпенсованій (з явищами вираженої гіперволемії) СН. В усіх інших випадках показана регулярна щоденна фізична активність у межах, які не супроводжуються виникненням таких симптомів СН, як задишка, серцебиття.

Вакцинація. Оскільки при ХСН грип та пневмонія часто є чинниками гемодинамічної дестабілізації, протигрипозна та протипневмококова імунізація у таких хворих є бажаною.

Сексуальна активність. У пацієнтів III–IV ФК за NYHA сексуальна активність має бути обмеженою, оскільки може підвищувати ризик декомпенсації гемодинаміки. Як засіб запобігання задишки та ангінозного болю під час статевого акту може бути корисним профілактичний сублінгвальний прийом нітрогліцерину.

Втім, слід враховувати, що нітрогліцерин і будь-які інші нітропрепарати, а також молсідомін, є несумісними з сильденафілом та іншими інгібіторами ФДЕ-5.

Контрацепція. Пацієнткам з клінічно маніфестною ХСН бажано уникати вагітності з огляду на підвищений ризик виникнення серйозних ускладнень та смерті на пізніх етапах вагітності та під час пологів. Пацієнтки мають бути поінформовані, що зазначений ризик є вищим порівняно з ризиком ускладнень, пов'язаних із контрацепцією.

Подорожі. Не рекомендується перебування на високогір'ї в умовах спеки та високої вологості. Оптимальним засобом пересування до місця призначення є не надто тривалий авіапереліт. Тривалого перебування у нерухомому стані хворим із ХСН слід уникати у зв'язку з підвищеним ризиком тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок або тазу. Корекція доз лікарських речовин, насамперед діуретиків, у незвичних кліматичних умовах має індивідуалізований характер.

Лікування нічних розладів дихання. Оскільки епізоди апное (центрального або обструктивного походження) під час сну поєднані з підвищеним ризиком смерті та інших серцево-судинних ускладнень, заходи, спрямовані на їх пом'якшення або усунення, можуть бути рекомендовані відповідним пацієнтам. До них зокрема належать зменшення маси тіла (за наявності ожиріння) та відмова від вживання алкоголю і тютюнопаління. У пацієнтів з обструктивним нічним апное, документованим даними полісомнографії, можливе застосування спеціальних пристроїв з подовженим позитивним тиском повітря на вдисі.

Лікування психічної депресії. Зважаючи на значну (20–40%) поширеність розладів депресивного характеру при ХСН, слід мати на увазі доцільність консультування психотерапевтом таких пацієнтів.

Фізичні тренування показані хворим з гемодинамічно стабільною, медикаментозно контрольованою ХСН II або III ФК. Регулярне виконання ізотонічних (динамічних) навантажень помірної інтенсивності (аеробних) дозволяє поліпшити якість життя пацієнтів за рахунок зростання толерантності до фізичного навантаження, запобігання зменшенню м'язової маси і може сприяти поліпшенню прогнозу виживаності. Натомість, вправи ізометричного (статичного) характеру та навантаження високої інтенсивності (анаеробні) протипоказані. Реалізація програм фізичної реабілітації хворих із ХСН знаходиться у спільній компетенції

*Визначають як відношення маси тіла (кг) до квадрату зросту (м^2).

фахівця лікувальної фізкультури та кардіолога і має здійснюватися за відповідними стандартизованими рекомендаціями. Протипоказаннями до фізичних тренувань є декомпенсована СН, міокардит, клапанні стенози, «сині» вроджені вади серця, симптомні шлуночкові аритмії, нескоригована тахісистолія, відсутність належного контролю стенокардії антиангінальними препаратами.

Фармакологічні засоби, призначення яких слід уникати (табл. 2.16)

Таблиця 2.16

Препарати, які небажано застосовувати при лікуванні хворих із ХСН

Група засобів	Побічні ефекти
НПЗП	Погіршення ниркового кровотоку, затримка рідини Послаблення терапевтичної дії інгібіторів АПФ та діуретиків
Глюкокортикоїди*	Затримка рідини, гіпокаліємія
Антиаритмічні засоби I класу	Поглиблення систолічної дисфункції ЛШ і аритмогенний ефект, підвищення ризику смерті
Антагоністи кальцію** (крім амлодипіну і фелодипіну)	Поглиблення систолічної дисфункції ЛШ (верапаміл, дилтіазем) Активація САС (дигідропіридини)
Трициклічні антидепресанти, препарати літію	Зниження скоротливої здатності міокарда

*Можливе спорадичне парентеральне застосування для корекції гіпотензії;

**Обмеження не стосується діастолічної СН.

МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ ХСН ІЗ СИСТОЛІЧНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ ЛШ

ЗАГАЛЬНІ ЗАУВАЖЕННЯ

Фармакотерапія є основним лікувальним підходом при ХСН. З урахуванням прогресуючого характеру останньої, медикаментозне лікування пацієнтів повинно здійснюватися протягом всього їх життя та контролюватися (тобто оцінюватись і належним чином коригуватись) лікарем. На сьогодні детально розроблений алгоритм лікування пацієнтів із ХСН і систолічною дисфункцією ЛШ, який базується на значному масиві даних доказової медицини, тобто на результатах оцінки ефективності та безпеки відповідних груп медикаментозних засобів у цієї категорії хворих у масштабних (багатоцентрових) плацебо-контрольованих дослідженнях.

Враховуючи вищенаведені цілі лікування при ХСН (поліпшення якості та збільшення тривалості життя хворих) відповідні фармакологічні засоби можна умовно розділити на симптоматичні та ті, що покращують виживаність пацієнтів. Перші покращують гемодинаміку і клінічний стан хворих, хоча їх здатність покращувати довгостроковий прогноз виживаності не є суворо доведеною (петльові й тіазидні діуретики, серцеві глікозиди). Другі, а саме нейрогуморальні антагоністи, блокують на різних рівнях активність ключових нейрогуморальних систем — «провідників» прогресування ХСН і у такий спосіб сприяють збільшенню тривалості життя пацієнтів (інгібітори АПФ, блокатори β-адренорецепторів, антагоністи рецепторів альдостерону та блокатори рецепторів ангіотензину II). Крім того, комбіноване застосування нейрогуморальних антагоністів, завдяки поліпшенню кровообігу і пригніченню механізмів аритмогенезу, знижує частоту госпіталізацій таких хворих у зв'язку з погіршенням їх клінічного стану (схема 2.5).

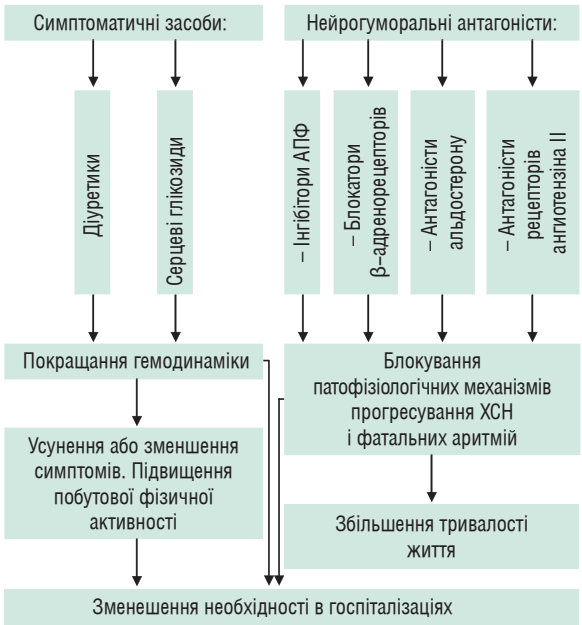


Схема 2.5. *Роль препаратів різних груп у покращанні клінічного перебігу ХСН та збільшенні тривалості життя хворих*

Таким чином, саме нейрогуморальні антагоністи виконують роль наріжного каменя в сучасному лікуванні при ХСН.

ДІУРЕТИКИ

Діуретики (салуретики) показані всім хворим з ХСН (табл. 2.17) і ознаками затримки рідини в організмі. Профілактичне (у підтримувальному

режимі) застосування діуретиків показане також пацієнтам зі схильністю до гіперволемії, тобто з набряковим синдромом, що був усунутий за допомогою терапії тими ж діуретичними засобами, яку проводили в активному режимі.

Першорядна роль діуретиків як симптоматичних засобів терапії при ХСН мотивована трьома ключовими положеннями. По-перше, їх клініко-гемодинамічний ефект наступає раніше (протягом декількох годин), ніж інших засобів. По-друге, діуретики є єдиною групою препаратів, здатних забезпечувати повний контроль над затримкою рідини в організмі, тобто досягнення і підтримку еуволемічного стану. Крім того, адекватне застосування діуретиків є необхідною передумовою для реалізації у хворих із ХСН очікуваних ефектів інших препаратів і насамперед нейрогуморальних антагоністів.

Вплив діуретиків на довгостроковий прогноз виживаності пацієнтів із ХСН у спеціально спланованих клінічних дослідженнях не вивчений, оскільки в цьому випадку неможливо формування групи плацебо (виходячи з етичних міркувань). Разом з тим цілком очевидно, що застосування діуретиків у хворих з проявами легеневого застою знижує ризик виникнення у них гострого альвеолярного набряку легень.

Механізми і особливості дії

Універсальним механізмом дії сечогінних препаратів є стимуляція натрійурезу та діурезу за рахунок пригнічення канальцевої реабсорбції Na^+.

Петльові діуретики, що є найбільш потужними сечогінними засобами, блокують реабсорбцію іонів Na^+ на всій ділянці висхідного відділу петлі Генле і відповідно пригнічують процес концентрування сечі. Підвищують екскрецію іонів Na^+ на 20–25% і в значній мірі зберігають цей ефект навіть при критично зниженій нирковій функції (швидкість клубочкової фільтрації <10 мл/хв).

Тіазидні діуретики пригнічують реабсорбцію Na^+ в дистальних канальцях і в кортикальному сегменті висхідної частини петлі Генле. Знижують екскрецію Na^+ на 5–10% і є неефективними у хворих із значно зниженою швидкістю клубочкової фільтрації (<30 мл/хв).

Метолазон (тіазидоподібний діуретик, в Україні не зареєстрований) блокує реабсорбцію Na^+ як у дистальних, так і проксимальних канальцях і зберігає ефективність при значному порушенні ниркової функції (зниження швидкості клубочкової фільтрації в межах 10–30 мл/хв).

За даними клінічних досліджень адекватне застосування діуретиків у хворих із застійною СН досить швидко зменшує або усуває задишку, ознаки легеневого застою, периферичні набряки, знижує венозний тиск і тиск наповнення ЛШ. Проте діуретики при тривалому застосуванні в якості монотерапії недостатньо ефективні для підтримки хворих у клінічно стабільному стані. Це пов'язують з активуванням ними РААС (контррегуляторна відповідь організму на зменшення ОЦК), що викликає необхідність поступового підвищення доз сечогінних засобів за принципом порочного кола.

Ця обставина зумовлює необхідність обов'язкового комбінованого застосування діуретиків та антагоністів РААС (інгібіторів АПФ або антагоністів ангіотензину II) у хворих із клінічно маніфестованою ХСН.

Таблиця 2.17

Діуретики для перорального прийому в лікуванні пацієнтів із ХСН

Діуретик	Початкова одноразова доза, мг	Максимальна доза, мг/добу	Тривалість дії, год	Особливість
Петльові				
Фуросемід	20–40 1–2 рази на добу	400	6–8	Зниження абсорбції у разі системного венозного застою
Буметанід*	0,5–1,0 2 рази на добу	10	6–8	Зниження абсорбції у разі системного венозного застою
Торасемід	5–10 1 раз на добу	100	6–12	Єдиний діуретик з майже 100% біодоступністю
Тіазидні				
Гідрохлоротіазид	25 1 раз на добу	100	6–12	Неефективний при ШКФ <30 мл/хв
Метолазон*	2,5 1 раз на добу	10	8–24	Ефективний при зниженні ШКФ до 10 мл/хв

*В Україні не зареєстровані. ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації.

Тактика застосування

Дозування і деякі фармакологічні характеристики сучасних діуретиків, що застосовуються в лікуванні ХСН, наведені вище (див. табл. 2.17).

Розрізняють активну та підтримувальну фази діуретичної терапії.

Активну терапію сечогінними засобами застосовують у хворих з клінічними ознаками затримки рідини в організмі, домагаючись їх повного усунення. Для цього застосовують діуретики в дозах, які забезпечують підвищення діурезу, що призводить до щодобової втрати маси тіла приблизно на 1 кг при відповідній негативній різниці між кількістю введеної і кількістю виділеної рідини (бажано вимірювати). Активне лікування пацієнтів з ХСН при гіперволемії зазвичай починають з помірних доз сечогінних засобів, які призначаються перорально (фуросемід 20–40 мг/добу, торасемід 5–10 мг/добу або гідрохлоротіазид 25 мг/добу). При необхідності дози поступово підвищують до досягнення еуволемічного стану (зникнення набряків, гідротораксу, ортопное, гепатомегалії, ознак підвищення тиску в яремних венах). Активне лікування при тяжкому набряковому синдромі (периферичні набряки, асцит, анасарка) може супроводжуватися втратою маси тіла протягом декількох тижнів на 15–30 кг.

Активна фаза лікування сечогінними засобами триває поки не будуть досягнуті зазначені вище цільові ефекти. У більшості стаціонарних хворих з ХСН (III–IV ФК), як правило, застосовують петльові діуретики у зв'язку з їх потужним ефектом і відносною незалежністю останнього від ниркової дисфункції. Петльові діуретики можна застосовувати в комбінації з тіазидними для посилення діуретичної відповіді у хворих рефрактерних до лікування.

В активну фазу лікування сечогінними засобами обмежують вживання з їжею хлориду натрію (<1,5 г/добу) і загальну кількість рідини (не більше 1,0–1,2 л/добу). Оптимальна модель активної діуретичної терапії передбачає також регулярний контроль АТ, електролітів (Na^+ і K^+; бажано Mg^{2+}), а також креатиніну плазми крові і гематокриту з метою запобігання виникнення та своєчасної корекції ймовірних ускладнень (див. нижче) такого лікування.

Підтримувальна фаза терапії сечогінними засобами складається в регулярному прийомі діуретика (за необхідності — комбінації діуретиків) у режимі, що забезпечує підтримку еуволемічного стану, який було досягнуто протягом активної фази лікування (основний критерій підтримки такого стану — відсутність збільшення маси тіла). Оптимальний для амбулаторних умов підхід передбачає визначення самим хворим своєї маси тіла і в разі потреби — консультації з лікарем щодо корекції дози сечогінних засобів.

Проблеми, що виникають при лікуванні діуретиками хворих із ХСН, і шляхи їх вирішення

Рефрактерність. Під рефрактерністю до сечогінної терапії варто розуміти незадовільний діуретичний ефект і відповідно відсутність зменшення маси тіла у хворих з безперечними клінічними ознаками затримки рідини в організмі, незважаючи на застосування петльового діуретика у високих дозах (таких, що наближуються до максимальних). У таких випадках рекомендують наступні заходи (які нерідко поєднуються):

1. Корекція питного режиму та споживання солі з їжею, аналіз усіх призначень (виключення можливого прийому НПЗП).
2. Підвищення дози діуретика.
3. Застосування петльового діуретика внутрішньовенно — в тому числі шляхом інфузійного крапельного введення.
4. Комбінування петльового діуретика з гідрохлоротіазидом.
5. Призначення антагоніста альдостерону в якості калійзберігаючого діуретичного агента.
6. Призначення петльового діуретика 2 рази на добу (при пероральному прийомі — на порожній шлунок).
7. Заміна одного петльового діуретика на інший.
8. Додання до петльового діуретика (загалом — до кількох діб в інтермітуючому режимі) інфузії допаміну в так званих діуретичних дозах (1–2 мкг·кг$^{-1}$·хв$^{-1}$).
9. Додання тривалих (протягом декількох діб в інтермітуючому режимі) інфузій допаміну в так званих діуретичних (стимулюючих допамінергічні рецептори нирок) дозах, тобто 1–2 мкг·кг$^{-1}$·хв$^{-1}$.

Дизелектролітемія. Оскільки салуретики збільшують екскрецію іонів не тільки Na^+, а також K^+ і Mg^{2+}, вони можуть викликати гіпокаліємію і гіпомагніємію, на фоні яких істотно зростає ризик розвитку небезпечних для життя шлуночкових аритмій. Ризик зазначених електролітних порушень підвищується при комбінуванні петльових і тіазидних діуретиків. З метою попередження цього салуретик комбінують із інгібітором АПФ і антагоністом альдостерону (зазвичай спіронолактон 50–100 мг/добу), що пригнічує екскрецію K^+ і Mg^{2+}. При значно вираженій діуретичній відповіді (виділення хворим декількох літрів сечі щодня протягом декількох діб) для коригуван-

ня електролітних порушень можливе тимчасове застосування під відповідним лабораторним контролем спіронолактону в максимальних дозах (до 200 мг/добу) і/або внутрішньовенних інфузій препаратів калію, калію/магнію (глюкозо-інсуліно-калієва суміш, K^+, Mg^{2+}-аспарагінат).

Артеріальна гіпотензія і азотемія. Ці порушення у хворих із ХСН, яким проводиться діуретична терапія, можуть виникати у двох різних ситуаціях. У пацієнтів без явних ознак затримки рідини зазначені зміни звичайно зумовлені надмірним зменшенням об'єму циркулюючої плазми крові з відповідним зниженням ниркового кровотоку (так звана преренальна азотемія) внаслідок передозування діуретиків. У хворих із тяжкою застійною ХСН гіпотензія і преренальна азотемія є наслідком критичного зниження серцевого викиду, і їх корекція вимагає поєднання активної діуретичної терапії з інфузійною інотропною підтримкою або застосування засобів, що збільшують нирковий кровотік (згадані вище «діуретичні» дози допаміну).

Крім електролітних порушень, гіпотензії і азотемії, проявом побічної дії петльових і тіазидних сечогінних засобів можуть бути *метаболічні порушення* (гіперурікемія, гіперглікемія), шкірний висип, ототоксичний ефект (петльові діуретики, крім торасеміду), а також метаболічний алкалоз. Останній може бути усунутий застосуванням інгібіторів карбоангідрази (ацетазоламід 1,0–1,5 г/добу протягом декількох діб).

Калійзберігаючі діуретики

Калійзберігаючі діуретики застосовують в активній фазі діуретичної терапії для запобігання і профілактики гіпокаліємії і гіпомагніємії та посилення діуретичної відповіді. Незалежно від особливостей механізму дії (спіронолактон є антагоністом альдостерону, а тріамтерен і амілорид прямо впливають на дистальні канальці), калійзберігаючі діуретики пригнічують активну реабсорбцію Na^+ і одночасно екскрецію калію і магнію. На відміну від амілориду і тріамтерену з їх швидким початком дії (3 год), ефект спіронолактону розвивається більш повільно, але і триває довше за рахунок довгостроково існуючих активних метаболітів (табл. 2.18).

Побічна дія. Найбільш істотними можливими проявами побічної дії калійзберігаючих діуретиків є гіперкаліємія і гінекомастія (остання — при застосуванні спіронолактону). З метою профілактики гіперкаліємії рекомендують:

а) не призначати калійзберігаючі діуретики при рівні K^+ плазми крові >5,0 ммоль/л і креатиніну плазми крові >220 мкмоль/л;

б) відразу не призначати калійзберігаючі діуретики у високих дозах (наприклад спіронолактону >100 мг/добу);

в) регулярно проводити контроль рівня електролітів плазми крові;

г) бути уважним при комбінуванні калійзберігаючих діуретиків з інгібіторами АПФ, навіть при супутньому прийомі салуретика.

Таблиця 2.18

Калійзберігаючі діуретики в лікуванні ХСН

Препарат	Діапазон доз для профілактики/лікування гіпокаліємії, мг	Тривалість дії, год	Особливість
Спіронолактон	25–200 (перорально)	24–48 (за рахунок активних метаболітів)	Максимальний ефект при регулярному прийомі настає протягом 3 діб
Тріамтерен	50–200 (перорально)	8	Не комбінувати з фуросемідом (впливає на елімінацію)
Амілорид	5–40 (перорально)	18–24	

Гінекомастію, часто з больовими відчуттями, відзначають приблизно в 10% випадків застосування спіронолактону. Її причиною є неселективний характер зв'язування спіронолактоном тканинних рецепторів до кортикоїдних гормонів. Крім мінералокортикоїдних, спіронолактон певною мірою блокує андрогенні, прогестеронові та глюкокортикоїдні рецептори. Поява гінекомастії вимагає відміни спіронолактону.

Тривале застосування антагоністів альдостерону (спіронолактон або еплеренон) з метою поліпшення клінічного прогнозу ХСН розглядається у відповідному розділі.

ІНГІБІТОРИ АПФ

Інгібітори АПФ необхідно обов'язково (крім випадків наявності протипоказань до їх застосування або непереносимості) призначати всім хворим із ХСН і систолічною дисфункцією ЛШ (ФВ ЛШ ⩽45%), зумовленою ІХС, АГ або ДКМП.

У зв'язку з недостатньою кількістю даних доказової медицини щодо клінічної ефективності та безпеки інгібіторів АПФ у пацієнтів із СН іншого походження (клапанні регургітації, cor pulmonale

і т.п.) їх застосування як обов'язкової терапії у зазначених категорій пацієнтів не можна вважати достатньо обґрунтованим.

Механізм дії інгібіторів АПФ

Полягає в пригніченні АПФ, що каталізує утворення ангіотензину II і разом з тим стимулює розпад брадикініну на неактивні фрагменти. Наслідком зниження концентрації ангіотензину II в циркуляторному руслі і тканинах є пригнічення ряду його ефектів, тісно пов'язаних з прогресуванням і поганим прогнозом ХСН, таких як:

- периферична і ренальна вазоконстрикція;
- затримка Na^+ і води з одночасним підвищенням екскреції K^+;
- гіпертрофія і формування фіброзу міокарда;
- збільшення утворення супероксидного аніона — важливого фактора і провідника оксидантного пошкодження тканин;
- стимуляція синтезу альдостерону, експресії ендотеліну-1, секреції вазопресину і норадреналіну, пригнічення фібринолізу (за допомогою збільшення утворення інгібітору тканинного активатора плазміногену).

Наслідком блокування процесу деградації брадикініну є підвищення його концентрації в тканинах і ріст продукції брадикінінзалежних ендотеліальних контррегуляторних факторів — оксиду азоту і вазодилататорних простагландинів (схема 2.6). Крім периферичної вазодилатації, стимуляція ендотеліальних контррегуляторних факторів під впливом інгібітору АПФ визначає їх ендотелійпротекторну та антитромбоцитарну дію, що лежить в основі здатності цієї групи препаратів знижувати ризик розвитку пов'язаних з ураженням судин клінічних катастроф, зокрема ризик виникнення дестабілізації ІХС і реінфаркту (див. нижче).

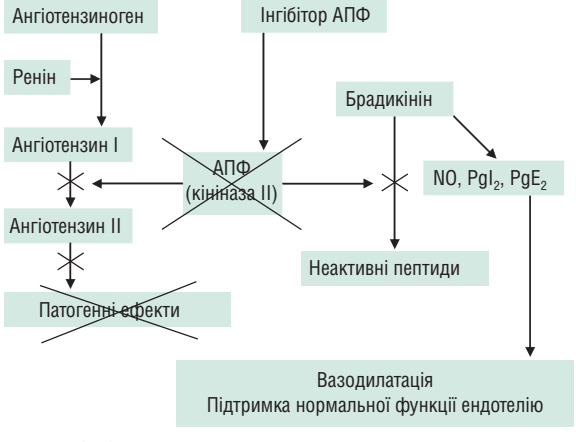


Схема 2.6. *Схематизований механізм дії інгібіторів АПФ*

Численні плацебо-контрольовані дослідження продемонстрували, що у хворих із ХСН інгібітори АПФ при тривалому застосуванні зумовлюють покращання клінічної симптоматики, підвищення толерантності до фізичних навантажень і запобігають прогресуванню дилатації і систолічної дисфункції ЛШ, знижуючи відповідно ризик повторних госпіталізацій. На відміну від традиційних периферичних вазодилататорів, гемодинамічне розвантаження декомпенсованого серця під впливом інгібіторів АПФ не тільки не супроводжується активацією САС, а й поєднане із патогенетично сприятливим підвищенням парасимпатичної складової регуляції ритму серця.

Важливою клінічною властивістю інгібіторів АПФ є їх здатність покращувати клінічний прогноз хворих із ХСН. Мова йде про такі доведені у багатоцентрових дослідженнях ефекти, як:

а) покращання під їх впливом довгострокової виживаності хворих із ХСН (як за рахунок зниження ризику смерті від прогресуючої насосної недостатності серця, так і раптової смерті внаслідок аритмії);

б) зниження на фоні прийому інгібіторів АПФ ризику повторних коронарних подій (реінфаркт, нестабільна стенокардія) у хворих із ХСН, яка зумовлена ІХС (табл. 2.19).

Тактика застосування інгібіторів АПФ

Протипоказаннями до застосування інгібіторів АПФ є період вагітності і годування груддю; білатеральний стеноз ниркових артерій; дані про алергію в анамнезі (ангіоневротичний набряк) при застосуванні будь-якого препарату цієї групи; критичний аортальний стеноз; рівень K^+ у плазмі крові >5,0 ммоль/л; рівень креатиніну >220 ммоль/л.

Принциповий алгоритм призначення інгібіторів АПФ полягає у застосуванні на початку лікування його в мінімальних дозах і подальшому поступовому (протягом декількох тижнів) їх підвищенні (титруванні) до максимально переносимих доз під контролем клініко-лабораторних показників. В ідеальному випадку в результаті титрування необхідно досягати так званих цільових доз інгібіторів АПФ (табл. 2.20). Саме при застосуванні в таких цільових дозах були отримані зазначені позитивні, щодо поліпшення клінічного прогнозу хворих, результати відповідних багатоцентрових досліджень.

Перед початком лікування інгібіторами АПФ слід оцінити ступінь ризику їх застосування у конкретного хворого з огляду можливості виникнення таких проявів побічної дії, як вираже-

Таблиця 2.19

Багатоцентрові дослідження інгібітіорів АПФ при ХСН та у хворих після ІМ із систолічною дисфункцією ЛШ

Дослідження, рік	Пацієнти	Інгібітори АПФ, доза	Тривалість спостереження	Основні результати порівняно з групою плацебо
CONSENSUS (1987)	n=253, ХСН (IV ФК)	Еналаприл до 20 мг/добу	До 20 міс	↓ смертності за 6 міс на 40% ↓ смертності за 1 рік на 31%
VHeFTII (1991)	n=804, ХСН (I–III ФК)	Еналаприл до 20 мг/добу	У середньому 2,5 року	↓ смертності на 28% порівняно з хворими, які приймають комбінацію ізосорбіду динітрату з гідралазином ↓ ризику раптової смерті на 38%
SOLVD Treatment (1991)	n=2569, ХСН (I–III ФК) із ФВ ЛШ <35%	Еналаприл до 20 мг/добу	У середньому 41 міс	↓ смертності на 16% ↓ ризику реінфаркту на 23% ↓ ризику нестабільної стенокардії на 20%
SAVE (1992)	n=2231 з гострим ІМ без клінічно вираженої СН, із ФВ ЛШ <40%	Каптоприл до 150 мг/добу	У середньому 42 міс	↓ смертності на 19% ↓ ризику реінфаркту на 25% ↓ ризику фатального реінфаркту на 32%
TRACE (1992)	n=1749 з гострим ІМ і ФВ <35%	Трандолаприл 4 мг/добу	24–50 міс	↓ смертності на 22% ↓ ризику раптової смерті на 24%
AIRE (1994)	n=2006 з гострим ІМ і ознаками застійної СН	Раміприл до 5 мг/добу	У середньому 15 міс	↓ смертності на 27% ↓ ризику раптової смерті на 30%

на симптомна гіпотензія, азотемія і гіперкаліємія. Інгібітори АПФ не слід призначати хворим із ХСН і рівнем САТ <90 мм рт. ст. і при рівні K^+ плазми крові >5,0 ммоль/л.

Таблиця 2.20

Інгібітори АПФ при ХСН і/або систолічній дисфункції ЛШ

Препарат	Доза, кратність прийому препарату на добу	
	початкова	цільова
А — з доведеним впливом на прогноз		
• Еналаприл	2,5 мг 1–2 рази	10–20 мг 2 рази
• Каптоприл	6,25 мг 3 рази	50 мг 3 рази
• Лізиноприл	2,5 мг 1 раз	20–40 мг 1 раз
• Раміприл	1,25–2,5 мг 1 раз	5 мг 2 рази
• Трандолаприл	1 мг 1 раз	4 мг 1 раз
Б — можна застосовувати		
• Фозиноприл	5 мг 1 раз	40 мг 1 раз
• Периндоприл	2 мг 1 раз	8 мг 1 раз
• Хінаприл	5 мг 2 рази	20 мг 2 рази

Не слід також призначати інгібітори АПФ хворим із тяжкою СН і низьким серцевим викидом, які отримують внутрішньовенні інотропні засоби (симпатоміметики або інгібітори ФДЕ). Хворим зі схильністю до артеріальної гіпотензії слід переглянути схему попередньої терапії з огляду можливої відміни вазодилататорів і/або зниження дози діуретика перед призначенням інгібітору АПФ.

Початкову дозу інгібітору АПФ призначають за умови відміни або зниження дози діуретика протягом останніх 24 год. Після прийому першої дози інгібітору АПФ варто рекомендувати хворому залишатися в ліжку (сидячи або лежачи) протягом 2–4 год, у цей період бажано щогодини вимірювати АТ і контролювати стан пацієнта.

Подальше вимірювання АТ, поряд з оцінкою рівня K^+ і креатиніну плазми крові, може здійснюватися після кожного наступного підвищення дози інгібітору АПФ, тобто кожні 1–2 тиж. Під час підтримувальної терапії хворого стабільною, досягнутою шляхом титрування дозою інгібітору АПФ, зазначені лабораторні тести спочатку необхідно проводити кожні 3 міс, а в подальшому, за умови нормальних показників, — з інтервалом 6 міс.

При правильному призначенні та адекватній контрольованій підтримувальній терапії інгібітори АПФ добре переносять >90% хворих із ХСН.

Проблеми, які можуть виникати при клінічному застосуванні інгібіторів АПФ

Гіпотензія. Практично у всіх хворих із ХСН при лікуванні інгібіторами АПФ відзначають зниження рівня АТ по відношенню до вихідного, а у частини хворих — гіпотензію (САТ <100 мм рт. ст.). У більшості випадків гіпотензія є безсимптомною і не досягає значного (⩽85 мм рт. ст.) ступеня. Ризик вираженої гіпотензії, що супроводжується запамороченням і навіть синкопальними епізодами, бувають переважно на початку лікування інгібіторами АПФ. Факторами її ризику є початкове САТ <100 мм рт. ст., гіпонатріємія <135 ммоль/л; тяжка СН; значний об'єм діурезу; супутнє лікування нітратами. Більшість із зазначених факторів можуть бути усунуті (відміна або зниження дози нітратів, тимчасове збільшення споживання солі), що зазвичай дає можливість почати лікування інгібіторами АПФ.

Погіршення азотовидільної функції нирок реєструють у 15–30% хворих із тяжкою ХСН і у 5–10% інших пацієнтів. Його механізм проявляється в переважній дилатації еферентних ниркових артеріол під впливом інгібіторів АПФ, оскільки ангіотензин II чинить вазоконстрикторний ефект переважно саме на них. У результаті знижується клубочковий фільтраційний тиск і відповідно — кліренс креатиніну (так звана постренальна азотемія). Факторами ризику останньої є IV ФК хворого за NYHA, гіпонатріємія, що супроводжують захворювання нирок, форсований діурез. Клінічне значення індукованої прийомом інгібіторів АПФ азотемії не слід перебільшувати. У більшості випадків вона зменшується або зникає після зниження дози діуретиків і/або інгібіторів АПФ. Рівень креатиніну плазми крові до 250 мкмоль/л не є показанням для відміни інгібіторів АПФ. У багатоцентрових дослідженнях підвищення рівня креатиніну обмежувало продовження терапії інгібіторами АПФ лише у 1–3% пацієнтів.

Гіперкаліємія. У випадку виникнення останньої заходом першої лінії є відміна антагоністів альдостерону. При необхідності наступним кроком є зниження дози інгібіторів АПФ. Необхідність повної відміни інгібіторів АПФ у зв'язку з виникненням гіперкаліємії виникає досить рідко.

Алгоритм тактики лікаря при підвищенні креатиніну плазми крові та появі гіперкаліємії на фоні лікування інгібіторами АПФ (або антагоністами ангіотензину II) наведений у табл. 2.21.

Кашель. Непродуктивний кашель, пов'язаний з підвищенням концентрації брадикініну та деяких інших вазоактивних субстанцій у бронхах, відзначають у 5–10% хворих. Слід пам'ятати, що: а) наявність бронхообструктивних захворювань не є чинником ризику появи такого кашлю; б) його вираженість дозозалежна. З огляду на винятково важливе (з позиції впливу на клінічний прогноз ХСН) значення лікування інгібіторами АПФ, слід рекомендувати хворим продовжувати їх прийом у випадках, якщо кашель помірний і не занадто турбує пацієнта. При відчутному дискомфорті, викликаному цим кашлем, інгібітор АПФ необхідно замінити антагоністом рецепторів ангіотензину II.

Таблиця 2.21

Тактика лікаря при виникненні порушення азотовидільної функції нирок та/або гіперкаліємії під час прийому інгібіторів АПФ

Побічна дія	Тактика
Підвищення креатиніну плазми крові	а) При підвищенні до 50% від початкового рівня, але не більше 250 мкмоль/л — подальший моніторинг показника без зміни дози б) При підвищенні >250 мкмоль/л, але <300 мкмоль/л — знизити дозу інгібітору АПФ вдвічі; подальший моніторинг в) При підвищенні >300 мкмоль/л — відмінити інгібітор АПФ, оцінити подальшу динаміку показника
Гіперкаліємія	а) При підвищенні K^+ плазми крові >5,5 ммоль/л — відмінити (якщо їх отримує хворий) калійзберігаючий діуретик чи препарат калію; знизити дозу інгібітору АПФ вдвічі, здійснювати моніторинг показника б) При підвищенні K^+ >6,0 ммоль/л — відмінити інгібітор АПФ, оцінити подальшу динаміку показника

Ангіоневротичний набряк виникає у <1% випадків застосування інгібіторів АПФ, не залежить від дози препарату і становить потенційну небезпеку для життя пацієнта. Розвиток ангіоневротичного набряку вимагає повної відмови від застосування в майбутньому будь-якого іншого препарату цього класу.

До спорадичних проявів побічної дії інгібіторів АПФ відносяться зміна смакових відчуттів і нейтропенія (ризик останньої вище при прийомі каптоприлу).

БЛОКАТОРИ β-АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ

Блокатори β-адренорецепторів слід призначати всім хворим (крім випадків протипоказань і непереносимості) з ХСН II–IV ФК і систолічною дисфункцією ЛШ (зумовленою ІХС, АГ або ДКМП), які перебувають на підтримувальній терапії інгібіторами АПФ і діуретиками та мають стабільну гемодинаміку.

Мотиви для застосування блокаторів β-адренорецепторів при ХСН

Сучасна доктрина використання блокаторів β-адренорецепторів при ХСН ґрунтується на майже 30-річному досвіді відповідних експериментальних і клінічних пілотних досліджень і ґрунтується на результатах широко відомих багатоцентрових досліджень — US Carvedilol Heart Failure Program (USCP, 1996), CIBIS-II (1999), MERIT-H (1999) і COPERNICUS (2001), що охопили загалом >10 тис. хворих. Принципова схема їх проведення була однотипною: пацієнтам з клінічно маніфестованою ХСН і систолічною дисфункцією ЛШ, які приймали стандартне на той час лікування (інгібітор АПФ і діуретик, а також у багатьох випадках — дигоксин), призначали додатково блокатори β-адренорецепторів (так звана група активного лікування) або плацебо. Відповідно до принципів доказової медицини групи активного лікування і плацебо істотно не відрізнялися за кількістю учасників та основним демографічними, клінічними і гемодинамічним показниками. Тривалість спостереження пацієнтів коливалася від 6 (USCP) до 21 міс (MERIT-H, COPERNICUS).

Застосування блокаторів β-адренорецепторів, що вивчалися в зазначених дослідженнях (а саме карведилолу, бізопрололу, а також метопрололу сукцинату в лікарській формі з уповільненим вивільненням (CR/XL)), призводило до зниження (статистично високодостовірного) частоти летальних результатів за період спостереження на 34–65%, випадків раптової смерті на 41–56% порівняно з пацієнтами, що приймали плацебо (табл. 2.22). Про покращання клінічного перебігу ХСН також свідчило зниження ризику госпіталізації хворих на 20–35%.

На відміну від інгібіторів АПФ із їх унітарним механізмом дії (пригнічення АПФ), різні блокатори β-адренорецепторів істотно відрізняються за фармакологічними характеристиками (селективність, внутрішня симпатоміметична активність, додаткові властивості) і тому, на думку експертів, дані щодо впливу на клінічний перебіг конкретного блокатора β-адренорецептора не можуть автоматично переноситися на інші препарати цього класу.

Як показано вище, на сьогодні існують переконливі докази сприятливого впливу на довгострокову виживаність хворих із ХСН лише трьох зазначених блокаторів β-адренорецепторів. У закінченому у 2004 р. багатоцентровому дослідженні SENIORS отримані результати, які свідчать про покращання клінічного перебігу ХСН у хворих віком старше 70 років (а саме зниження комбінованого показника ризику кардіоваскулярної смертності і госпіталізації незалежно від вихідної величини ФВ ЛШ) під впливом селективного блокатора β-адренорецепторів небівололу, що дозволило включити цей препарат у діючі Європейські рекомендації з лікування ХСН (2005).

Щодо інших блокаторів β-адренорецепторів, то відповідним чином сплановані багатоцентрові дослідження їх впливу на прогноз життя хворих із ХСН або не проводилися (пропранолол, атенолол, бетаксолол, соталол), або не продемонстрували достовірного позитивного результату (буциндолол).

Крім збільшення тривалості життя пацієнтів із ХСН і зниження ризику їх повторних госпіталі-

Таблиця 2.22

Обгрунтування застосування блокаторів β-адренорецепторів при ХСН: дані доказової медицини

Препарат	Дослідження, рік публікації	Пацієнти	Середня тривалість спостереження, міс	Основні результати порівняно з групою плацебо
Карведилол	USCP (1996)	n=1094, II–IV ФК із ФВ ЛШ <35%	6	↓ смертності на 65% ↓ раптової смерті на 56%
	COPERNICUS (2001)	n=2289, IV ФК із ФВ ЛШ <25%	21	↓ смертності на 35%
Метопролол сукцинат (форма CR/XL)	MERIT-HF (1999)	n=3991, II–IV ФК із ФВ ЛШ <40 %	21	↓ смертності на 38% ↓ раптової смерті на 41%
Бізопролол	CIBIS-II (1999)	n=2647, III–IV ФК із ФВ ЛШ <35%	15	↓ смертності на 35% ↓ раптової смерті на 44%
Небіволол	SENIORS (2004)	n=2128, II–III ФК, вік >70 років	21	↓ комбінованого показника кардіоваскулярної смерті і госпіталізацій на 14%

зацій, зазначені блокатори β-адренорецепторів здатні поліпшувати при тривалому застосуванні клінічний стан хворих (знижувати ФК захворювання), зменшувати дилатацію і підвищувати ФВ ЛШ. Дані метааналізу показали, що за розрахунковим показником «кількість летальних випадків, відвернених серед 1000 хворих, що отримували лікування протягом року», карведилол істотно випереджає бізопролол і метопролол CR/XL (відповідно 71; 41 і 38), а за здатністю покращувати ФВ ЛШ — метопролол CR/XL. Таку перевагу карведилолу пов'язують із неселективним характером β-адреноблокади та наявністю у нього додаткових фармакологічних властивостей (див. нижче). Крім цього, карведилол можна розглядати як блокатор β-адренорецепторів вибору у хворих із ФВ ЛШ ⩽25%, оскільки він є єдиним представником цього класу препаратів, що продемонстрував у спеціально спланованому великому дослідженні (COPERNICUS, 2001) здатність поліпшувати прогноз життя цієї категорії пацієнтів (рис. 2.9).

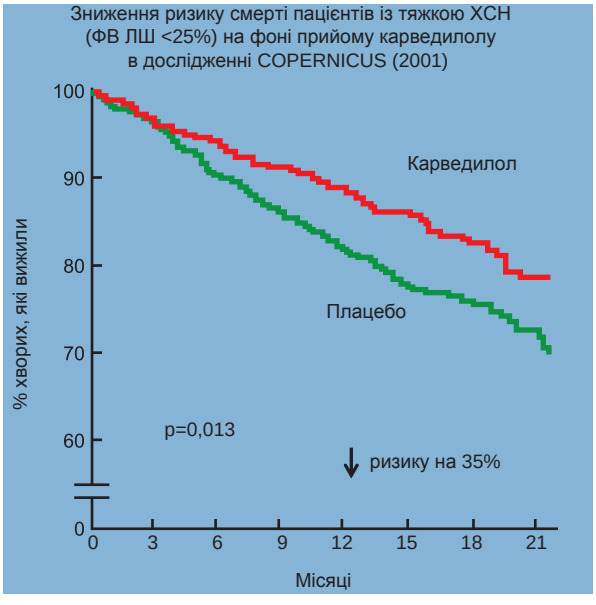


Рис. 2.9. *Криві виживаності хворих із тяжкою ХСН у дослідженні COPERNICUS (2001) (N. Engl. J. Med., 2001, 344: 1651–1658)*

Слід враховувати, що всі основні дані щодо сприятливого впливу блокаторів β-адренорецепторів на прогноз виживаності хворих із ХСН отримані в результаті застосування тактики, при якій блокатори β-адренорецепторів приєднували до інгібіторів АПФ і в подальшому препарати обох класів постійно приймали поєднано. У такій ситуації цілком справедливо говорити про синергічну терапевтичну дію двох зазначених груп нейрогуморальних антагоністів. Таким чином, виходячи з даних доказової медицини, лікар може розраховувати на реалізацію очікуваних терапевтичних ефектів блокаторів β-адренорецепторів у хворих із ХСН саме при їх комбінованому застосуванні з інгібіторами АПФ.

Механізми терапевтичного ефекту блокаторів β-адренорецепторів при ХСН

У хворих із ХСН блокатори β-адренорецепторів виявляють терапевтичну дію шляхом нейтралізації ряду патогенних ефектів, зумовлених перманентно існуючою гіпернорадреналінемією.

Ключовими механізмами впливу блокаторів β-адренорецепторів на кардіоміоцити декомпенсованого міокарда є усунення перевантаження кардіоміоцитів Ca^{2+} і збільшення тривалості діастоли.

Це зумовлює:

а) відновлення енергетичного потенціалу кардіоміоцитів (тобто усунення дефіциту макроергічних з'єднань);

б) усунення ішемії;

в) запобігання некрозу кардіоміоцитів;

г) регрес так званої фетальної (властивої ембріональному періоду) трансформації міокардіального фенотипу;

д) покращання скорочувальної функції кардіоміоцитів;

е) зниження електричної нестабільності міокарда і відповідно до ризику розвитку фатальної шлуночкової аритмії;

ж) запобігання апоптозу кардіоміоцитів.

З іншого боку, дія блокаторів β-адренорецепторів у пацієнтів із ХСН полягає в тому, що при цьому синдромі вони виступають як системні нейрогуморальні антагоністи, оскільки пригнічують РААС на початковому етапі її активації (блокада β_1-опосередкованої секреції реніну), і шляхом зниження утворення ангіотензину II — гіперсекрецію норадреналіну.

Під впливом блокаторів β-адренорецепторів у хворих із систолічною дисфункцією ЛШ також покращується барорефлекторна відповідь і вегетативна регуляція серця, ступінь порушення яких прямо поєднаний із рівнем смертності таких пацієнтів.

Терапевтичний ефект карведилолу при ХСН, крім ефектів, зумовлених β-адреноблокадою, пов'язаний також з його: а) α_1-антагоністичною активністю (периферична вазодилатація, пригнічення стимулів до гіпертрофії і аритмогенної активації міокарда, опосередкованих через α_1-адренорецептори) і б) зі здатністю препарату пригнічувати активований у хворих із ХСН процес утворення в тканинах вільних радикалів

за рахунок специфічного хімічного зв'язування останніх. Карведилол поки залишається єдиним блокатором β-адренорецепторів, що продемонстрував здатність підвищувати ФВ ЛШ у пацієнтів із ІХС і його систолічною дисфункцією за рахунок відновлення функціонування гібернованих («відключених» внаслідок вираженої перманентної гіпоперфузії) зон міокарда (дослідження CHRISTMAS, 2002).

Тактика і особливості застосування

Тактика призначення блокаторів β-адренорецепторів у хворих із систолічною ХСН відрізняється від тієї, яка застосовується у кардіологічних хворих інших категорій. Вона базується на розумінні принципових відмінностей між «гострими» гемодинамічними ефектами цього класу препаратів, з одного боку, і тривалою захисною дією щодо декомпенсованого міокарда — з іншого. У першому випадку йдеться про відносно швидке уповільнення ЧСС і пригнічення скоротності міокарда у відповідь на одноразове введення блокатора β-адренорецепторів, що закономірно визначає зменшення ХОК і для хворих з систолічною дисфункцією ЛШ є несприятливим і навіть потенційно небезпечним. У другому випадку йдеться про поступову перебудову (на фоні хронічної блокади β-адренорецепторів) метаболізму, функції і ультраструктури кардіоміоцитів декомпенсованого серця, що забезпечує їх більш тривалу виживаність та адекватне функціонування. Клінічними еквівалентами такої перебудови є покращання систолічної функції ЛШ (так званий парадокс тривалої β-адреноблокади при ХСН), редукція симптоматики та збільшення тривалості життя хворих.

Емпірично розроблена і перевірена часом спеціальна технологія призначення блокаторів β-адренорецепторів при ХСН (з дуже низьких доз з подальшим поступовим їх підвищенням протягом декількох місяців до підтримувальної) спрямована на профілактику негативних «гострих» гемодинамічних ефектів β-адреноблокади (зниження систолічного викиду крові) поки не почнуть проявлятися сприятливі тривалі клініко-гемодинамічні ефекти останньої.

Блокатори β-адренорецепторів не слід призначати пацієнтам із ХСН із явними ознаками затримки рідини в організмі, які потребують активної діуретичної терапії, а також особам, що отримують внутрішньовенну терапію з приводу декомпенсації ХСН. Лікувальні заходи щодо усунення клінічних ознак легеневого застою та набрякового синдрому слід проводити доти, поки не будуть досягнуті вищевказані умови для початку лікування блокаторами β-адренорецепторів.

Протипоказаннями для призначення блокаторів β-адренорецепторів при ХСН є: клінічно маніфестований бронхообструктивний синдром (сам по собі дігноз ХОХЛ не є протипоказанням); ЧСС 55–60 уд./хв; синдром слабкості синусного вузла; AV-блокада II–III ступеня (якщо не імплантований водій ритму); виражена артеріальна гіпотензія (САТ <90 мм рт. ст.).

Оскільки немає достатніх доказів клінічної ефективності застосування блокаторів β-адренорецепторів у хворих із ХСН, зумовленої клапанними або вродженими вадами серця і легеневим серцем, призначення препаратів цієї групи як обов'язкова терапія зазначеним категоріям пацієнтів не показане.

Відповідно до вищезгаданої технології призначення блокаторів β-адренорецепторів пацієнтам із ХСН лікування цими препаратами слід починати з мінімальних доз з подальшим підвищенням останніх кожні 2–4 тиж до досягнення максимально клінічно переносимої дози, з урахуванням цільової (табл. 2.23, схема 2.7).

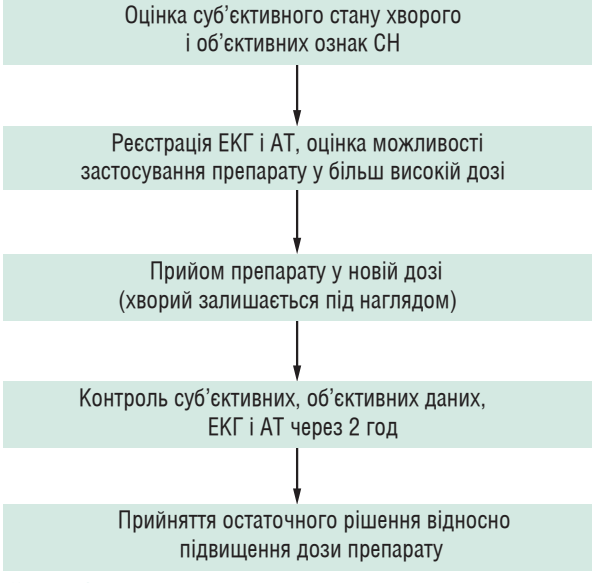


Схема 2.7. *Схема амбулаторного візиту на черговому етапі титрування блокатора β-адренорецепторів*

Підвищення дози блокатора β-адренорецепторів на етапах її клінічного титрування (див. табл. 2.23) можливе лише у випадку, якщо пацієнт адекватно переносив попередню. Необхідно відкласти будь-яке заплановане підвищення дози блокатора β-адренорецепторів поки побічні ефекти (гіпотензія, ознаки затримки рідини, брадикардія), пов'язані з попередньою, більш низькою дозою препарату, не зникнуть.

Таблиця 2.23

Орієнтовна* схема титрування блокаторів β-адренорецепторів у хворих із ХСН і систолічною дисфункцією ЛШ

Препарат	Початкова доза (мг), кратність прийому	Дози на чергових етапах титрування (мг/добу)	Цільова доза (мг), кратність прийому	Загальний період титрування
Бізопролол	1,25 × 1 раз на добу	2,5–3,75–5–7,5–10	10 × 1 раз на добу	Від декількох тижнів до декількох місяців
Карведилол	3,125 × 2 рази на добу	12,5–25–37,5–50	25 × 2 рази на добу*	
Метопролол CR/XL	12,5 × 1 раз на добу	25–50–100–150–200	200 × 1 раз на добу	
Небіволол	1,25 × 1 раз на добу	2,5–5–7,5–10	10 × 1 раз на добу	

*В окремих пацієнтів при хорошій переносимості можливе подальше підвищення добової дози до 75 мг (37,5 × 2 рази) та 100 мг (50 × 2 рази).

З метою усунення артеріальної гіпотензії як фактора, що перешкоджає плановому підвищенню дози блокатора β-адренорецепторів, рекомендується: а) зниження дози діуретика і/або інгібітору АПФ (в подальшому поступове відновлення дози інгібітору АПФ вкрай бажано, у той час як необхідність відновлення дози діуретика слід визначати клінічно); б) призначення разових доз блокатора β-адренорецепторів, інгібітору АПФ, діуретика в різні години протягом дня.

Протягом перших 1–2 тиж після призначення блокатора β-адренорецепторів у деяких хворих можуть посилюватися ознаки декомпенсації кровообігу (поява ортопное, збільшення маси тіла). Це не є приводом для відміни блокатора β-адренорецепторів, а зазначені ознаки повинні бути усунуті тимчасовим підвищенням підтримувальної дози діуретика (табл. 2.24).

При уповільненні ритму серця <55 скорочень за 1 хв дозу блокатора β-адренорецепторів необхідно знизити в 2 рази, а якщо це спостерігається при прийомі початкової дози, лікарю слід переглянути призначення щодо можливості відміни інших препаратів з негативною хронотропною дією або ж відмінити блокатор β-адренорецепторів.

Необхідно дотримуватися схеми титрування блокаторів β-адренорецепторів (див. табл. 2.23), проте тривалість періодів між підвищенням доз препарату (етапами титрування) може бути збільшена лікарем за клінічними показаннями (наприклад усунення артеріальної гіпотензії, інтеркурентне захворювання). У таких випадках доза блокатора β-адренорецепторів може бути тимчасово знижена.

Бажаним є досягнення цільової дози відповідного блокатора β-адренорецепторів. Лікування блокатором β-адренорецепторів, якщо не виникає ознак його непереносимості, повинне бути постійним; у випадку різкої відміни препарату можливе клінічне погіршення, аж до розвитку гострої декомпенсації кровообігу.

Таблиця 2.24

Можливі проблеми, пов'язані з титруванням блокаторів β-адренорецепторів, і шляхи їх подолання

Проблема	Тактичні можливості
Гіпотензія	Рекомендувати прийом інгібіторів АПФ і блокаторів β-адренорецепторів у різний час доби (зазвичай з інтервалом у 2 год). Тимчасово знизити дозу інгібіторів АПФ. Якщо хворий приймає нітропрепарат — знизити його дозу, розглянути можливість відміни. Якщо хворий знаходиться в еуволемічному стані — спробувати знизити дозу діуретика. Безсимптомна гіпотензія не потребує втручання, але надалі не слід підвищувати дозу блокатора β-адренорецепторів
Брадикардія	Якщо хворий приймає дигоксин або аміодарон — знизити дозу, клінічно оцінити можливість відміни. Знизити дозу блокатора β-адренорецепторів або відмінити його. Враховувати можливість імплантації пейсмейкера (водія серцевого ритму)
Поглиблення ознак СН (збільшення задишки під час ходи, поява ортопное, пастозності гомілок)	Пересвідчитися у відсутності самостійних причин для цього (тахіаритмія, дестабілізація ІХС). При необхідності — відкоригувати режим вживання рідини/хлориду натрію. Підвищити дозу діуретика. Якщо останні заходи не ефективні — знизити дозу блокатора β-адренорецепторів

АНТАГОНІСТИ АЛЬДОСТЕРОНУ

Доцільність застосування антагоністів альдостерону як нейрогуморальних антагоністів, здатних покращувати прогноз хворих із ХСН, має серйозне патофізіологічне обґрунтування.

По-перше,встановлено, що зниження рівня циркулюючого альдостерону під впливом інгібіторів АПФ у значної частини хворих із ХСН не досягається або згодом втрачається (так званий ефект вислизання альдостерону). Це пов'язане з тим, що, крім ангіотензину II, синтез альдостерону стимулюється й іншими фізіологічними факторами (АКТГ, підвищення рівня циркулюючого K^+ та ін.).

По-друге, альдостерон — самостійний потужний фактор формування міокардіального фіброзу і розвитку диселектролітемії (гіпокаліємії, гіпомагніємії), які відіграють важливу роль у виникненні небезпечних для життя шлуночкових аритмій. Крім того, альдостерон зумовлює самостійну вазоконстрикторну дію і пригнічує барорефлекс (остання обставина є додатковим чинником активації САС).

Клінічна доцільність застосування при ХСН антагоністів альдостерону як нейрогуморальних антагоністів підтверджена у двох відомих багатоцентрових дослідженнях — RALES (1999) і EPHESUS (2003), результати яких дозволили рекомендувати застосування цієї групи препаратів з метою покращання довгострокового клінічного прогнозу певних категорій хворих з ХСН.

У дослідженні RALES, у яке ввійшли 1663 пацієнти з ХСН III–IV ФК і ФВ ЛШ ⩽35%, що постійно отримували діуретик і інгібітор АПФ (частина хворих — також блокатор β-адренорецепторів), додаткове призначення спіронолактону в дозі 25–50 мг/добу і його прийом протягом 2 років супроводжувалися достовірним зниженням, порівняно з плацебо, смертності на 30% (рис. 2.10), раптової смерті — на 29%, кількості госпіталізацій у зв'язку з прогресуванням ХСН — на 35% при невеликому ризику розвитку гіперкаліємії (2%).

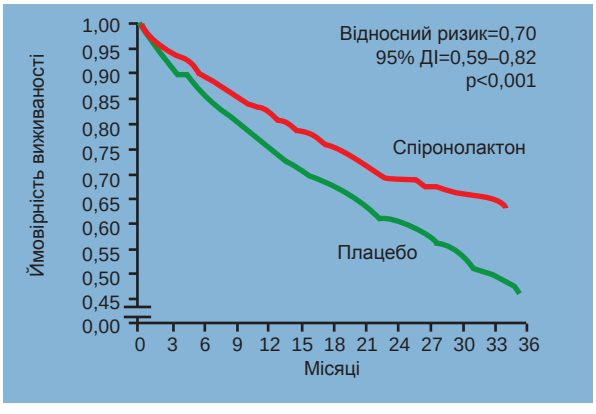


Рис. 2.10. *Зниження ризику смерті пацієнтів із тяжкою ХСН (III–IV ФК) у дослідженні RALES (New Engl. J. Med., 1999, 341: 709–717)*

Дослідження EPHESUS охопило хворих, у яких у гострий період ІМ була виявлена систолічна дисфункція ЛШ (ФВ <40%) у поєднанні з клінічними ознаками застійної СН або цукровим діабетом. Приєднання в проміжку між 3–14-ю добою після ІМ до базисної терапії (інгібітори АПФ — у 87%, блокатори β-адренорецепторів — у 75% хворих) селективного антагоніста альдостерону еплеренону (25 мг, з підвищенням до 50 мг/добу) і подальший його прийом протягом 3 років сприяв зниженню, порівняно з плацебо, смертності від будь-яких причин на 15%, раптової серцевої смерті — на 21% при відносно невеликому ризику розвитку гіперкаліємії (5,5%).

Тривале застосування спіронолактону або еплерону в дозі до 50 мг/добу показано як засіб стандартної терапії у хворих з вираженою ХСН (III–IV ФК). Еплеренон також може бути рекомендований з метою покращання довгострокового прогнозу у пацієнтів після ІМ з систолічною дисфункцією ЛШ, що мають ознаки СН або супутній цукровий діабет.

Протипоказаннями до призначення антагоністів альдостерону є: 1) рівень K^+ у плазмі крові >5,0 ммоль/л; 2) креатинін плазми крові >220 мкмоль/л; 3) прийом калійзберігаючих діуретиків інших груп (амілорид, тріамтерен) або препаратів калію; 4) поєднаний прийом інгібітору АПФ та антагоніста рецепторів ангіотензину II.

Початкова добова доза спіронолактону та еплеренону становить 25 мг. У випадку, якщо протягом 1 міс рівень K^+ плазми крові залишається <5,0 ммоль/л і не спостерігається значного погіршення азотовидільної функції нирок, дозу препаратів підвищують (50 мг/добу).

Рекомендовані терміни контролю рівня K^+ і креатиніну плазми крові на фоні прийому антагоністів альдостерону: через тиждень і через 1 міс після початку терапії, потім щомісяця протягом перших 3 міс лікування, надалі 1 раз на 6 міс.

Алгоритм дій лікаря у разі виникнення найбільш типових проявів побічної дії антагоністів альдостерону наведений у табл. 2.25.

ДИГОКСИН

Ключовим механізмом дії глікозидів наперстянки є пригнічення активності сполученого з клітинною мембраною іонного насоса — Na^+/K^+-АТФази.

Пригнічення Na^+/K^+-АТФази кардіоміоцитів призводить до зростання концентрації іонів Ca^{2+} у їх цитозолі і відповідно — підвищення скорочувальної здатності міофіламентів (позитивний інотропний ефект).

Таблиця 2.25

Можливі прояви побічної дії антагоністів альдостерону, тактика лікаря

Побічна дія	Тактика
Гіперкаліємія	При K^+ плазми крові >5,0 ммоль/л — знизити дозу антагоніста альдостерону вдвічі, контролювати показник у динаміці При зростанні K^+ плазми крові >6,0 ммоль/л — відмінити антагоніст альдостерону, оцінити подальшу динаміку показника
Погіршення азотовидільної функції нирок	При креатиніні плазми крові >250 мкмоль/л — знизити дозу антагоніста альдостерону вдвічі, контролювати показник у динаміці При зростанні креатиніну >300 мкмоль/л — відмінити антагоніст альдостерону, оцінити подальшу динаміку показника
Розвиток гінекомастії	Замінити спіронолактон на еплеренон (селективний антагоніст рецепторів альдостерону)

Пригнічення Na^+/K^+-АТФази в аферентних парасимпатичних волокнах підвищує чутливість артеріальних і передсердних барорецепторів і відповідно центральний парасимпатичний тонус з одночасним зниженням тонусу симпатичного. Наслідком цього є зниження секреції вазопресину задньою долею гіпофіза та норадреналіну симпатичними терміналями (виражено помірно). Наслідком росту активності парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи під впливом дигіталісу є негативна хронотропна дія та сповільнення передсердно-шлуночкової провідності. Останнє зумовлює зниження частоти шлуночкових скорочень у пацієнтів із фібриляцією передсердь при застосуванні препаратів цієї групи.

Крім того, за допомогою механізму, пов'язаного з пригніченням Na^+/K^+-АТФази ниркових канальців, дигіталіс пригнічує секрецію реніну.

Питання застосування препаратів дигіталісу при ХСН слід розглядати окремо для хворих з фібриляцією передсердь і для пацієнтів зі збереженим синусовим ритмом.

Протягом тривалого часу препарати дигіталісу з успіхом емпірично застосовують при миготливій аритмії для нормалізації і контролю частоти шлуночкових скорочень. У хворих із фібриляцією передсердь і клінічних ознаках ХСН такий контроль особливо важливий, оскільки, як показано в кількох нетривалих (1–3 міс) плацебо-контрольованих дослідженнях, це сприяє редукції симптоматики, підвищенню толерантності до фізичного навантаження та поліпшенню якості життя хворих. Хоча плацебо-контрольованих досліджень впливу контролю ритму при фібриляції передсердь за допомогою дигіталісу на довгостроковий прогноз виживаності хворих з ХСН не проводили (з етичних міркувань), добре відомо, що неконтрольована тахісистолія при фібриляції передсердь є серйозним чинником ризику виникнення декомпенсації кровообігу та незадовільного прогнозу. Тому препарати дигіталісу треба обов'язково (за винятком протипоказань) призначати всім хворим з ХСН і тахісистолічною формою фібриляції передсердь (частота скорочень шлуночків у стані спокою >80 уд./хв), незалежно від наявності систолічної дисфункції ЛШ.

Сучасні рекомендації щодо застосування дигоксину у хворих із систолічною ХСН і синусовим ритмом ґрунтуються на даних багатоцентрових досліджень PROVE (1991), RADIANCE (1992) і насамперед DIG (1997). У перших двох з них встановлено, що в групі хворих, у яких у схемі постійного підтримувального лікування дигоксин був замінений на плацебо, кількість госпіталізацій з приводу декомпенсації СН при подальшому спостереженні було в 2 рази (PROVE) і майже в 6 разів (RADIANCE) більше, ніж у когорті хворих, що продовжують лікування дигоксином. Широко відоме дослідження DIG , в яке ввійшли 7788 хворих із ХСН і синусовим ритмом, продемонструвало, що тривалий (до 5 років) прийом дигоксину на фоні базисної терапії діуретиком та інгібітором АПФ в цілому вірогідно не впливав на виживаність хворих порівняно з плацебо (рис. 2.11), проте на 28% знижував (порівняно з тією ж групою плацебо) кількість госпіталізацій з приводу збільшення симптомів СН (рис. 2.12). Таким чином, було зроблено висновок, що у хворих із синусовим ритмом дигоксин впливає на клінічний перебіг ХСН, знижуючи ризик декомпенсації, але при цьому не збільшує тривалість життя.

Виконаний згодом субаналіз цього дослідження DIG дозволив встановити, що вищевказаний «нейтральний» вплив дигоксину на виживаність пацієнтів із ХСН і синусовим ритмом є результатом двох протилежних тенденцій: 1) статистично значимого зростання смертності пацієнтів при концентраціях препарату в плазмі крові ⩾1,2 нг/мл (відповідає його дозам >0,25 мг/добу при збереженій азотовидільній функції нирок) і 2) статистично значимого зниження ризику смерті пацієнтів із концентрацією дигоксину в плазмі крові <0,9 нг/мл, що відповідає його дозам <0,25 мг/добу) при відсутності впливу на смертність концентрації препарату 0,9–1,1 нг/мл, приблизно відповідних його добовій дозі 0,25 мг.

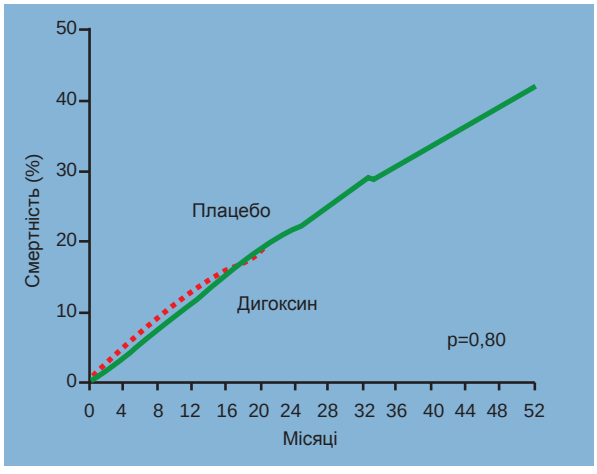


Рис. 2.11. *Криві смертності хворих із ХСН у групах дигоксину і плацебо в дослідженні DIG (1997) (New Eng. J. Med., 1997, 336: 525–533)*

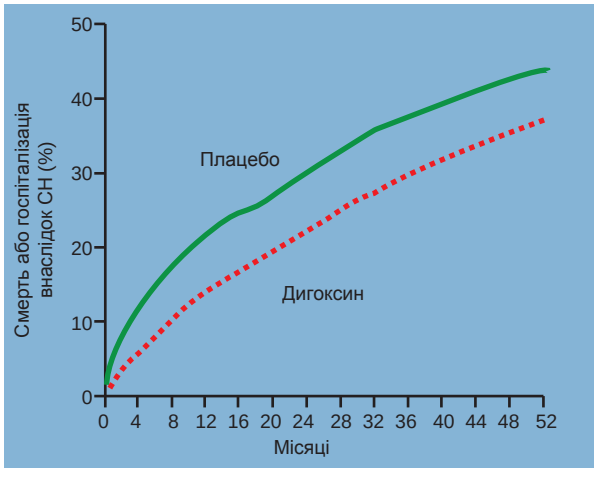


Рис. 2.12. *Криві комбінованого показника «смерть або госпіталізація з приводу СН» у групі дигоксину та в групі плацебо в дослідженні DIG (1997) (New Eng. J. Med., 1997, 336: 525–533)*

Пацієнтам із СН, систолічною дисфункцією ЛШ і синусовим ритмом дигоксин показаний з метою зниження ризику госпіталізацій у зв'язку з декомпенсацією гемодинаміки в тих випадках, коли, незважаючи на застосування інгібіторів АПФ, діуретиків і блокаторів β-адренорецепторів клінічні симптоми ХСН зберігаються.

Дози і особливості застосування

Дигоксин займає головне місце серед препаратів дигіталісу при лікуванні пацієнтів із ХСН не тільки в зв'язку з наявними даними доказової медицини (див. вище), а із завдяки його збалансованим фармакологічним властивостям (табл. 2.26).

Початок лікування дигоксином з внутрішньовенного введення виправданий у пацієнтів із тахісистолічною фібриляцією передсердь і ознаками декомпенсації кровообігу. Зазвичай вводять шляхом інфузії протягом 15–20 хв 0,25 або 0,5 мг препарату (залежно від частоти шлуночкових скорочень, маси тіла та віку пацієнта). При необхідності 0,125–0,25 мг дигоксину можуть бути додатково введені не раніше ніж через 4 год. У подальшому рекомендований перехід на пероральний прийом препарату.

Таблиця 2.26

Фармакологічні властивості дигоксину

Абсорбція, %	60–75
Зв'язування з білками плазми крові, %	25
Період напіввиведення, год	36 (24–46)
Шлях елімінації	Нирковий
Початок дії, хв:	
внутрішньовенно	5–30
per os	30–90
Пік ефекту, год:	
внутрішньовенно	2–4
per os	3–6
Тривалість ефекту, діб	2–6

У всіх інших випадках при ХСН лікування дигоксином починають перорально, відразу починаючи з підтримувальної дози (0,125 або 0,25 мг/добу за 1–2 прийоми; у осіб похилого віку відповідно 0,0625 або 0,125 мг/добу). Для тривалого підтримувального лікування хворих із ХСН застосування доз дигоксину >0,25 мг не рекомендується, оскільки це може підвищувати ризик виникнення смерті від шлуночкових аритмій.

Слід пам'ятати, що на відміну від хворих із фібриляцією передсердь, у пацієнтів із синусовим ритмом вираженість зниження ЧСС не слід розцінювати як критерій клінічної ефективності дигоксину.

Якщо у пацієнтів з фібриляцією передсердь підтримувальна доза дигоксину 0,125–0,25 мг/добу не забезпечує належного контролю ЧСС (нормосистолії), необхідно не підвищувати її, а досягати зазначеної мети за допомогою комбінування дигоксину з блокаторами β-адренорецепторів після досягнення еуволемічного стану хворого. При комбінуванні блокаторів β-адренорецепторів із дигоксином у більшості випадків оптимальна доза останнього не перевищує 0,125 мг/добу.

Дигіталісна інтоксикація

При неможливості організму елімінувати препарат дигіталісу пропорційно його введенню виникають ознаки передозування.

Кардіальні ознаки дигіталісної інтоксикації становлять потенційну небезпеку для життя і добре відомі: шлуночкова аритмія аж до стійкої

шлуночкової тахікардії або фібриляції шлуночків, передсердна тахікардія з неповною AV-блокадою, синусова брадикардія, синоатріальні і AV-блокади різного ступеня.

Можливі симптоми з боку ШКТ: анорексія (рання ознака), нудота, блювання, діарея. З боку нервової системи можливі депресія, порушення орієнтації, парестезії. Рідше відзначають офтальмологічні прояви (затуманення або випадіння полів зору, візуалізація предметів у зелених тонах). Казуїстичними є симптоми, пов'язані зі стимуляцією естрогенів (гінекомастія, галакторея).

Профілактика дигіталісної інтоксикації

Основою її є врахування або корекція потенційних факторів, що зумовлюють зниження елімінації дигоксину. До них відносяться ниркова недостатність, похилий вік, гіпотиреоз, а також супутній прийом таких препаратів, як аміодарон, хінідин, верапаміл, пропафенон, флекаїнід.

У хворих із нирковою недостатністю дозу дигоксину необхідно знижувати на 30–70% (залежно від ступеня порушення азотовидільної функції), а у пацієнтів похилого віку — в 2 рази (по 0,125 мг щодня або через день). При значно вираженій азотемії замість дигоксину можна призначати дигітоксин, який має печінковий шлях елімінації. Підтримувальна доза дигітоксину становить 0,07–0,1 мг/добу і знижується при печінковій недостатності.

Слід уникати комбінації дигоксину з аміодароном, верапамілом, хінідином, флекаїнідом і пропафеноном, а також не застосовувати зазначені засоби для лікування аритмій, які можуть бути пов'язані з дигіталісною інтоксикацією.

Гіпокаліємія і гіпомагніємія як фактори електричної нестабільності міокарда підвищують ризик кардіальних проявів побічної дії дигіталісу (шлуночкові аритмії).

Застосування препаратів дигіталісу у хворих зі шлуночковими аритміями високих градацій (III–IV ступеня) є небезпечним і, отже, не показане.

Використання строфантину та корглікону не передбачене жодними чинними рекомендаціями з лікування ХСН, а отже, не існує достатніх підстав для їх застосовування у сучасній клінічній практиці.

АНТАГОНІСТИ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ II

Механізм їх дії полягає у високоселективній повній блокаді тканинних рецепторів до ангіотензину II першого типу (AT_1-рецептори), за допомогою яких реалізуються його основні патогенні ефекти при ХСН. З патофізіологічної точки зору є дві підстави для застосування цієї групи препаратів при ХСН. По-перше, утворення ангіотензину II в міокарді і стінці судин відбувається не тільки за допомогою АПФ, а й за допомогою інших (АПФ-незалежних) шляхів, опосередкованих поруч інших ензимів. Саме з цим механізмом пов'язують феномен «вислизання» ангіотензину II, що проявляється у поступовому поверненні його концентрації в плазмі крові до початкових значень у процесі тривалого застосування інгібіторів АПФ. По-друге, побічні ефекти інгібіторів АПФ, такі як кашель та ангіоневротичний набряк пов'язані не з блокадою ангіотензину II, а з їх брадикінін-потенціюючою дією.

Таким чином, теоретичне обгрунтування для клінічного застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II являє собою досягнення повної блокади ефектів ангіотензину II при одночасному подоланні найбільш значимих проявів їх побічної дії.

Сучасний погляд на застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II базується на результатах трьох великих багатоцентрових досліджень — ELITE-II (2000), ValHeFT (2001) і CHARM (2003), у яких було продемонстровано, що:

1) антагоністи рецепторів ангіотензину II, подібно інгібіторам АПФ, поліпшують прогноз виживаності хворих із «систолічною» ХСН порівняно з плацебо (CHARM);

2) антагоністи рецепторів ангіотензину II не мають переваги над інгібіторами АПФ щодо сприятливого впливу на виживаність хворих із «систолічною» ХСН (ELITE-II);

3) комбінування антагоністів рецепторів ангіотензину II з інгібіторами АПФ не призводить до додаткового зниження загальної смертності хворих, але вірогідно знижує кардіоваскулярну смертність та зменшує кількість повторних госпіталізацій з приводу СН (ValHeFT, CHARM).

Таким чином, призначення антагоністів рецепторів ангіотензину II, з метою зниження ризику смерті з кардіоваскулярних причин та ризику госпіталізацій з приводу декомпенсації кровообігу, рекомендується наступним категоріям хворих з клінічно маніфестованою ХСН та ФВ ЛШ $\leqslant$40–45%:

1) пацієнтам з непереносимістю інгібіторів АПФ у вигляді кашлю або ангіоневротичного набряку;

2) пацієнтам, що отримують інгібітори АПФ, але не можуть одержувати лікування блокаторами β-адренорецепторів внаслідок протипоказань до їх призначення або їх непереносимості;

3) пацієнтам III–IV ФК, що отримують інгібітори АПФ та блокатори β-адренорецепторів, і при цьому не отримують антагоністів альдостерону.

Антагоністи рецепторів ангіотензину II не слід призначати при ХСН раніше, ніж інгібітори АПФ, і замінювати ними останні у пацієнтів, які нормально переносять інгібітори АПФ.

Протипоказання до призначення та контроль таких можливих побічних ефектів блокади ангіотензину II, як гіпотензія, азотемія і гіперкаліємія, при прийомі антагоністів рецепторів ангіотензину II аналогічні таким, що і при прийомі інгібіторів АПФ. Поєднаний прийом інгібітору АПФ та антагоніста альдостерону є протипоказанням до призначення антагоніста рецепторів ангіотензину II. Комбінування інгібіторів АПФ і антагоністів рецепторів ангіотензину II доцільне лише при можливості регулярного моніторування рівнів K^+, креатиніну плазми крові й АТ.

Зважаючи на те, що дані доказової медицини, закладені в основу рекомендацій по застосуванню антагоністів рецепторів ангіотензину II при ХСН, отримані насамперед у результаті відповідних досліджень вальзартану та кандесартану (ValHeFT, CHARM), саме ці антагоністи рецепторів ангіотензину II слід застосовувати у таких хворих. Початкова доза вальзартану — 20–40 мг 2 рази на добу, кандесартану — 4–8 мг 1 раз на добу. У подальшому при адекватній переносимості дозу підвищують в 2 рази кожні 2 тиж до досягнення цільової (для вальзартану — 160 мг 2 рази на добу, кандесартану — 32 мг 1 раз на добу).

Алгоритм застосування основних засобів патогенетичної терапії ХСН із систолічною дисфункцією ЛШ наведений у табл. 2.27.

СЕРЦЕВО-СУДИННІ ФАРМАКОЛОГІЧНІ ЗАСОБИ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ В ОКРЕМИХ КАТЕГОРІЙ ХВОРИХ ІЗ ХСН

АНТИТРОМБОТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

Непрямі антикоагулянти

Механізм їх терапевтичної дії полягає в гальмуванні біохімічного перетворення вітаміну К, що стимулює прокоагуляційну трансформацію (активацію) ряду білків — факторів згортання крові (протромбін, VII, IX, X). Еталонним НАК вважається варфарин, оскільки практично всі дані доказової медицини відносно антитромботичної ефективності НАК отримані саме в результаті випробування цього препарату. За даними метааналізу

Таблиця 2.27

Стандартні засоби медикаментозного лікування ХСН із систолічною дисфункцією ЛШ: алгоритм застосування

Ступінь ХСН	Інгібітор АПФ	Антагоніст рецепторів ангіотензину II	Діуретик	Блокатор β-адренорецепторів	Антагоніст альдостерону	Дигоксин
Безсимптомна дисфункція ЛШ (I ФК)	Показаний	При непереносимості інгібітору АПФ	Не показаний	Після ІМ	Після ІМ (еплеренон)	При фібриляції передсердь
Помірна СН (II ФК)	Показаний	При непереносимості інгибітору АПФ або в комбінації з інгібітором АПФ	При схильності до затримки рідини	Показаний	Після ІМ (еплеренон)	При фібриляції передсердь
Виражена СН (III–IV ФК)	Показаний	При непереносимості інгібітору АПФ або в комбінації з інгібітором АПФ	Показаний; комбінація діуретиків	Показаний	Показаний	Показаний
Кінцева стадія СН (необоротний IV ФК)	Показаний	При непереносимості інгібітору АПФ або в комбінації з інгібітором АПФ	Показаний; комбінація діуретиків	Показаний	Показаний	Показаний

відповідних мультицентрових досліджень у хворих із фібриляцією передсердь на фоні прийому варфарину порівняно із застосуванням плацебо, спостерігається значне (на 62%) зниження ризику виникнення мозкового інсульту, причому найбільша профілактична ефективність варфарину щодо мозкового інсульту відзначалася саме у хворих із ХСН. Відповідно до сучасних рекомендацій постійне профілактичне застосування НАК безумовно показане таким категоріям пацієнтів із ХСН:

а) з постійною, персистуючою або пароксизмальною формою фібриляції передсердь;

б) з перенесеним тромбоемболічним епізодом будь-якої локалізації;

в) з тромбом (-ами) у порожнині (-ах) серця;

г) з гемодинамічно значимим мітральним стенозом.

Прийом НАК повинен супроводжуватися регулярним моніторингом МНВ (у межах 2,0–3,0) або як сурогатний підхід — протромбінового індексу (у межах 50–60%).

У хворих з ХСН моніторинг безпеки профілактичного прийому НАК повинен бути особливо ретельним з урахуванням двох суттєвих обставин.

При розвитку або прогресуванні гепатоцелюлярної недостатності, зумовленої хронічним венозним застоєм (при термінальній ХСН — і гіпоперфузією нирок), пригнічується печінковий біосинтез факторів згортання крові, в тому числі й вищевказаних, що може зумовлювати потенціювання ефекту НАК з відповідним різким зростанням ризику виникнення небезпечних для життя кровотеч. Можлива і зворотна ситуація: в міру стабілізації гемодинамічних показників, усунення гіперволемії пацієнта і відповідно поліпшення функціонального стану печінки, колишня доза НАК може стати недостатньою для підтримки МНВ на цільовому рівні, і тому необхідне проведення корекції дози у бік її підвищення.

У НАК досить широкий спектр взаємодій з лікарськими засобами, здатними або посилювати, або послаблювати їх ефект. У табл. 2.28 представлено ті з них, які є актуальними для пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, у тому числі з ХСН, незалежно від механізмів їх взаємодії з НАК. Необхідність поєднаного призначення пацієнтам із ХСН відразу декількох препаратів лише для базисної терапії, не говорячи про лікування при ускладненнях, вимагає володіння інформацією про лікарську взаємодію з метою ухвалення рішення про призначення того або іншого препарату поєднано з НАК (наприклад багатьох антибіотиків), а також для проведення ретельного контролю за МНВ та клінічним статусом пацієнта.

Таблиця 2.28

Деякі лікарські засоби, які взаємодіють з НАК

Препарати, які посилюють дію НАК	Препарати, які послаблюють дію НАК
Аміодарон Ацетилсаліцилова кислота Гепарин Дипіридамол Карведилол Нітрогліцерин Ніфедипін Пентоксифілін Пропафенон Статини Стрептокіназа Тиклопідин Фібрати Хінідин	Антациди Антигістамінні Вітамін К (**антидот**) Аскорбінова кислота Рифампіцин Спіронолактон
Антибіотики: Цефалоспорини Аміноглікозиди Пеніциліни Ципрофлоксацин Тетрациклін Еритроміцин Хлорамфенікол	
Флуконазол Триметоприм	
Анаболічні стероїди ГКС Тиреоїдні гормони Алопуринол	

Антитромбоцитарні засоби

Тривале застосування ацетилсаліцилової кислоти (100–160 мг/добу у пацієнтів із ХСН показано в 2 випадках: а) як вимушена альтернатива при наявності протипоказань до НАК; б) як складова стандартної терапії хворих після ІМ. Існують дані (багатоцентрових досліджень WASH, 2002, WATCH, 2004) щодо здатності ацетилсаліцилової кислоти (навіть при застосовуванні в стандартній профілактичній дозі 160 мг/добу) вірогідно підвищувати порівняно з варфарином ризик госпіталізації з приводу декомпенсації кровообігу у пацієнтів із клінічно маніфестованою ХСН і ФВ ЛШ <35%. Можливо, це пов'язане з механізмом дії ацетилсаліцилової кислоти, що полягає в блокуванні синтезу простагландинів, у тому числі і вазодилататорних (простациклін, PgE_2), що відіграють суттєву роль у регуляції ниркового кровотоку при вираженій ХСН. В останні рекомендації Європейського товариства кардіологів по лікуванню ХСН включене положення доцільності врахування зазначених вище доказових даних при лікуванні відповідної категорії пацієнтів. Цілком очевидно,

що подібне застереження може стосуватися і хворих, госпіталізованих у стані гіперволемії. Застосування у зазначеної категорії хворих тієнопіридинів (тиклопідин або клопідогрел) як альтернативної антитромбоцитарної стратегії лікування є патогенетично обґрунтованим, проте вимагає вивчення у відповідних клінічних дослідженнях.

До проведення спеціально спланованих досліджень впливу ацетилсаліцилової кислоти на прогноз-модулюючу ефективність інгібіторів АПФ у пацієнтів із ХСН немає достатніх підстав не рекомендувати поєднане застосування зазначених засобів у цієї категорії хворих.

Оскільки введення *низькомолекулярних гепаринів* знижує порівняно з плацебо ризик виникнення глибоких венозних тромбозів у хворих з необхідністю тривалої імобілізації, тимчасове застосування цих лікарських засобів з метою профілактики тромбозів у пацієнтів із тяжкою декомпенсованою ХСН, що перебувають переважно на постільному режимі, є доцільним.

НІТРАТИ

Регулярний прийом пролонгованих нітратів рекомендований пацієнтам з ХСН на ґрунті ІХС, у яких, незважаючи на прийом блокаторів β-адренорецепторів у складі стандартної схеми лікування, зберігається стенокардія.

Інфузійну або пероральну терапію нітратами можна застосовувати у хворих із декомпенсованою ХСН, особливо ішемічної етіології, з рівнем САТ >100 мм рт. ст. і клінічними ознаками легеневого застою, оскільки вона прискорює подолання застійних явищ порівняно з терапією тільки діуретиками та полегшує суб'єктивний стан таких пацієнтів.

Доведеними в клінічних дослідженнях корисними фармакологічними ефектами нітратів у хворих із декомпенсованою ХСН є: 1) зменшення об'єму ЛШ і зниження тиску його наповнення; 2) зменшення об'єму мітральної регургітації; 3) підвищення ФВ ЛШ; 4) зниження периферичного судинного опору; 5) збільшення коронарного кровотоку; 6) антиішемічна дія.

Нітрогліцерин — інфузія, починаючи з 20 мкг/хв з поступовим при необхідності підвищенням до 200 мкг/хв під контролем АТ.

Ізосорбіду динітрат — інфузія, починаючи з 1 мг/год з поступовим підвищенням при необхідності до 10 мг/год (під контролем АТ). Перорально (бажано у вигляді ретардної форми) — від 10 до 80 мг/добу.

Ізосорбіду мононітрат — перорально по 10–80 мг 1–2 рази на добу.

Після усунення ознак легеневого застою нітрати необхідно відміняти, крім пацієнтів із нападами стенокардії, що зберігаються.

НЕГЛІКОЗИДНІ ІНОТРОПНІ ЗАСОБИ

У хворих із ХСН їх застосування виправдане в якості паліативного підходу з метою поліпшення системної гемодинаміки і симптоматики в кінцевій клінічній стадії цього синдрому, при наявності ознак периферичної гіпоперфузії, олігурії та рефрактерності до інших терапевтичних засобів.

Допамін. Агоніст β- (переважно β_1-) адренорецепторів. У дозі <2,5 мкг·кг$^{-1}$·хв$^{-1}$ — агоніст допамінергічних рецепторів; у дозі >5 мкг·кг$^{-1}$·хв$^{-1}$ — дозозалежний агоніст α_1-адренорецепторів. У якості інотропного засобу призначають хворим у кінцевій клінічній стадії ХСН при наявності у них артеріальної гіпотензії й олігурії, інфузійно в дозі 2,5–10 мкг·кг$^{-1}$·хв$^{-1}$.

Добутамін. Агоніст β- (переважно β_1-) адренорецепторів і помірний α_1-агоніст. Можна застосовувати у рефрактерних до лікування стандартними засобами хворих у кінцевій клінічній стадії ХСН, переважно з наявністю гіпотензії, у дозі від 2–3 до 15–20 мкг·кг$^{-1}$·хв$^{-1}$. Тривалість безперервної інфузії не повинна перевищувати 48–72 год внаслідок розвитку тахіфілаксії. Відміну добутаміну слід проводити повільно (поетапне зниження швидкості інфузії) з урахуванням ризику різкого погіршення гемодинаміки у випадку раптового припинення введення препарату.

Левосимендан. Позитивний інотропний агент із супутнім периферичним вазодилатуючим ефектом. На відміну від симпатоміметиків, традиційних інгібіторів ФДЕ (мілринон, амринон, еноксимон) і серцевих глікозидів, чинить інотропну дію не за рахунок підвищення внутрішньоклітинної концентрації іонів Ca^{2+}, а шляхом підвищення чутливості міофіламентів до останнього (підвищення зв'язування тропоніну С з Ca^{2+}). Внаслідок цього покращання скорочувальної функції міокарда під дією левосимендану не супроводжується істотним підвищенням потреби міокарда в кисні і погіршенням релаксації серцевого м'яза, на відміну від дії інгібіторів ФДЕ. Порівняно з іншими неглікозидними інотропними засобами лікування левосименданом характеризується найнижчим ризиком виникнення життєво небезпечних шлуночкових аритмій. Вазодилатуюча дія левосимендану зумовлена його властивостями активатора АТФ-залежних калієвих каналів, результатом чого є зниження перед- і постнавантаження на серце, підвищення ниркового і коронарного кровотоку. У багатоцентровому дослідженні LIDO (2002)

за участю хворих з декомпенсованою тяжкою СН виявлена краща, ніж у добутаміну, здатність левосимендану знижувати легенево-капілярний тиск і збільшувати серцевий викид, помірно знижуючи при цьому АТ; через 6 год після припинення інфузії зазначені гемодинамічні ефекти левосимендану, на відміну від ефектів добутаміну, зберігалися. Одночасний прийом блокаторів β-адренорецепторів обмежував терапевтичну дію добутаміну, проте не впливав на ефекти левосимендану.

З урахуванням сучасних даних доказової медицини левосимендан на сьогодні рекомендований для лікування хворих із тяжкою декомпенсованою ХСН за умови відсутності у них вираженої гіпотензії (⩽85 мм рт. ст.). Лікування починають з введення швидкої навантажувальної дози (болюсу) препарату — 12–24 мг/кг маси тіла протягом 10 хв — з подальшою його інфузією зі швидкістю 0,05–0,2 мг/кг/хв протягом 24 год.

ПРОФІЛАКТИКА РАПТОВОЇ СЕРЦЕВОЇ СМЕРТІ У ХВОРИХ ІЗ ХСН І ЗАСТОСУВАННЯ АНТИАРИТМІЧНИХ ЗАСОБІВ

Первинна профілактика раптової серцевої смерті — це комплекс фармакотерапевтичних й інших заходів, спрямованих на запобігання раптової серцевої смерті у пацієнтів із підвищеним ризиком її виникнення, але таких, що не мають в анамнезі реанімаційних заходів з приводу фібриляції/тріпотіння шлуночків або гемодинамічно неефективної стійкої шлуночкової тахікардії. Про важливість первинної профілактики раптової серцевої смерті у хворих із дисфункцією ЛШ свідчать такі дані. Виявлення у хворого після ІМ >10 шлуночкових ектопічних скорочень за 1 год свідчить про підвищення ризику аритмічної смерті в 4 рази, а поєднання цієї ознаки зі зниженої (<40%) ФВ ЛШ підвищує ймовірність раптової серцевої смерті в 16 разів. **Вторинна профілактика** передбачає здійснення відповідних заходів щодо запобігання раптової серцевої смерті у осіб, реанімованих після раптової зупинки кровообігу.

Дані доказової медицини щодо здатності нейрогуморальних антагоністів запобігати раптовій серцевій смерті у пацієнтів із СН (первинна профілактика) узагальнені в табл. 2.29.

Таким чином, комбіноване застосування нейрогуморальних антагоністів у пацієнтів із систолічною дисфункцією ЛШ істотно знижує ймовірність раптової серцевої смерті. Разом з тим навіть при цьому ризик виникнення останньої у зазначених пацієнтів залишається підвищеним. У такій ситуації викликає інтерес можливість застосування фармакологічних засобів, здатних пригнічувати ектопічну активність шлуночків. Проте за даними багатоцентрових досліджень доведено, що антиаритмічні засоби I класу (IA — хінідин, новокаїнамід, IB — морацизин) і IC-класу (флекаїнід, енкаїнід) істотно підвищують ризик виникнення раптової серцевої смерті у хворих після ІМ, особливо з систолічною дисфункцією ЛШ. Аналогічні дані отримані відносно антиаритмічного агента III класу d-соталола («чистий» блокатор калієвих каналів без β-адреноблокувальної активності) (дослідження SWORD, 1996). Вивчений у багатоцентровому дослідженні DIAMOND-CH новий блокатор калієвих каналів дофетилід при тривалому застосуванні не підвищував, але і не знижував ризик раптової серцевої смерті.

Таблиця 2.29

Здатність нейрогуморальних антагоністів запобігати раптовій серцевій смерті у хворих із СН

Групи засобів, які відповідають багатоцентровим дослідженням	Препарат	Зниження ризику раптової серцевої смерті порівняно з плацебо,%
Інгібітори АПФ		
VHeFtII (1991)	Еналаприл	38
AIRE (1993)	Раміприл	30
TRACE (1996)	Трандолаприл	24
Блокатори β-адренорецепторів (базисна терапія включала інгібітори АПФ)		
USCP (1996)	Карведилол	56
CIBIS-II (1999)	Бізопролол	44
MERIT-HF (1999)	Метопролол CR/XL	41
Антагоністи рецепторів альдостерону (базисна терапія включала інгібітори АПФ і у частини хворих — блокатори β-адренорецепторів)		
RALES (1999)	Спіронолактон	29
EPHESUS (2003)	Еплеренон	21

Що стосується аміодарону, то в метааналізі 13 плацебо-контрольованих досліджень (ATMA, 1997), що охопили 6553 хворих зі шлуночковими аритміями високих градацій, його тривалий прийом (0,5–2,5 г) у дозах 150–400 мг/добу асоціювався з достовірним зниженням раптової серцевої смерті

на 29% (у тому числі в підгрупах хворих із маніфестованою ХСН — на 23%, з ФВ ЛШ <35% — на 27%, при III–I ФК за NYHA — на 24%), а також смертності від будь-яких причин на 13%. Результати аналізу бази даних найбільших багатоцентрових досліджень аміодарону EMIAT і CAMIAT, що ввійшли в зазначений метааналіз, свідчать, що редукуючий вплив аміодарону на частоту виникнення серцевої й аритмічної смерті виявився найбільшим у когорті хворих, де аміодарон включали до комбінованої терапії, яка містила блокатори β-адренорецепторів. З іншого боку, у великому дослідженні SCD-HeF (2005), де порівнювали вплив на клінічний прогноз ХСН ІКД й аміодарону, останній не мав переваги над плацебо щодо впливу на смертність хворих (рис. 2.13).

СМЕРТНІСТЬ НА ФОНІ ЛІКУВАННЯ

Лікування	HR	97,5% ДІ	p
Аміодарон або плацебо	1,06	0,86, 1,30	0,529
Терапія ІКД або плацебо	0,77	0,62, 0,96	0,007

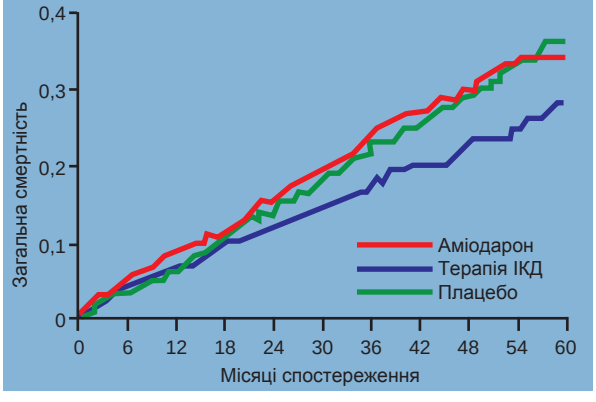


Рис. 2.13. *Криві смертності пацієнтів у дослідженні SCD-HF (N. Engl. J. Med., 2005, 352, 225–237)*

У той же час ефективність аміодарону в первинній профілактиці раптової серцевої смерті, в тому числі у хворих із ХСН, є доведеною (дослідження CASCADE, 1993). Необхідно пам'ятати, що аміодарон — єдиний з антиаритмічних препаратів, який при тривалому пероральному застосуванні не погіршує скорочувальну функцію міокарда.

Таким чином, антиаритмічний засіб III класу аміодарон принаймні не погіршує прогноз виживаності хворих із ХСН і може застосовуватися для лікування у них шлуночкових аритмій, що супроводжуються симптомами, в тому числі і у випадку успішно реанімованої раптової серцевої смерті. Крім того, у хворих із ХСН аміодарон можна застосовувати відповідно до загальноприйнятих показань, а саме для: а) відновлення синусового ритму при суправентрикулярних тахіаритміях, у тому числі фібриляції передсердь; б) утримання відновленого синусового ритму у зазначеної категорії хворих; в) підвищення успішності планової електричної кардіоверсії.

Висока доцільність використання автоматичних ІКД з метою первинної профілактики аритмічної смерті у хворих, які перенесли ІМ з вираженою систолічною дисфункцією ЛШ, продемонстрована в масштабних (1232 і 2521 хворих відповідно) багатоцентрових дослідженнях MADIT-II (2002) і SCD-HeFT (2005). У першому з них застосування ІКД у хворих після ІМ з ФВ ЛШ ⩽30% (імплантувався без урахування документованих шлуночкових аритмій) додатково до стандартної медикаментозної схеми лікування протягом 20 міс зумовило вірогідно меншу (на 28%) частоту летальних випадків порівняно з групою хворих, які отримували тільки стандартну фармакотерапію. У дослідженні SCD-HeFT застосування ІКД у доповнення до оптимальної стандартної фармакотерапії ХСН у хворих з клінічно явною ХСН і ФВ ЛШ <35% зумовило достовірне зниження смертності хворих на 23% протягом майже 5-річного спостереження порівняно з групою «плацебо + оптимальна фармакотерапія».

Пріоритетність використання ІКД при вторинній профілактиці аритмічної смерті у хворих із систолічною дисфункцією ЛШ обґрунтована раніше за даними багатоцентрових досліджень AVID (1997) і CASH (2000).

Отже, виходячи з даних доказової медицини, існуючих на сьогодні, ***імплантація кардіовертера-дефібрилятора*** показана у наступних випадках:

1) **з метою вторинної профілактики раптової аритмічної смерті:** хворим із систолічною дисфункцією ЛШ незалежно від наявності клінічних симптомів СН, які перенесли епізод (-и) фібриляції шлуночків або шлуночкової тахікардії з нестабільною гемодинамікою чи синкопальними проявами і отримують оптимальну схему стандартної медикаментозної терапії, за умови орієнтовного очікуваного прогнозу виживаності у задовільному функціональному стані >1 року.

2) **з метою первинної профілактики раптової аритмічної смерті:**

а) показана хворим II—III ФК за NYHA з ФВ ЛШ ⩽35%, що перенесли ІМ не раніше, ніж 40 днів тому, які отримують оптимальну схему стандартної медикаментозної терапії, за умови орієнтовного очікуваного сприятливого прогнозу виживаності >1 року;

б) показана хворим з ДКМП II–III ФК за NYHA з ФВ ЛШ ⩽35%, які отримують оптимальну схему стандартної фармакотерапії, за умови орієнтовного очікуваного сприятливого прогнозу виживаності >1 року.

ЗАСТОСУВАННЯ ІНЖЕНЕРНИХ ПРИСТРОЇВ У ЛІКУВАННІ ТЯЖКОЇ ХСН

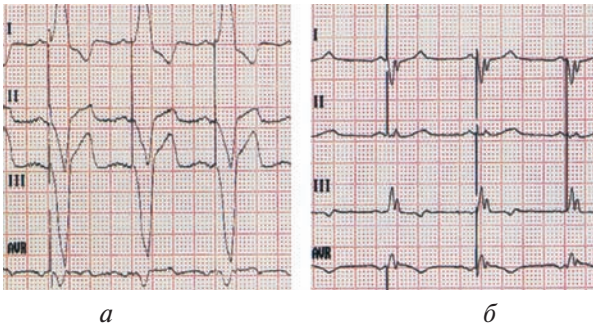
РЕСИНХРОНІЗАЦІЯ ШЛУНОЧКІВ

Істотне порушення внутрішньошлуночкової провідності (*QRS* ⩾120 мс) відзначають не менш ніж у ⅓ хворих із ХСН, причому приблизно в 15% — повну блокаду лівої ніжки пучка Гіса. Затримка міжшлуночкової і внутрішньошлуночкової провідності визначає асинхронізм у скороченні шлуночків, що знижує ефективність роботи серця як насоса. Складовими його насосної неспроможності при значних порушеннях є:

- порушення координації скорочення сегментів ЛШ;
- зниження трансмітрального кровотоку внаслідок скорочення часу діастолічного наповнення;
- збільшення періоду мітральної регургітації;
- додаткове підвищення тиску наповнення ЛШ і в результаті зменшення його ударного об'єму.

Між ступенем розширення комплексу *QRS* і смертністю пацієнтів із ХСН існує пряма залежність. Самостійним фактором погіршення гемодинаміки і прогнозу виживаності при ХСН є поєднання подовження інтервалу *QRS* з уповільненням AV-провідності. Оптимальне прискорення останнього дозволяє збільшити час діастолічного наповнення шлуночків і їх систолічну здатність.

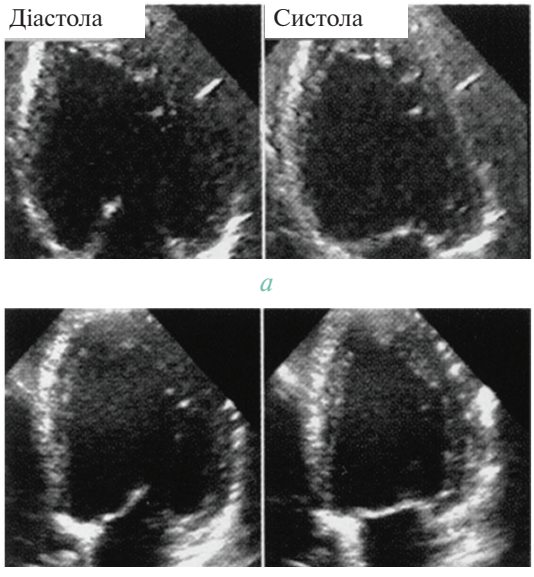
З метою покращання насосної функції серця у пацієнтів із систолічною дисфункцією ЛШ і гемодинамічно значимими порушеннями шлуночкової провідності в 1990-х роках розроблений метод РЕКС шлуночків. У сучасному вигляді він полягає в постійній електрокардіостимуляції трьох камер серця: один електрод імплантується в праве передсердя, другий — у ПШ, а третій (через каротидний синус) — у ЛШ. Під час процедури із установленням електродів індивідуально підбирається такий час AV-затримки (пауза між нав'язаним скороченням передсердь і шлуночків), що забезпечує максимальний систолічний викид крові за даними допплєр-ехоКГ (рис. 2.14).



а *б*

Рис. 2.14. *ЕКГ пацієнта з ХСН: а) до і б) на фоні РЕКС*

За результатами клінічних досліджень застосування постійної РЕКС супроводжується підвищенням ФВ ЛШ, серцевого викиду, зменшенням КДО і КСО ЛШ (рис. 2.15) і об'єму мітральної регургітації, підвищенням толерантності до фізичного навантаження та поліпшенням якості життя пацієнтів.



а

б

Рис. 2.15. *ЕКГ у чотирикамерній позиції пацієнта з ХСН: а) до і б) на фоні РЕКС*

У серії багатоцентрових клінічних досліджень РЕКС при ХСН, проведених наприкінці 1990-х — початку 2000-х років. (CONTAK-C, MUSTIC, MIRACLE), показана здатність РЕКС поліпшувати довгостроковий клінічний прогноз відповідного контингенту хворих із ХСН. За даними метааналізу зазначених досліджень, який охопив у цілому 1634 пацієнти, застосування РЕКС протягом 3–6 міс приводило до зниження ризику смерті від прогресуючої СН на 51% і кількості госпіталізацій з приводу декомпенсації ХСН на 29%. За результатами наймасштабнішого (813 хворих) багатоцентрового дослідження РЕКС при ХСН CARE-HF (2005) застосування цього методу у пацієнтів із ХСН III–IV ФК з порушенням внутрішньошлуночкової провідності і ФВ ЛШ ⩽35%, що знаходилися на оптимізованій фармакотерапії, знижувало кількість летальних кінців протягом періоду спостереження (майже 2,5 року) на 36% порівняно з аналогічною групою пацієнтів, що отримували тільки оптимізоване медикаментозне лікування (рис. 2.16). При збільшенні періоду спостереження ще на 8 міс зниження ризику смерті внаслідок насосної недостатності серця порівняно з групою тільки фармакологічного лікування склало 45%, зниження частоти раптової серцевої смерті — на 46%.

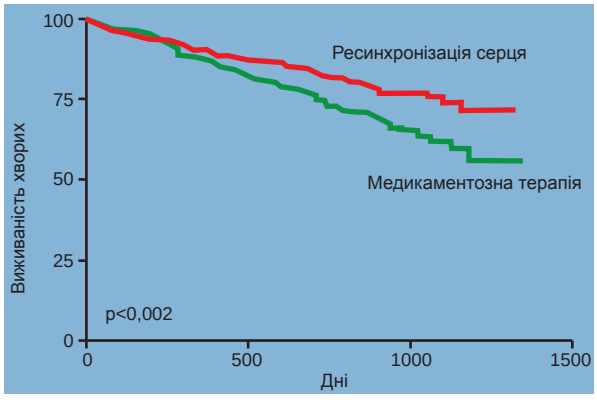


Рис. 2.16. *Вплив постійної РЕКС на довгостроковий прогноз виживаності хворих із ХСН у дослідженні CARE-HF (N. Engl. J. Med., 2005, 352: 1539–1549)*

Ґрунтуючись на наведених вище даних доказової медицини, сучасні рекомендації з лікування ХСН визначають показання до постійної бівентрикулярної РЕКС (так званий режим CRT-P) як наявність клінічного статусу на рівні III–IV ФК за NYHA, незважаючи на оптимальну медикаментозну терапію, у пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ і шлуночковою асинхронією (*QRS* ⩾120 мс).

ПОСТІЙНА РЕКС З ПАРАЛЕЛЬНОЮ ФУНКЦІЄЮ ДЕФІБРИЛЯТОРА (РЕЖИМ CRT-D)

Комбіноване застосування двох зазначених методів дає можливість одночасно впливати на дві основні причини смерті хворих із ХСН — від насосної недостатності серця і від раптових шлуночкових аритмій (насамперед — вторинної фібриляції шлуночків).

У великому (1520 осіб) багатоцентровому дослідженні COMPANION (2004) продемонстровано, що у хворих із ХСН, зумовленою ІХС або ДКМП III–IV ФК із ФВ ЛШ <35% та тривалістю *QRS* ⩾120 мс, що отримують оптимальну медикаментозну терапію, тривале (у середньому протягом 15 міс) комбіноване застосування РЕКС та ІКД супроводжувалося зниженням ризику смерті порівняно з тільки медикаментозною терапією (діуретики, інгібітори АПФ, блокатори β-адренорецепторів, спіронолактон) у більшій мірі (на 36%), ніж застосування РЕКС у поєднанні з медикаментозним лікуванням (на 24%). Доцільність застосування цього комбінованого методу в зазначеній категорії хворих із метою поліпшення прогнозу виживаності і зниження ризику госпіталізації знайшло відображення в міжнародних рекомендаціях із лікування ХСН (2005; 2008).

ІМПЛАНТОВАНІ ПРИСТРОЇ ДОПОМОГИ ЛШ

Імплантовані пристрої допомоги ЛШ (ІПДЛШ) — це постійно працюючі пристрої допоміжного кровообігу, локалізовані всередині тіла пацієнта.

Нинішнє покоління ІПДЛШ представлено компактними пристроями, які функціонують за наступним загальним принципом. У черевну порожнину піддіафрагмально імплантується стаціонарний нагнітаючий пристрій (насос або турбіна з безперервним нагнітанням крові), що має зовнішнє (батарейне) джерело живлення. Циркуляторний контур містить: 1) магістраль (трубку), що одним кінцем вшита у верхівку ЛШ, а іншим з'єднана з нагнітаючим пристроєм; 2) сам насос (або турбіна); 3) магістраль, один кінець якої з'єднаний з нагнітаючим пристроєм, а інший вшитий у висхідну аорту (рис. 2.17). У такий спосіб більша частина крові, що потрапляє в ЛШ, перекачується в аорту автоматично, що, з одного боку, забезпечує гемодинамічне розвантаження систолічно неспроможного серця (і відповідно кардіопротекторний ефект), а з іншого — дозволяє підтримувати на належному рівні ХОК.

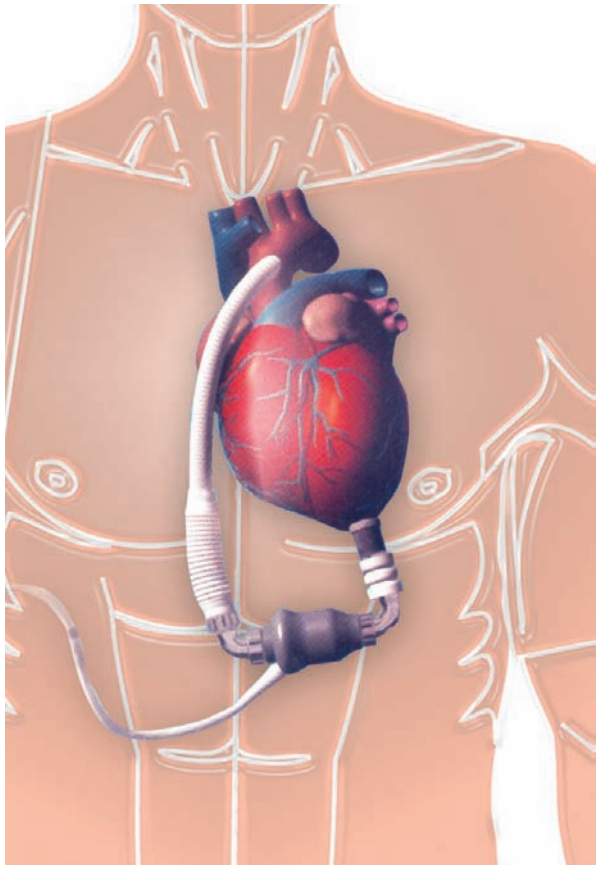


Рис. 2.17. *Імплантований допоміжний лівошлуночковий пристрій Heart Mate (схематичне зображення)*

У багатоцентрове дослідження REMATCH (2002) включили 129 хворих з термінальною стадією ХСН (ФВ ЛШ <25%; IV ФК протягом останніх 3 міс; VO_2max <12 мг/кг·хв; >70% пацієнтів перебували на інфузійній інотропній терапії), які були рандомізовані на 2 порівнювані за чисельністю та основними клінічними показниками групи — із застосуванням ІПДЛШ і без них. Усі зазначені пацієнти з різних причин не розглядалися як кандидати на кардіотрансплантацію. Тривале застосування ІПДЛШ дозволило досягти збільшення тривалості і поліпшення якості життя пацієнтів (табл. 2.30). Серед хворих, що очікують трансплантацію серця, застосування ІПДЛШ дозволило дожити до втручання 75% пацієнтів.

Встановлено, що використання ІПДЛШ зменшує вираженість нейрогуморальної активації, зумовлює зниження ФНП-α у біоптатах тканини міокарда.

Можуть застосовуватися у окремих хворих з тяжкою рефрактерною до лікування ХСН у її кінцевій стадії за наступними показаннями: а) як «міст» для трансплантації серця; б) як засіб тимчасового підтримання гемодинаміки при тяжкому гострому міокардиті; в) в окремих пацієнтів як засіб подовження та поліпшення якості життя в кінцевій клінічній стадії ХСН.

Абсолютними протипоказаннями до застосування ІПДЛШ є септичний шок, порушення з боку системи гемостазу, мультиорганна недостатність, стійка легенево-артеріальна гіпертензія, наявність протезованих клапанів серця, розрив міжшлуночкової перегородки.

Відносними протипоказаннями (іншими словами, факторами ризику незадовільного ефекту ІПДЛШ) є аортальна регургітація >II ступеня, значна насосна недостатність ПШ (низький ударний індекс, виражена трикуспідальна недостатність), ТЕЛА давністю <2 тиж, попередня тривала інтубація, старечий вік, онкологічні захворювання з очікуваною виживаністю <5 років, печінкова недостатність з тенденцією до прогресування, злоякісні шлуночкові аритмії (останнім часом використовується тактика комбінованого застосування ІПДЛШ та ІКД).

Застосування ІПДЛШ асоціюють з ризиком виникнення ускладнень інфекційного характеру (30–60% на рік), тромбоемболій (7–20%), кровотечі (9–21%), рідше — неадекватним функціонуванням пристрою (4–12%). Використання ІПДЛШ із внутрішнім елементом живлення дозволило знизити частоту виникнення інфекційних ускладнень до 11% на рік.

Широке впровадження сучасних високотехнологічних хірургічних методів лікування тяжкої ХСН (РЕКС, ІКД, ІПДЛШ) обмежується їх високою вартістю, що особливо стосується ІПДЛШ.

ПОКАЗАННЯ ДО ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПРИ ХСН

Категорії хворих з симптомною ХСН та/або дисфункцією ЛШ, яким показана консультація кардіохірурга

1. Пацієнти з наявністю типових проявів ІХС (стенокардія, перенесений ІМ) та/або відповідних даних коронароангіографії.

Оскільки ефективність реваскулярізації ЛШ значною мірою визначається ступенем збереженості життєздатного міокарда в зоні відновлення кровотоку, важливим є визначення його наявності за допомогою відповідних діагностичних методів, таких як ехокардіографія з добутаміном або МРД з добутаміном.

2. Пацієнти з тяжким аортальним стенозом (площина отвору <1,0 см², градієнт тиску на клапані >50 мм), що супроводжується симптомами СН та/або зниженням ФВ ЛШ <50%.

Таблиця 2.30

Основні результати дослідження REMATCH (Rose E.A. et al., 2001)

Показник	Група хворих		p
	ІПДЛШ + медикаментозна терапія (n=68)	Тільки медикаментозна терапія (n=61)	
Частка виживаності хворих, %: - протягом 1 року - протягом 2 років	 52 26	 25 8	 0,002 0,09
Середній ФК через 1 рік	II	IV	
Оцінка якості життя, балів: а) інтегральна оцінка фізичної здатності за 36 показниками; б) інтегральна оцінка емоційного стану	 46 64	 21 17	 0,01 0,03

3. Пацієнтам з тяжкою аортальною недостатністю (об'єм регургітації ⩾60 мл, фракція регургітації ⩾50%), що супроводжується симптомами СН та/або зниженням ФВ ЛШ <50%.

4. Пацієнти з тяжкою (об'єм регургітації ⩾60 мл, фракція регургітації ⩾50%) мітральною недостатністю органічного характеру з ФВ ЛШ >30%.

5. Пацієнти з тяжкою (об'єм регургітації ⩾60 мл, фракція регургітації ⩾50%) функціональною (відносною) мітральною недостатністю, що супроводжується симптомами СН, попри оптимальне медикаментозне лікування.

6. Пацієнти з мітральним стенозом, що супроводжується симптоматикою СН, при площі отвору <1,5 см^2.

7. Пацієнти зі значною за розмірами мішкоподібною аневризмою ЛШ за наявності симптомів СН.

Кардіоміопластика та парціальна лівобічна вентрикулектомія (операція Батісти) не рекомендуються ані для лікування ХСН будь-якої етіології, ані як альтернатива трансплантації серця.

ТРАНСПЛАНТАЦІЯ СЕРЦЯ

Перспектива трансплантації серця може розглядатися у хворих з тяжкою СН (необоротний IV ФК за NYHA), рефрактерною до будь-яких інших методів лікування. Провідними критеріями, що дозволяють розглядати пацієнта як потенційного кандидата для трансплантації серця, є критичне зниження функціональної здатності (за даними спіроергометрії <10 мл/кг/хв) та неможливість обходитися без регулярної інфузійної підтримки неглікозидними інотропними засобами. Додатковими умовами є хороша інформованість, психоемоційна стабільність пацієнта та його прихильність до активного лікування.

Протипоказаннями до трансплантації серця є зловживання алкоголем або вживання наркотичних речовин; відсутність належного контакту (готовності до співпраці) з лікарями; серйозні психічні захворювання; злоякісні пухлини (якщо після лікування — ремісія не менше 5 років); системні захворювання з мультиорганним ураженням, активні інфекційні процеси, виражена ниркова недостатність (кліренс креатиніну <50 мл/хв), стійка тяжка легенева гіпертензія, нещодавно перенесена тромбоемболія (-ї), виражена печінкова недостатність, інші серйозні супутні захворювання з несприятливим прогнозом.

Як правило, здійснюється так звана ортотопічна методика кардіотрансплантації, що полягає в субтотальному, із збереженням задньої стінки передсердь, вилученні ураженого серця з подальшим формуванням передсердного, аортального і легеневоартеріального анастомозів із донорським серцем.

Операційний ризик є значно нижчим порівняно з ризиком виникнення найближчих (переважно протягом перших 2 міс) ускладнень (відторгнення донорського серця, сепсис). Стенозувальний атеросклероз коронарних судин як пізнє ускладнення кардіотрансплантації може розвинутися вже через 1 рік після її виконання. Особливістю ішемічної хвороби трансплантованого (денервованого) серця є відсутність больового синдрому, що зумовлює необхідність регулярного контролю ЕКГ.

Оптимальна модель ведення хворих із трансплантованим серцем передбачає:

- постійне імуносупресивне лікування;
- періодичні ендоміокардіальні біопсії з метою своєчасного виявлення гістологічних ознак відторгнення;
- антибіотикотерапію при найменших ознаках інфекції;
- корекцію гіперхолестеринемії та інших серцево-судинних факторів ризику.

У США і країнах Західної Європи виживаність пацієнтів протягом 5 років після кардіотрансплантації становить 70–80%, причому серед осіб працездатного віку до роботи повертаються до ⅔ прооперованих.

Оскільки глобальною проблемою є нестача донорських сердець, кардіотрансплантація навіть в економічно розвинених країнах залишається засобом радикальної допомоги абсолютній меншості хворих, яким вона показана.

Схематичний алгоритм лікувальної допомоги пацієнтам з ХСН та систолічною дисфункцією ЛШ наведений на схемі 2.8

ДЕКОМПЕНСОВАНА ХСН

Як відомо, ГСН може виникати вперше (*de novo*) або епізодично у пацієнтів без ХСН (табл. 2.31). Проте більшість (до 80%) випадків гострої декомпенсації серця є наслідком погіршення гемодинаміки саме у хворих із ХСН.

Серед хворих із гострою декомпенсацією ХСН більшість становлять пацієнти із систолічною дисфункцією і дилатацією ЛШ (за різними даними — від 72 до 87%). При цьому до 25% таких хворих мають відносно збережену (>45%) ФВ ЛШ.

Врахування можливих факторів виникнення декомпенсації кровообігу у хворих із ХСН (табл. 2.32) важливо принаймні з двох причин. По-перше, це слугує однією з передумов правильного ведення хворого вже на початковому етапі лікування. По-друге, виявлення таких факторів у кожному кон-

кретному випадку допомагає зробити необхідні індивідуальні акценти в рекомендаціях щодо подальшого амбулаторного ведення пацієнта перед майбутньою випискою зі стаціонару.

Таблиця 2.31

Імовірні причини виникнення ГСН у хворих без ХСН

Гострий ІМ
Гіпертензивний криз
Тахікардія
Токсемія, перш за все септична
Гостра аортальна або мітральна недостатність внаслідок деструкції клапана при бактеріальному ендокардиті
Розрив папілярних м'язів або міжшлуночкової перегородки
Відрив chordae tendinae
Гострий дифузний міокардит

Таблиця 2.32

Фактори, що сприяють декомпенсації клінічного стану хворих із ХСН

ІМ, дестабілізація ІХС
Неконтрольована АГ
Суправентрикулярна тахіаритмія, перш за все фібриляція передсердь
Стійка шлуночкова тахікардія
Вірусні інфекції, загострення ХОХЛ
Гостра пневмонія
ТЕЛА
Прогресуюча ниркова або печінкова недостатність
Некомпенсований цукровий діабет
Анемія
Дисфункція щитовидної залози
Період вагітності
Зловживання алкоголем
Невиконання рекомендацій відносно застосування лікарських засобів
Невиконання рекомендацій відносно питного режиму, режиму фізичної активності
Неадекватно призначена підтримувальна терапія
Ятрогенія (наприклад призначення лікарського засобу, застосування якого протипоказане при ХСН, масивна інфузійна терапія з приводу супутнього захворювання без урахування наявності у хворого ХСН і т.п.)

Актуальність проблеми лікування декомпенсованої ХСН визначається в першу чергу невтішними даними відповідної статистики. Смертність таких хворих протягом 1 міс з моменту госпіталізації становить 5–10%, зростаючи протягом наступних 6 і 12 міс до 20 і 30–40% відповідно; 44% з них протягом 6 міс госпіталізуються повторно, а 16% — не менш 2 разів.

Основними завданнями лікування хворих із декомпенсованою ХСН є:

1. Усунення відповідних клінічних симптомів, відновлення еуволемічного стану пацієнта.

2. Відновлення задовільних лабораторних показників (нормалізація активності печінкових ферментів, рівня білірубіну, креатиніну, зниження рівня МНУП).

3. Ініціація стратегії подальшого підтримувального лікування, спрямованого на профілактику повторних госпіталізацій і збільшення тривалості життя пацієнта.

Для покращання насосної функції серця і нормалізації системної гемодинаміки використовують інфузійне і болюсне введення діуретиків (табл. 2.33), вазодилататорів і позитивних інотропних засобів, а також за показаннями — пристроїв для механічної підтримки гемодинаміки та хірургічну корекцію причини СН. Показанням до короткочасного (не більше кількох діб, з подальшим переходом на пероральну форму) інфузійного застосування серцевих глікозидів (дигоксин) є декомпенсована ХСН при наявності тахісистолічної форми фібриляції передсердь.

Таблиця 2.33

Петльові діуретики для внутрішньовенного застосування в лікуванні декомпенсованої ХСН

Діуретик	Початкова доза, мг	Максимальна доза, мг	Інфузія
Фуросемід	20–40	200	40 мг болюсно, далі 10–40 мг/год
Торасемід	10–20	100	20 мг болюсно, далі 5–20 мг/год
Буметанід	0,5–1,0	4	1 мг болюсно, далі 0,5–2,0 мг/год

Алгоритм застосування вищевказаних засобів викладено в розділі настанови, присвяченому ГСН.

Після стабілізації гемодинаміки перехід на підтримувальну пероральну терапію в більшості випадків можливий протягом 24–48 год. У подальшому важливим є: 1) ініціювання прийому нейрогуморальних антагоністів, спрямованого на зниження ризику смерті та повторних госпіталізацій (початок титрування інгібіторів АПФ, а згодом блокаторів β-адренорецепторів); 2) інформування хворого щодо його поведінки та самоконтролю (дієта, питний режим, контроль маси тіла, значення і режим постійного застосування лікарських засобів).

Якщо хворий раніше не отримував нейрогуморальних антагоністів, можливість початку тит-

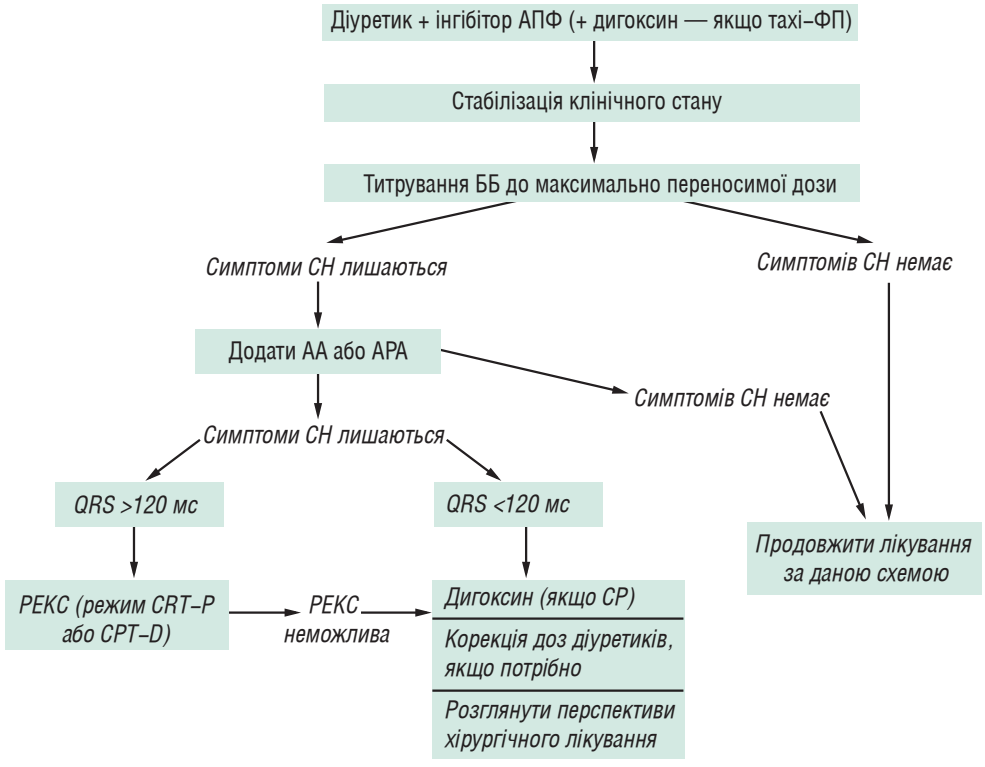


Схема 2.8. *Алгоритм тривалого лікування пацієнтів з ХСН із систолічною дисфункцією ЛШ (модифіковано за ESC HF Guidelines, 2008)*

Примітки: ББ — бета-блокатор; АА — антагоніст альдостерону; АРА — антагоніст рецепторів ангіотензину II; ФП-фібриляція передсердь; СР — синусовий ритм.

рування інгібіторів АПФ може бути розглянута після початкової стабілізації гемодинамічного стану, починаючи з 48 год від моменту початку активного лікування. Ініціація терапії блокаторами β-адренорецепторів здійснюється на подальшому етапі стаціонарного лікування, виходячи з вимоги досягнення еуволемічного стану.

ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ БЕЗСИМПТОМНОЮ СИСТОЛІЧНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ ЛШ

У цю клінічну групу входять хворі, у яких за даними інструментального дослідження виявлено зменшення величини ФВ ЛШ, але які не звертаються до лікаря з приводу типових для СН скарг, не мають явних об'єктивних ознак застійної СН і не отримують лікування з приводу ХСН.

Хоча в різних епідеміологічних дослідженнях використовували різні критерії систолічної дисфункції ЛШ, розповсюдженим її ехоКГ-критерієм є величина ФВ ЛШ <40%. Поширеність встановленої за цим критерієм безсимптомної дисфункції (БСД) ЛШ у популяції дорослих варіює, за даними різних досліджень, від 0,9 до 3,4%, що є порівнянним з поширеністю клінічно вираженої ХСН. Поширеність БСД ЛШ значно вище серед чоловіків (в 2–4 рази порівняно з жінками), серед осіб похилого віку і у пацієнтів з раніше встановленим діагнозом ІХС (4–8,5%).

При проспективному спостереженні щорічно реєструють появу клінічно вираженої СН у 5–20% пацієнтів із БСД ЛШ; щорічно вмирають 5,1–10,5% осіб із БСД ЛШ. Зазначений рівень смертності займає проміжне місце між рівнями смертності, що реєструються у пацієнтів, які перенесли ІМ зі збереженою ФВ ЛШ, і у хворих з клінічно маніфестованою систолічною дисфункцією ЛШ.

Скринінгові дослідження рівнів циркулюючого МНУП або його N-кінцевого фрагмента в певних когортах пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями з підвищеним ризиком розвитку БСД ЛШ (після ІМ, з неконтрольованою АГ, супутнім цукровим діабетом і деякі ін.) є доцільними з погляду відбору пацієнтів для подальшого ехоКГ-дослідження.

Враховуючи високу ймовірність трансформації БСД ЛШ у клінічно виражену СН із її значно гіршим прогнозом, пріоритетним завданням є призначення пацієнтам із БСД ЛШ лікування, спря-

мованого на зменшення прогресування СН і запобігання появі клінічних симптомів ХСН.

Спеціально сплановані клінічні дослідження з цього питання із залученням достатньої кількості пацієнтів на сьогодні проведені тільки для однієї групи препаратів, а саме інгібіторів АПФ. У відомому багатоцентровому дослідженні SAVE (1992), у яке були включені пацієнти з БСД ЛШ після ІМ, тривалий прийом каптоприлу асоціювався зі зменшенням кількості госпіталізацій з приводу клінічно вираженої СН на 22%. Найбільш вагомі результати щодо впливу інгібіторів АПФ на клінічний прогноз пацієнтів із БСД ЛШ отримані в дослідженнях SOLVD Prevention (1992) і ретроспективному субдослідженні X-SOLVD (2003). У так зване профілактичне дослідження SOLVD (SOLVD Prevention) включили 4228 пацієнтів із БСД ЛШ, половина з яких отримувала еналаприл у дозі 10 мг 2 рази на добу (з попереднім клінічним титруванням, починаючи з початкової дози 2,5 мг 2 рази на добу), а інша половина — плацебо. Подальше тривале (близько 4 років) спостереження пацієнтів продемонструвало виражене (на 37%) і достовірне зниження ризику розвитку СН у пацієнтів, які приймали еналаприл, порівняно з групою плацебо (рис. 2.18).

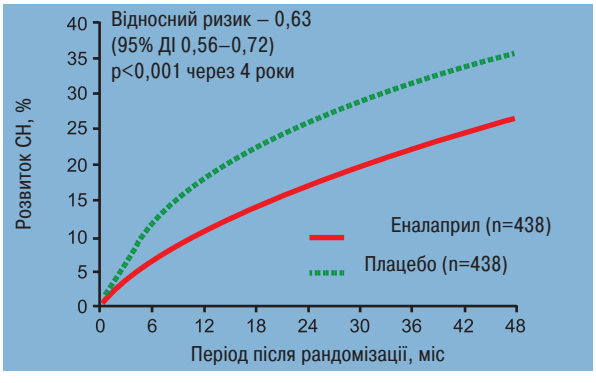


Рис. 2.18. *Розвиток СН у профілактичному дослідженні SOLVD (New Engl. J. Med., 1992, 327, 685–691)*

Крім того, прийом еналаприлу порівняно з плацебо супроводжувався вірогідно нижчою частотою розвитку нестабільної стенокардії та ІМ (відповідно на 14 і 24%).

У ретроспективному субдослідженні X-SOLVD простежено вплив застосування еналаприлу протягом 4 років на подальшу «клінічну долю» пацієнтів із урахуванням того, що після закінчення дослідження SOLVD хворі групи плацебо були переведені на подальше постійне лікування цим препаратом. Спостереження пацієнтів протягом наступних 8 років (вдалося простежити долю майже всіх досліджуваних) показало, що виживаність хворих, які почали приймати еналаприл ще до появи клінічних ознак СН, згодом почала підвищуватися порівняно з хворими, що приймали плацебо, з відповідним достовірним розходженням через 12 років спостереження (рис. 2.19).

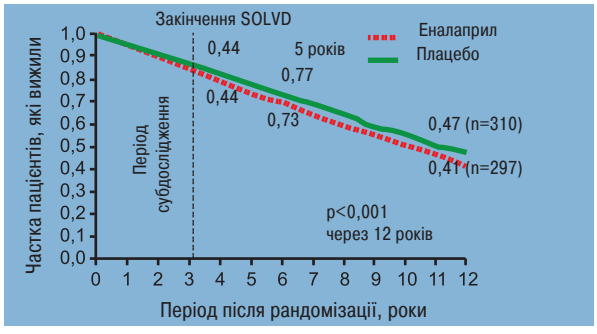


Рис. 2.19. *Виживаність хворих протягом 12 років у профілактичному дослідженні SOLVD (X-SOLVD) (Lancet, 2003, 361: 1843–1846)*

Вказана різниця досягнута за рахунок показника смертності від серцево-судинних причин, оскільки смертність серед зазначених хворих від некардіальної патології вірогідно не відрізнялася. За розрахунковим даними (X-SOLVD) раннє призначення еналаприлу в дослідженні SOLVD Prevention привело до зростання середньої тривалості життя на 9,2 міс.

Таким чином, призначення та постійне застосування інгібіторів АПФ (з формальних позицій доказової медицини — саме еналаприлу) є стандартом лікування пацієнтів із доклінічною систолічною дисфункцією ЛШ.

Незважаючи на відсутність спеціально спланованих відповідних досліджень, є підстави припускати, що застосування блокаторів β-адренорецепторів додатково до базисної терапії інгібіторами АПФ у пацієнтів із БСД ЛШ буде сприяти подальшому поліпшенню клінічного прогнозу таких хворих, подібно тому, як це має місце при комбінуванні зазначених засобів у хворих із клінічно маніфестованою ХСН. Вагомим аргументом на користь такої точки зору є результати багатоцентрового дослідження CAPRICORN (2001). Вони показали, що додання хворим із компенсованою гемодинамікою, але зниженою ФВ ЛШ (<40%) у гострий період ІМ до стандартної базисної терапії (яка вже включає інгібітор АПФ) блокатора β-адренорецепторів карведилолу і подальший тривалий (у середньому 1,3 року) прийом останнього асоціювався з достовірним зниженням загальної смертності на 23%, нефатального ІМ — на 41% порівняно з групою хворих, які замість карведилолу отримували плацебо. У діючих Європейських рекомендаціях з лікування ХСН

передбачено комбінування інгібіторів АПФ і блокаторів β-адренорецепторів як стандартний підхід у пацієнтів із БСД ЛШ, які перенесли ІМ.

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ХСН І ЗБЕРЕЖЕНОЮ СИСТОЛІЧНОЮ ФУНКЦІЄЮ ЛШ

З урахуванням можливості і характеру лікування зазначений клінічний контингент можна розділити на дві основні групи. До першої з них належать пацієнти, у яких існує принципова можливість усунення симптомів СН шляхом хірургічної корекції її причини (клапанні вади серця, констриктивний перикардит, передсердна міксома, брадисистолії, які потребують імплантації електрокардіостимулятора). Друга, численніша група представлена пацієнтами з клінічно маніфестованою ХСН різного етіологічного походження з нормальною (⩾50%) або субнормальною (45–50%) ФВ ЛШ, у яких неможливе проведення хірургічної корекції, і основною лікувальною стратегією є медикаментозна терапія (табл. 2.34). Як відзначалося вище, у більшості таких хворих провідну роль у походженні симптомів СН відіграє діастолічна дисфункція ЛШ (гіпертензивне серце, ішемія, ГКМП, тахісистолії). Окремо виділяють ізольовану правошлуночкову недостатність, зумовлену легеневою гіпертензією різного походження.

Таблиця 2.34

Медикаментозні засоби і потенційні механізми їх терапевтичної дії у хворих із діастолічною ХСН

Клас препаратів	Механізми терапевтичного впливу
Інгібітори АПФ* Антагоністи рецепторів ангіотензину II**	Регрес гіпертрофії і фіброзу ЛШ Антигіпертензивна дія Покращання активної релаксації ЛШ
Блокатори β-адренорецепторів***	Збільшення періоду діастолічного наповнення Антиішемічна дія Антигіпертензивна дія
Недигідропіридинові антагоністи кальцію (верапаміл, дилтіазем)	Покращання активної релаксації ЛШ Антиішемічна дія Антигіпертензивна дія
Діуретики	Ліквідація явищ застою

*Не показані при ГКМП, рестриктивній КМП;
**у багатоцентровому дослідженні CHARM (2003) кандесартан вірогідно знижував порівняно з плацебо частоту госпіталізацій з приводу СН;
***не мають потреби в застосуванні такої жорсткої (повільної) схеми титрування, як при систолічній дисфункції ЛШ.

Оскільки дані доказової медицини (тобто спеціально спланованих завершених плацебо-контрольованих багатоцентрових досліджень) щодо позитивного впливу сучасних медикаментозних засобів на клінічний прогноз діастолічної/переважно діастолічної ХСН вкрай обмежені, сучасні рекомендації з лікування таких хворих базуються на патофізіологічних передумовах і результатах обмежених досліджень клінічної фармакодинаміки відповідних медикаментозних засобів.

1. Контроль АТ на цільовому рівні. Його важливість мотивується такими положеннями:

а) більшість випадків діастолічної ХСН пов'язані з наявністю АГ;

б) саме по собі підвищення АТ є чинником зниження активної релаксації ЛШ;

в) ГЛШ, зумовлена його перевантаженням опором, асоціюється з порушенням його пасивно-еластичних властивостей і відповідно діастолічної піддатливості;

г) у пацієнтів із АГ нормалізація АТ є однією з передумов до регресії ГЛШ;

д) адекватна антигіпертензивна терапія приводить до значного (за даними метааналізу 2006 р. — на 52%) зниження частоти виникнення клінічно вираженої ХСН.

2. Підтримка нормальної ЧСС з метою поліпшення діастолічного наповнення шлуночків (адекватний контроль ЧСС при постійній формі фібриляції передсердь або усунення синусової тахікардії).

3. Відновлення синусового ритму у хворих із фібриляцією передсердь з метою підвищення серцевого викиду за рахунок відновлення передсердної складової діастолічного наповнення ЛШ.

4. Усунення (запобігання) ішемії міокарда за допомогою медикаментозної терапії або шляхом хірургічної реваскуляризації ЛШ.

5. Контроль волемічного стану пацієнтів за допомогою діуретиків. У хворих із діастолічною ХСН це вимагає певної обережності, оскільки в умовах форсованого діурезу подальше зменшення діастолічного наповнення шлуночків зумовлює зниження серцевого викиду і відповідно системного АТ (насамперед у хворих із рестриктивними ураженнями міокарда і ГКМП).

При наявності об'єктивізованих інструментальними методами порушень релаксації ЛШ не показане застосування серцевих глікозидів у зв'язку з можливістю збільшення зазначених порушень внаслідок здатності цього класу засобів підвищувати концентрацію вільного внутрішньоклітинного Ca^{2+}.

6. Застосування нейрогуморальних антагоністів (інгібіторів АПФ, блокаторів β-адренорецеп-

торів, антагоністів рецепторів ангіотензину II), у тому числі в комбінації.

*7. **Застосування верапамілу або дилтіазему*** з метою нормалізації ЧСС у випадках непереносимості блокаторів β-адренорецепторів.

Терапія хворих з декомпенсованим легеневим серцем являє окрему міждисциплінарну проблему, висвітлення якої виходить за межі цього видання. Сучасні підходи до лікування таких пацієнтів передбачають застосування діуретиків, оксигенотерапії, вазодилататорів (диференційовано), інгаляційного оксиду азоту, вазодилататорних простагландинів, антагоністів рецепторів ендотеліну-1.

ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ ХСН У ХВОРИХ СТАРЕЧОГО ВІКУ

За результатами останніх досліджень — європейського IMPROVEMENT-HF (дані з 15 країн) і російського епідеміологічного ЭПОХА-О-ХСН, середній вік хворих з клінічно маніфестованою ХСН становить 70 і 69 років відповідно. Таким чином, приблизно половина пацієнтів із ХСН — старше 70 років. Зазначений клінічний контингент є більш проблемним для клініцистів, про що свідчить гірша виживаність таких пацієнтів і більш високі показники частоти і тривалості їх госпіталізацій порівняно з хворими молодшого віку. На осіб віком старше 70 років доводиться приблизно ⅔ усіх ліжко-днів з приводу ХСН. Ця ситуація певною мірою пов'язана з недооцінкою багатьма лікарями особливостей патогенетичних механізмів, діагностики і лікування ХСН у старечому віці.

Особливості ХСН у віці старше 70 років визначаються трьома кардинальними факторами, до яких відносяться: 1) притаманні старінню специфічні фізіологічні зміни серцево-судинної системи; 2) характерні для похилого віку фізіологічні зміни інших органів і систем; 3) властиві старечому віку супутні захворювання та порушення.

За даними C.T. Lien і співавторів (2002) частота супутньої патології в когорті осіб у віці 65–98 років розподілилася у такий спосіб: захворювання опорно-рухового апарату з больовим синдромом — 41%, психоемоційні порушення (безсоння, депресія, збудження) — 39%, когнітивні порушення* — 35–38% (за різними шкалами оцінки), бронхолегеневі захворювання — 30%, нетримання сечі — 29%, цереброваскулярна патологія — 26%, гіпотиреоз — 22%, залізодефіцитна анемія — 14%, цукровий діабет — 10%. Висока питома вага супутньої патології в значній мірі визначає особливості лікування і діагностики пацієнтів із ХСН старечого віку.

Діагностична чутливість таких суб'єктивних ознак СН, як пароксизмальна нічна задишка і ортопное (14 і 38% відповідно), у хворих старечого віку нижче, ніж у загальній популяції пацієнтів із ХСН. Причинами цього є наявність у багатьох таких осіб когнітивних порушень, а також маскування зазначених симптомів снодійними засобами, які люди старечого віку нерідко приймають у зв'язку з безсонням. У таких пацієнтів із ХСН також відзначають більш низьку (38%) специфічність такої діагностичної ознаки, як задишка, оскільки остання може виникати і при бронхолегеневій патології й анемії, які частіше (див. вище) виявляють у пацієнтів зазначеної вікової категорії.

З когнітивними порушеннями пов'язують і той факт, що в 14% випадків наявність у осіб старечого віку об'єктивних клінічних ознак застійної СН не супроводжується суб'єктивними скаргами. Лише ¼ таких пацієнтів госпіталізують з приводу скарг, типових для ХСН, але разом з тим біля половини з них госпіталізуються з інших причин (неврологічні порушення, падіння з травмуванням, хвороби опорно-рухового апарату, пневмонія і т.п.). Враховуючи наведені дані, слід підкреслити необхідність консультування лікарем-інтерністом практично всіх осіб старечого віку, яких госпіталізують до стаціонару будь-якого профілю. З іншого боку, з цих же причин у хворих старечого віку підвищується роль ехоКГ-дослідження як ключової ланки об'єктивізації діагнозу ХСН.

Вікові зміни серцево-судинної системи багато в чому визначають особливості ХСН у старечому віці.

По мірі старіння через механізм апоптозу поступово зменшується кількість кардіоміоцитів — приблизно на 35% між 30 і 70 роками. Разом з тим компенсаторно збільшується маса кожного кардіоміоцита, в результаті чого загальний об'єм цих клітин не змінюється. Суттєво не змінюється і загальна маса сполучної тканини в міокарді, але відбувається певна її якісна трансформація, що полягає в підвищенні вмісту колагену. В результаті індекс маси міокарда у людей старечого віку без АГ залишається без істотних змін. У людей у віці старше 75–80 років у міокарді починають виявлятися амілоїдні включення. ЛШ у людей старечого віку в нормі здобуває риси концентричного ремоделювання (зменшення об'єму порожнини і збільшення товщини стінки без істотного росту маси), що зв'язують з пропорційним віку підвищенням постнавантаження на серце внаслідок вікових змін (зниження еластичності) периферичних артерій. На молекулярному рівні спостерігається в першу

*Когнітивна функція – психічна здатність особи до засвоєння та обробки інформації.

чергу зниження активності одного із ключових іонних насосів — Ca^{2+}-АТФази саркоплазматичного ретикулума, що, як відомо, контролює повернення іонів Ca^{2+} у саркоплазматичний ретикулум під час релаксації серцевого м'яза. Зниження синтезу в міокарді протеїну Ca^{2+}-АТФази саркоплазматичного ретикулума, очевидно, є адаптаційним механізмом, спрямованим на енергозбереження. Проте негативними наслідками зниження активності зазначеного насоса є перевантаження іонами Ca^{2+} цитозолю кардіоміоцита та сповільнення активного розслаблення шлуночків.

Основні показники систолічної і насосної функції серця — ФВ ЛШ, УОК і ХОК у процесі нормального старіння в стані спокою істотно не змінюються. У той же час внаслідок згадуваних вище вікових змін міокарда на структурному та молекулярному рівнях пропорційно віку відбувається погіршення як активного, так і пасивного розслаблення ЛШ. Особливо страждає активна релаксація останнього, про що свідчить зниження приблизно на 50% швидкості раннього наповнення ЛШ в 70-річному віці порівняно із 30-річним, що супроводжується відповідною реверсією (<1) співвідношення E/A.

Старіння також супроводжується пропорційним віку зниженням толерантності до фізичного навантаження, що зумовлене: 1) обмеженням хроно- й інотропного резервів серця внаслідок зниження чутливості міокардіальних β-адренорецепторів; 2) енергодефіцитом міокарда, зумовленим підвищенням кінцево-систолічного міокардіального стресу (внаслідок підвищеного артеріального опору) і, можливо, відносною коронарною недостатністю внаслідок зменшення в міокарді кількості капілярів (пропорційно віку); 3) неможливістю повноцінної реалізації механізму Франка — Старлінга внаслідок: а) зазначеного вище енергодефіциту кардіоміоцитів і б) обмеження діастолічної здатності ЛШ до наповнення.

Зазначені вище вікові зміни зумовлюють, з одного боку, більш високу разповсюдженість ХСН серед людей похилого та старечого віку, з іншого боку — суттєве підвищення ролі діастолічної дисфункції в генезі СН у таких хворих. Так, збережена систолічна функція ЛШ відзначена у 14,5% всіх випадків клінічно явної ХСН серед осіб віком молодше 65 років, у 32,6% випадків — серед осіб 66–75 років і у 49,6% випадків — серед пацієнтів старше 75 років. За даними інших авторів діастолічна ХСН відзначається приблизно у 50% пацієнтів старечого віку, причому віком старше 80 років збережену систолічну функцію ЛШ відзначають в 70% всіх випадків ХСН.

Характерною рисою ХСН у старечому віці є збільшення кількості хворих із постійною формою фібриляції передсердь, що визначається істотним значенням дістолічних порушень у цій когорті пацієнтів (схема 2.9).

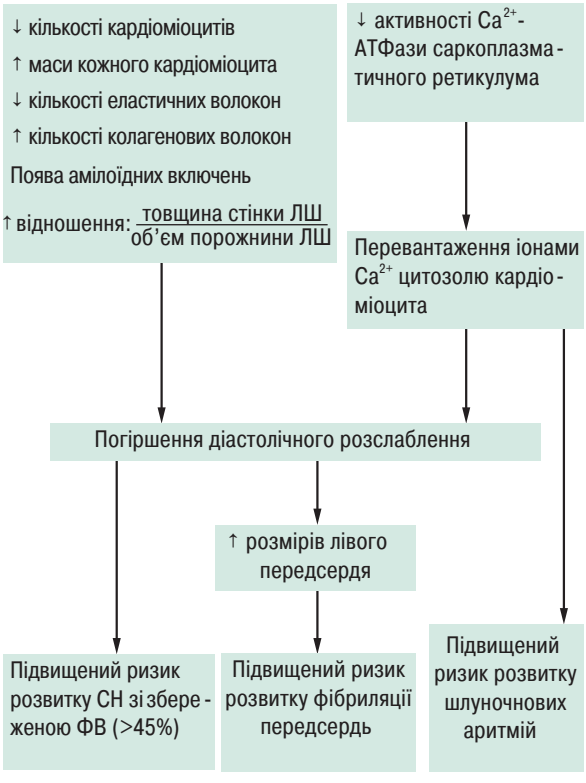


Схема 2.9. *Типові зміни міокарда в похилому і старечому віці. ↑ збільшення; ↓ зменшення*

Однією з ключових ланок патогенезу ХСН є ендотеліальна дисфункція. Як було зазначено вище, причинами пригнічення при ХСН синтезу ендотеліоцитами оксиду азоту (NO) є сповільнення системного кровотоку, оксидантний стрес, дія підвищених концентрацій ангіотензину II і протизапальних цитокінів. Негативними для перебігу ХСН наслідками дисфункції ендотелія є обмеження контррегуляторної вазодилататорної відповіді, активація системного імунного запалення, підвищення ризику внутрішньосудинного тромбозу. Останнім часом показано, що при ХСН більша ступінь ендотеліальної дисфункції асоціюється з меншою тривалістю життя хворих. Значення ендотеліальної дисфункції у пацієнтів із ХСН старечого віку є особливо актуальною з урахуванням, з одного боку, пропорційно віку погіршення NO-продукуючої функції ендотелію і фізіологічної ролі оксиду азоту в забезпеченні активного розслаблення ЛШ — з іншої.

Як відомо, діючий стандарт фармакологічного лікування ХСН передбачає застосування насамперед діуретиків, інгібіторів АПФ, блокаторів β-адренорецепторів, а також (за показаннями) антагоністів рецепторів ангіотензину II, дигоксину і антагоністів альдостерону.

Діуретики. Із застосуванням сечогінних засобів у осіб старечого віку можуть бути пов'язані наступні клінічні проблеми.

1. Менша дієвість тіазидних діуретиків. Останні є неефективними при швидкості клубочкової фільтрації <30 мл/хв. Тому, з урахуванням пропорційного віку фізіологічного зниження швидкості клубочкової фільтрації, доцільність застосування тіазидних діуретиків при ХСН у осіб похилого та старечого віку в якості монотерапії є сумнівною.

2. Істотніший, ніж у хворих молодшого віку, ризик розвитку гіпотензії та азотемії на фоні активного діурезу, викликаного застосуванням петльових діуретиків. У зв'язку з цим рекомендується не починати лікування пацієнтів зазначеної вікової групи з високих доз діуретиків і ретельно контролювати рівень АТ і креатиніну плазми крові.

3. Нетримання сечі у ⅓ хворих старечого віку. Це передбачає можливість катетеризації сечового міхура на період найбільш активної діуретичної терапії у таких пацієнтів.

4. Можливість наявності у чоловіків старечого віку вираженої гіпертрофії передміхурової залози, у тому числі раніше не діагностованої, у зв'язку з чим таким пацієнтам показана консультація уролога і при необхідності — проведення тимчасової катетеризації сечового міхура на період активного діурезу.

Інгібітори АПФ. Дані метааналіза 5 найбільших багатоцентрових досліджень ефективності інгібіторів АПФ при ХСН і постінфарктній систолічній дисфункції ЛШ свідчать, що їх редукуючий вплив на ризик смерті, реінфаркта та повторних госпіталізацій не залежить від віку пацієнтів. У той же час з віком зростає вірогідність виникнення таких поєднаних з прийомом інгібіторів АПФ ускладнень, як ортостатична гіпотензія, азотемія та гіперкаліємія. Субаналіз багатоцентрового дослідження ATLAS (1999) показав, що на фоні застосування лізиноприлу хворими віком старше 70 років гіпотензія розвивається приблизно в 1,5 раза частіше, а азотемія і гіперкаліємія в 2 рази частіше, ніж у пацієнтів, які отримували терапію аналогічними дозами лізиноприлу віком молодше 70 років.

Наведені дані свідчать про необхідність особливо ретельного контролю АТ і відповідних лабораторних показників у хворих старечого віку під час титрування дози інгібіторів АПФ.

Цільових доз інгібіторів АПФ у хворих із ХСН похилого віку вдається досягти рідше, ніж у пацієнтів молодшого віку. Проте невідомо, чи можна офіційно рекомендовані цільові дози інгібіторів АПФ розглядати як оптимальні для пацієнтів цієї вікової категорії — адже зазначені рекомендації базуються на даних тих багатоцентрових досліджень (SOLVD Treatment, VeFT II, ATLAS), середній вік учасників яких був істотно нижче, коливаючись між 61 і 64 роками.

Дигоксин. За даними мультицентрового дослідження DIG (наводилися раніше) здатність дигоксину знижувати частоту госпіталізацій з приводу декомпенсації кровообігу не залежала від віку пацієнтів, проте у міру збільшення віку підвищувався ризик дигіталісної інтоксикації. Останню обставину пов'язують з пропорційним віку фізіологічним зниженням ниркової клубочкової фільтрації, що зумовлює уповільнення елімінації дигоксину. Саме тому відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів підтримувальна доза дигоксину у хворих похилого і старечого віку повинна становити ¼–½ звичайної для пацієнтів молодого і зрілого віку, а саме 0,0625–0,125 мг/добу.

Блокатори β-адренорецепторів. Рекомендації щодо застосування блокаторів β-адренорецепторів у хворих старечого віку аналогічні таким для всієї популяції хворих із ХСН. Субаналіз багатоцентрових досліджень бізопрололу (CIBIS-II), метопрололу CR/XL (MERIT-HF) і карведилолу (COPERNICUS) свідчить про порівнянність прогноз-модулюючого впливу зазначених блокаторів β-адренорецепторів у підгрупах пацієнтів із ХСН старечого віку і молодших вікових категорій. Дослідження SENIORS (2004) дало можливість доповнити рекомендації з лікування хворих із ХСН віком старше 70 років ще одним блокатором β-адренорецепторів — небівололом, який характеризується високим профілем клінічної переносимості, що пов'язане з найбільшою, порівняно з іншими блокаторами β-адренорецепторів, β_1-селективністю цього препарату.

З огляду на нерідко знижену комплаєнтність, значну ймовірність виникнення або загострення супутньої внутрішньої патології та підвищений ризик побічних ефектів фармакотерапії, хворі із ХСН старечого віку мають потребу в ретельному диспансерному спостереженні. Останнє передбачає: а) по можливості частіші повторні огляди; б) патронажні візити медсестри; в) регулярне співробітництво лікаря з родичами пацієнта. Впроваджений у ряді західних країн підхід до курації хворих із ХСН старечого віку в амбулаторних умовах передбачає моніторування їх клінічного стану медсестрою вдома та активне регулярне відвідування поліклініки, що дозволяє поліпшити якість життя таких пацієнтів і знизити потребу в повторних госпіталізаціях. Співробітництво близьких родичів таких пацієнтів із лікарем щодо контролювання ознак СН і регулярного прийому лікарських засобів у домашніх умовах є одним із ключових моментів їх успішної курації поза стаціонаром.

ЛІТЕРАТУРА

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Даниелян М.О. (2003) Первые результаты национального эпидемиологического исследования – эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной практике (по обращаемости) – ЭПОХА-В-ХСН. Сердечная недостаточность. 4(3): 116–120.
2. Воронков Л.Г. (2004) Хронічна серцева недостатність. Четверта хвиля, Київ, 198 с.
3. Малая Л.Т., Горб Г.Ю., Рачинский И.Д. (1994) Хроническая недостаточность кровообращения. Здоров'я, Киев, 624 с.
4. Стражеско Н.Д. (1955) Избранные труды. Проблемы патофизиологии кровообращения. Изд-во АН УССР, 400 с.
5. Яновский Г.В., Устименко Э.В., Семененко О.И., Воронков Л.Г. (2004) Факторы, определяющие выживаемость больных с хронической сердечной недостаточностью. Укр. кардіол. журн., 3: 21–25.
6. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult/Abraham W.T., Chin M.H., Feldman A.M. et al. 2005, American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. 82 p.
7. AIRE: The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors in acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure (1993) Lancet, 42: 821–828.
8. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randcmized trials (1997) Lancet, 350: 1417–1424.
9. Angeja B., Grossman W. (2003) Evaluation and management of diastolic heart failure. Circulation, 107: 659–663.
10. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B. et al. (2005) Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N. Engl. J. Med., 352: 225–237.
11. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively – designed overwiews of randomised trials (2003) Lancet, 362: 1527–1535.
12. Bristow M.R., Saxon L.A., Boehmer J. et al. (2004) Cardiac-resynchronization therapy an implantable defibrillator with or without in advanced chronic heart failure. New Engl. Med. J., 350: 2140–2150.
13. CIBIS-II Investigators and Committees. The cardiac insuffiency bisoprolol Study II (CIBIS-II) : a randomized trial (1999) Lancet, 353: 9–13.
14. Cleland J.G.F., Pennel D.J., Ray S.G. et al. (2003) On behalf of the CHRISTMAS (Carvedilol Hibernation Reversibbe Ischaemia Tral: Marker of Success) investigators. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS) trial): randomized controlled trial. Lancet, 362: 1421.
15. Cleland J.G.F., Doubert J.C., Freemantle N. et al. (2005) Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N. Engl. J. Med., 352: 1539–1549.
16. Cohn. J.N., Levine B., Olivari M.T. et al. (1984) Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. N. Engl. J. Med., 311: 819–823.
17. Cohn J.W., Ferrari R., Sharpe N. (2000) Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. On behalf of the International Forum of Cardiac Remodeling. J. Amer. Coll. Cardiol., 35: 569–582.
18. Cohn J.W., Tognoni G. (2001) A randomized trial of the angiotensin receptor blocker valsartan in chronic heart failure. New Engl. J. Med., 345: 1667–1675.
19. Cowburn R.L., Cleland J.G.F., Coats L.J.S., Komajda M. (1998) Risk stratification in chronic heart failure. Eur. Heart J., 19: 696–710.
20. Cowie M.R., Wood D.A., Coats A.J. (1999) Incidence and aetiology of heart failure: a population – based study. Eur. Heart J., 20: 412–428.
21. Cowie M.R., Jourdain P., Maisel A. et al. (2003) Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. Eur. Heart J., 24: 1710–1718.
22. Dagenais G., Pogue J., Fox K. et al. (2006) Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure a combined analysis of three trials. Lancet, 368: 581–588.
23. Dickstein K., Cohen-Solal A., Fillipatos G. et al. (2008) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. Eur. Heart J., 29: 2388–2442.
24. Eur. Study Group on Diastolic Heart Failure How to diagnose diastolic heart failure (1998) Eur. Heart J., 19: 990–1003.
25. Faris R., Flather M., Purcell H. et al. (2002) Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure : a meta analysis of randomized controlled trials. Int. J. Cardiol., 82: 149–158.
26. Flather M.D., Jusuf S., Kober L. et al. (2000) Long-term ACE- inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overwiev of data from individual patients. ACE – Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Lancet, 35: 1575–1581.
27. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J.S. et al. (2005) Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur. Heart J., 26: 215–225.
28. Granger C.B., Me Murray J.J.V., Yusuf S. et al. (2003) Effect of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function and intolerant to ACE inhibitars: the CHARM – Alternative Trial. Lancet, 362: 772–777.
29. Heart Failure. Contemporary Diagnosis and Management/B.H. Greenberg, D.D. Hermann (Eds) (2003) Handbook in Health Care Co., Pennsylvania, 312 p.
30. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke in high risk patients (2000) New Engl. J. Med., 324: 145–153.
31. Heart Failure/Mann D.L. (Ed.) (2004) Philadelphia, 812 p.
32. Jong P., Yusuf S., Rousseau M.F. et al. (2003) Effect of enalapril on 12-year survival life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a folliow-up study. Lancet, 361: 1843–1846.
33. Katz A.M. (2000) Heart Faiture. Patohphysiology, Molecular Biology and Clinical Management. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 381 p.
34. Levy D., Larson M.G., Vasan R.S. et al. (1996) The progression from hypertension to congestive heart failure. JAMA, 275: 1557–1562.
35. Mc Murray J.J.V., Kendall M.J. (2002) Beta-blockers in Heart Failure. Martin Dunitz, London, 108 p.
36. Mc Murray J.J.V., Ostergren J., Swedberg K. et al. (2003) Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function treated with ACE inhibitor: the CHARM – Added Trial. Lancet, 362: 767–771.
37. MERIT-HF Study Group (1999) Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XR Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT– HF). Lancet, 353: 2001–2007.
38. Nieminen M.S. et al. (2005) Execute summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J., 26: 384–416.
39. Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. et al. (1996) The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. New Engl. J. Med., 334: 1349–1355.
40. Packer M., Coats A.J.S., Fowler M.B. et al. (2001) For the Carvedilol Prospective Randomise Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. New Engl. J. Med., 344: 1651–1658.
41. Pitt B., Zannad F., Remme W. J. et al. (1999) The effect of spironolactone on mortality in patients wirh severe heart failure//Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. New Engl. J. Med., 341: 709–717.
42. Pitt B., Poole-Wilson P.A., Segal R. et al. (2000) On behalf of the ELITE II Investigators. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet, 355: 1582–1587.
43. Pitt B., Remme W., Zannad F. et al. (1999) Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. New Engl. J. Med., 348: 1309–1321.
44. Pfeffer M.A., Braunwald E., Meye L.A. et al. (1992) Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. New Engl. J. Med., 327: 669–677.
45. Rose E.A., Gellijns A.C., Moskowitz A.J. (2001) Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. New Engl. J. Med., 345: 1435–1443.
46. Rostagno C, Galanti G., Comeglio M. et al. (2000) Comparison of different methods of functional evaluation patients with heart failure. Eur. J. Heart Failure, 2: 273–280.
47. Stewart S., Mac Intyre K., Hole D.Y. (2001) More malignant than cancer? Five – year survival for heart failure. Eur. J. Heart Failure, 3: 315–322.
48. Swedberg K., Eneroth P., Kjekshus J., Wilhelms J. (1990) Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. Circulation, 82: 1730–1736.
49. Swedberg K., Cleland J., Dargie H. et al. (2005) Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (Update 2005). Eur. Heart J., 26:1115–1140.
50. he Digitalis Investigation Group (1997) The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. New Engl. J. Med., 336: 525–533.
51. The European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease Investigators (2003) Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet, 362: 782–788.
52. TRACE: Torp-Petersen C., Kober L., Carlsen J. (1996) Angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction: the Trandolapril Cardiac Evaluation Study. Amer. Heart J., 132: 235–243.
53. Wang T.J., Levy D., Benjamin E.J., Vasan R.S. (2003) The epidemiology of «asymptomatic» left ventricular systolic dysfunction, implications for screening. Ann. Intern., 138: 907–916.

СЕКЦІЯ 15

КЛАСИФІКАЦІЯ, СТАНДАРТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

Список робочих груп і комітетів Українського наукового товариства кардіологів, які брали участь у розробці відповідних класифікацій і стандартів лікування

Робочі групи

Гострі стани і невідкладна допомога в кардіології
Модератор — О.М. Пархоменко

Атеросклероз і хронічні форми ІХС
Модератор — М.І. Лутай

Метаболічний синдром, цукровий діабет і серцево-судинні захворювання
Модератор — О.І. Мітченко

Інтервенційна кардіологія
Модератор — Ю.М. Соколов

Артеріальна гіпертензія
Модератор — Є.П. Свіщенко

Хвороби міокарда, перикарда і клапанів серця
Модератор — В.М. Коваленко

Аритмії серця і кардіостимуляція
Модератор — О.С. Сичов

Серцева недостатність
Модератор — Л.Г. Воронков

Комітети

З практичних рекомендацій і клінічних ініціатив
Модератор — В.О. Шумаков

З освіти та акредитації/атестації
Модератор — Ю.М. Сіренко

ГЛАВА 1 ■ КЛАСИФІКАЦІЯ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

КЛАСИФІКАЦІЯ ІХС 1298
КЛАСИФІКАЦІЯ ДИСЛІПІДЕМІЙ 1300
КЛАСИФІКАЦІЯ АГ 1301
Приклади формулювання діагнозів
Приклади формулювання та кодування діагнозів
Злоякісна АГ
Гіпертензивні кризи
Класифікація кризів
КЛАСИФІКАЦІЯ КАРДІОМІОПАТІЙ, МІОКАРДИТУ, ПЕРИКАРДИТУ, ІНФЕКЦІЙНОГО ЕНДОКАРДИТУ 1305
Приклади формулювання діагнозів
КЛАСИФІКАЦІЯ НАБУТИХ ВАД СЕРЦЯ 1307
Приклади формулювання діагнозів
КЛАСИФІКАЦІЯ ПОРУШЕНЬ РИТМУ ТА ПРОВІДНОСТІ СЕРЦЯ 1308
Порушення утворення імпульсу (із зазначенням рубрик за МКХ 10-го перегляду)
Комбіновані порушення утворення та проведення імпульсу
Захворювання, синдроми та феномени
Аритмії при нормальній чи порушеній функції кардіостимуляторів різного типу
Приклади клінічних діагнозів
КЛАСИФІКАЦІЯ ХСН 1309
ФК пацієнтів за критеріями NYHA
Приклади формулювання клінічних діагнозів
КЛАСИФІКАЦІЯ НЦД 1310
Приклади формулювання діагнозів

КЛАСИФІКАЦІЯ ІХС

1. Раптова коронарна смерть

1.1. Раптова клінічна коронарна смерть з успішною реанімацією.

1.2. Раптова коронарна смерть (летальний кінець). У разі розвитку на фоні гострої коронарної недостатності або гострого ІМ (рубрика I24.8 або I22 за МКХ-10).

2. Стенокардія (рубрика I20 за МКХ-10)

2.1.1. Стабільна стенокардія напруження (із зазначенням I–IV ФК за класифікацією Канадської асоціації кардіологів), у пацієнтів з IV ФК стенокардія малого напруження може клінічно проявлятися як стенокардія спокою (рубрика I20.8 за МКХ-10).

2.1.2. Стабільна стенокардія напруження при ангіографічно інтактних судинах (кардіальний синдром Х, рубрика I20.8 за МКХ-10).

2.2. Вазоспастична стенокардія (ангіоспастична, спонтанна, варіантна, Принцметала, рубрика I20.1 за МКХ-10).

3. Нестабільна стенокардія (рубрика I20.0 за МКХ-10)

3.1. Стенокардія, що вперше виникла. Діагноз встановлюють протягом 28 діб від появи першого ангінозного нападу.

3.2. Прогресуюча стенокардія (поява стенокардії спокою, нічних ангінозних нападів у хворого зі стенокардією напруження, підвищення ФК стенокардії, прогресуюче зниження толерантності до фізичного навантаження, транзиторні зміни на ЕКГ у стані спокою).

3.3. Рання постінфарктна стенокардія (від 72 год до 28 діб).

4. Гострий ІМ (рубрика I21 за МКХ-10)

Діагноз встановлюють із зазначенням дати виникнення (до 28 діб): локалізація (передня стінка, передньоверхівковий, передньобоковий, передньосептальний, діафрагмальний, нижньобоковий, нижньозадній, нижньобазальний, верхівковобоковий, базальнолатеральний, верхньобоковий, бічний, задній, задньобазальний, задньобоковий, задньосептальний, септальний, ПШ); первинний, рецидивуючий (від 3 до 28 діб), повторний (відзначати розміри і локалізацію не обов'язково, якщо виникають труднощі в ЕКГ-діагностиці).

4.1. Гострий ІМ з наявністю патологічного зубця *Q* (рубрика I21.0–I21.3 за МКХ-10).

4.2. Гострий ІМ без патологічного зубця *Q* (рубрика I21.4 за МКХ-10).

4.3. Гострий субендокардіальний ІМ (рубрика I21.4 за МКХ-10).

4.4. Гострий ІМ (неуточнений, рубрика І21.9 за МКХ-10).

4.5. Рецидивуючий ІМ (від 3 до 28 діб, рубрика І22 за МКХ-10).

4.6. Повторний ІМ (після 28 діб, рубрика І22 за МКХ-10).

4.7. Гостра коронарна недостатність. Попередній діагноз — елевація або депресія сегмента *ST* — відображає ішемію до розвитку некрозу міокарда або раптової коронарної смерті (строк до 3 діб, рубрика І24.8 за МКХ-10).

4.8. Ускладнення гострого ІМ вказують за часом їхнього виникнення (рубрика І23 за МКХ-10):

• ГСН (I–IV класи за Кілліпом, рубрика І50.1 за МКХ-10);

• порушення серцевого ритму та провідності (рубрики І44, І45, І46, І47, І48, І49 за МКХ-10);

• розрив серця зовнішній (з гемоперикардом — рубрика І23.0 за МКХ-10; без гемоперикарду — рубрика І23.3 за МКХ-10) і внутрішній (дефект міжпередсердної перетинки — рубрика І23.1 за МКХ-10); дефект міжшлуночкової перетинки (рубрика І23.2 за МКХ-10); розрив сухожильної хорди (рубрика І23.4 за МКХ-10); розрив папілярного м'яза (рубрика І23.5 за МКХ-10);

• тромбоемболії різної локалізації (рубрика І23.8 за МКХ-10);

• тромбоутворення в порожнинах серця (рубрика І23.6 за МКХ-10);

• гостра аневризма серця (рубрика І23.8 за МКХ-10);

• синдром Дресслера (рубрика І24.1 за МКХ-10);

• епістенокардитичний перикардит;

• постінфарктна стенокардія (від 72 год до 28 діб, рубрика І23.8 за МКХ-10).

5. Кардіосклероз

5.1. Вогнищевий кардіосклероз.

5.1.1. Постінфарктний кардіосклероз із зазначенням форми і стадії СН, характеру порушення ритму та провідності, кількості перенесених інфарктів, їхньої локалізації й часу виникнення (рубрика І25.2 за МКХ-10).

5.1.2. Аневризма серця хронічна (рубрика І25.3 за МКХ-10).

5.2. Дифузний кардіосклероз із зазначенням форми та стадії ХСН, порушення ритму та провідності (рубрика І25.1 за МКХ-10).

6. Безбольова форма ІХС (рубрика І25.6 за МКХ-10)

Діагноз встановлюють хворим з верифікованим діагнозом ІХС (за даними коронаровентрикулографії, сцинтиграфії міокарда з технецієм, стресової ехоКГ з добутаміном) на підставі виявлення ознак ішемії міокарда за допомогою тесту з дозованим фізичним навантаженням або холтерівського моніторування ЕКГ.

Примітки

• Синдром стенокардії може супроводжувати інші захворювання, які приводять до відносної коронарної недостатності, і тоді термін «вторинна стенокардія» можна включати в діагноз після зазначення основної патології (аортальний стеноз та інші вади серця, ГКМП, пролапс мітрального клапана та ін.).

• Під терміном «ішемічна кардіоміопатія» слід розуміти ІХС з встановленими за допомогою методів коронаровентрикулографії: дифузним ураженням коронарних артерій, вираженою дилатацією ЛШ, тотальним зниженням скоротливості міокарда, які супроводжуються клінічними ознаками СН.

Термін, по суті, відповідає стану, який був описаний в україно- і російськомовній спеціальній літературі як «ІХС з дифузним кардіосклерозом та СН», що виявляють у осіб похилого віку. Проте діагноз «ішемічна кардіоміопатія» (рубрика І25.5 за МКХ-10) не слід встановлювати без підтвердження спеціальними методами дослідження.

• За наявності різних ускладнень — як у разі гострих, так і хронічних форм ІХС (розрив серця, тромбоемболії, аритмії та ін.) — останні повинні бути зазначені в діагнозі, але окремо не кодуються.

• У діагнозі вказують лікарські втручання та час їхнього проведення:

— АКШ із зазначенням кількості шунтів;

— транслюмінальна ангіопластика та стентування із зазначенням судин, на яких проводилося втручання;

— балонна контрапульсація;

— електрофізіологічні втручання (тимчасова або постійна електрокардіостимуляція, абляція), дефібриляція.

• Записувати діагнози потрібно в такій послідовності: раптова коронарна смерть з реанімацією, ІМ, ускладнення ІМ, стенокардія, різні форми кардіосклерозу, хронічна аневризма серця, порушення ритму серця й провідності, СН.

Приклади формулювання діагнозів

• ІХС: стабільна стенокардія напруження II ФК. Стенозуючий атеросклероз передньої міжшлуночкової артерії та правої коронарної артерії (коронарографія — 10.03.1999). Стентування передньої міжшлуночкової артерії (елютинг-стент — 12.03.99). СН I стадії зі збереженою систолічною функцією ЛШ.

• ІХС: стабільна стенокардія напруження IV ФК. Стенокардія спокою. Постінфарктний кардіосклероз (*Q*-ІМ передньої стінки ЛШ — 23.05.1999). Хронічна аневризма ЛШ. Повна блокада лівої ніжки пучка Гіса. СН ІІБ стадії з систолічною дисфункцією ЛШ.

• ІХС: нестабільна стенокардія (що прогресує з 20.12.06) III ФК. Постінфарктний кардіосклероз (2.06.1998). АКШ (2 шунти — 12.02.1998). СН І стадії зі збереженою систолічною функцією ЛШ.

• ІХС: безбольова форма. Шлуночкова екстрасистолічна аритмія (І клас за Лауном). Стенозуючий атеросклероз передньої міжшлуночкової артерії (коронарографія —10.03.1999). СН 0.

• ІХС: гострий ІМ із зубцем *Q* (трансмуральний) передньоверхівкового відділу ЛШ (5.07.2006). Гостра лівошлуночкова недостатність (клас III за Killip, 5.07.2006–7.07.2006; клас II за Killip, 8.07.2006–9.07.2006). Гостра аневризма серця. Повна блокада лівої ніжки пучка Гіса (5.07.2006). СН І стадії зі збереженою систолічною функцією ЛШ.

ІХС: гострий повторний ІМ (13.02.2006). Постінфарктний кардіосклероз (ІМ із зубцем *Q* передньої стінки ЛШ — 23.03.2002). Пароксизмальна форма фібриляції передсердь (пароксизм 13.02.2006, тахісистолічна форма). СН ІІА стадії зі збереженою систолічною функцією ЛШ.

ІХС: гострий ІМ із зубцем *Q* задньобазального та діафрагмального відділів ЛШ (18.05.2006). Гостра АV-блокада (II ступеня — 18.05.2006–20.05.2006; III ступеня — 6.06.2006–9.06.2006). Синдром Дресслера (30.05.2006). Рецидивуючий ІМ (в зоні ураження — 5.06.2006). Тимчасова електрокардіостимуляція (6.06.2006–9.06.2006). СН І стадії зі збереженою систолічною функцією ЛШ.

ІХС: гострий ІМ із зубцем *Q* передньобокового відділу ЛШ (11.01.2007). Первинна транслюмінальна ангіопластика і стентування (11.01.2007, передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії — 2 стенти, огинаючої гілки лівої коронарної артерії — 1 стент). Гостра лівошлуночкова недостатність (клас IV за Killip — 11.01.2007; клас II за Killip — 12.01.2007–15.01.2007). Стійка мономорфна шлуночкова тахікардія (11.01.2007). Електроімпульсна терапія (11.01.2007). СН ІІА стадії зі збереженою систолічною функцією ЛШ.

КЛАСИФІКАЦІЯ ДИСЛІПІДЕМІЙ

На сучасному етапі для характеристики порушень ліпідного спектра крові використовують таку термінологію: дисліпідемія, гіперліпопротеїнемія та гіперліпідемія.

Термін «дисліпідемія» — найбільш широкий, оскільки включає підвищення рівня ліпідів і ліпопротеїнів вище оптимальних значень та/або можливе зниження частини ліпідного спектра, а саме ЛПВЩ або альфа-ліпопротеїнів.

Термін «гіперліпопротеїнемія» означає будь-яке підвищення рівня ліпідів і ліпопротеїнів у плазмі крові вище оптимального рівня.

Термін «гіперліпідемія» — найбільш простий, тому що для його застосування достатньо визначення тільки підвищення рівня ліпідів у крові (ХС і ТГ) вище оптимального рівня.

Для характеристики гіперліпопротеїнемії найбільш уживаними є класифікації ВООЗ (табл. 1.1) і АТР-III (Adult Treatment Pannel-III, табл. 1.2).

Діагнози дисліпідемії, гіперліпопротеїнемії й гіперліпідемії не є самостійними, а повинні бути включені в основний клінічний діагноз серцево-судинного захворювання.

Для широкого застосування в клінічному діагнозі пропонується використовувати спрощений варіант класифікації дисліпідемії.

Клінічна класифікація дисліпідемії Українського наукового товариства кардіологів (2007):

1. Гіперхолестеринемія (відповідає типу IIa за D. Fredrickson).
2. Комбінована дисліпідемія (відповідає типу IIb і типу III за D. Fredrickson).
3. Гіпертригліцеридемія (відповідає типу IV за D. Fredrickson).

Відповідно до четвертого перегляду рекомендацій Європейського товариства кардіологів щодо профілактики серцево-судинних захворювань (2007) наступні характеристики ліпідів і ліпопротеїнів вважають оптимальними (табл. 1.3).

При цьому для реалізації заходів щодо первинної й вторинної профілактики серцево-судинних ускладнень відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2007) лікарі повинні орієнтуватися на цільові рівні загального ХС і ХС ЛПНЩ:

• для загальної популяції цільовий рівень ХС плазми крові повинен становити <5,0 ммоль/л (190 мг/дл), а рівень ХС ЛПНЩ <3 ммоль/л (115 мг/дл);

• цільові рівні для пацієнтів з ІХС, клінічними проявами серцево-судинних захворювань і пацієнтів із цукровим діабетом: для загального ХС <4,5 ммоль/л (175 мг/дл), при можливості <4,0 ммоль/л (155 мг/дл) і для ХС ЛПНЩ <2,5 ммоль/л (100 мг/дл), при можливості <2,0 ммоль/л (80 мг/дл).

Таблиця 1.1

Класифікація гіперліпопротеїнемій за D. Fredrickson (1970)

Фенотип	ХС плазми крові	ТГ	Зміни ліпопротеїнів	Атерогенність
I	В нормі або незначно підвищений	Підвищені або в нормі	↑ ХМ	Неатерогенний фенотип
IIa	Підвищений	У нормі	↑ ЛПНЩ	Висока
IIb	Підвищений	Підвищені	↑ ЛПНЩ і ЛПДНЩ	Висока
III	Підвищений	Підвищені	↑ ЛПНЩ	Висока
IV	Частіше в нормі	Підвищені	↑ ЛПДНЩ	Помірна
V	У нормі або незначно підвищений	Підвищені	↑ ХМ і ЛПДНЩ	Низька

↑Підвищення концентрації.

Таблиця 1.2

Класифікація АТР-III (2001), ХС ЛПНЩ, загального ХС, ХС ЛПВЩ і ТГ (мг/дл)/(ммоль/л)

ХС ЛПНП	
<100 (<2,6)	Оптимальний
100–129 (2,6–3,3)	Вище оптимального
130–159 (3,4–4,0)	Гранично високий
160–189 (4,1–4,8)	Високий
⩾190 (⩾4,9)	Дуже високий
Загальний ХС	
<200 (<5,2)	Бажаний (нормальний)
200–239 (5,2–6,1)	Гранично високий
⩾240 (⩾6,2)	Високий
ХС ЛПВЩ	
<40 (<1,0)	Низький
⩾60 (⩾1,6)	Високий
ТГ	
<150 (<1,7)	Нормальний
150–199 (1,7–2,2)	Гранично високий
200–499 (2,3–4,4)	Високий
⩾500 (⩾4,5)	Дуже високий

КЛАСИФІКАЦІЯ АГ

АГ, за визначенням Комітету експертів ВООЗ, — це постійно підвищений САТ і/або ДАТ.

Есенціальна гіпертензія (первинна гіпертензія, або гіпертонічна хвороба) — це підвищений АТ за відсутності очевидної причини його підвищення.

Вторинна гіпертензія (симптоматична) — це гіпертензія, причина якої може бути виявлена.

Таблиця 1.3

Оптимальні характеристики ліпідів і ліпопротеїнів (Європейське товариство кардіологів, 2007)

Ліпідні параметри	Значення, ммоль/л	Значення, мг/дл
Загальний ХС	<5,0	<190
ХС ЛПНЩ	<3,0	<115
ХС ЛПВЩ	>1,0 (чол.) 1,3 (жін.)	>40 (чол.) 50 (жін.)
ТГ	<1,7	<150

Відповідно до останніх рекомендацій Європейського товариства з вивчення гіпертензії і Європейського товариства кардіологів (2007) виділяють кілька рівнів АТ (табл. 1.4). Відповідно до цієї класифікації АГ — підвищення САТ до 140 мм рт. ст. і вище або ДАТ до 90 мм рт. ст. і вище, якщо таке підвищення є стабільним, тобто підтверджується при повторних вимірах АТ (не менше ніж 2–3 рази у різні дні протягом 4 тиж).

Таблиця 1.4

Класифікація АГ за рівнем АТ

Категорії	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.
Оптимальний	<120	<80
Нормальний	<130	<85
Високий нормальний	130–139	85–89
АГ		
I ступінь (м'яка АГ)	140–159	90–99
II ступінь (помірна АГ)	160–179	100–109
III ступінь (тяжка АГ)	⩾180	⩾110
Ізольована систолічна гіпертензія	⩾140	<90

Для встановлення стадії АГ застосовують класифікацію за ураженням органів-мішеней. Її прийняли в Україні в 1992 р. згідно з наказом МОЗ України № 206 від 30.12.1992 р. і рекомендують до подальшого застосування згідно з наказом № 247 від 1.08.1998 р. (табл. 1.5).

Цю класифікацію рекомендується застосовувати для встановлення стадії як гіпертонічної хвороби (есенціальної гіпертензії), так і вторинної гіпертензії. Діагноз формулюють із визначенням її стадії та характеру ураження органів-мішеней.

При формулюванні діагнозу гіпертонічної хвороби II стадії необхідно конкретно вказати, на підставі чого вона встановлюється (наявність ГЛШ, звуження артерій сітківки і т.п.). У хворих з протеїнурією в діагнозі слід вказати на наявність гіпертензивного ураження нирок

Таблиця 1.5

Класифікація АГ за ураженням органів-мішеней

Стадія I	Об'єктивні ознаки органічних уражень органів-мішеней відсутні
Стадія II	Наявність об'єктивних ознак ураження органів-мішеней без симптомів з їх боку або порушення функції. ГЛШ (за даними ЕКГ, ехоКГ, рентгенографії) або генералізоване звуження артерій сітківки, або мікроальбумінурія, або протеїнурія та/чи незначне підвищення концентрації креатиніну в плазмі крові (у чоловіків 115–133 мкмоль/л або 1,3–1,5 мг/дл, у жінок 107–124 мкмоль/л або 1,2–1,4 мг/дл)
Стадія III	Наявність об'єктивних ознак ураження органів-мішеней із симптомами з їх боку та порушенням функції:
• Серце	ІМ СН IIA–III стадії
• Мозок	Інсульт Транзиторна ішемічна атака Гостра гіпертензивна енцефалопатія Хронічна гіпертензивна енцефалопатія III стадії Судинна деменція
• Очне дно	Крововиливи та ексудати в сітківці з набряком диску зорового нерва або без нього (ці ознаки патогномонічні також для злоякісної фази АГ)
• Нирки	Концентрація креатиніну в плазмі крові у чоловіків >133 мкмоль/л (1,5 мг/дл), у жінок >124 мкмоль/л (1,4 мг/дл) або розрахована клубочкова фільтрація <60 мл/хв/1,73 м^2
• Судини	Розшаровуюча аневризма аорти

(якщо відсутня інша причина протеїнурії). Діагноз гіпертонічної хвороби III стадії також необхідно обґрунтувати наявністю СН, перенесеного мозкового інсульту і т.д. (див. класифікацію).

Діагноз гіпертонічної хвороби III стадії за наявності ІМ, інсульту або інших ознак III стадії слід встановлювати лише в тих випадках, коли ці серцево-судинні ускладнення виникають на фоні тривалої гіпертонічної хвороби, яка підтверджується наявністю об'єктивних ознак гіпертензивного ураження органів-мішеней (ГЛШ, генералізоване звуження артерій сітківки та т.п.).

Стратифікація ризику. Максимально корисною для хворого визнана стратегія, що базується на визначенні загального ризику. Під останнім розуміють ризик ускладнень, якого зазнає хворий внаслідок підвищення АТ, а також наявності супутніх серцево-судинних захворювань, ураження органів-мішеней та основних факторів ризику, наведених у табл. 1.6.

Виділяють 5 груп ризику — від 0 до 4 (табл. 1.7). До групи звичайного ризику належать особи з рівнем АТ <140/90 мм рт. ст. без додаткових факторів ризику. Пацієнтів, що мають додатковий (до звичайного) ризик ускладнень, але порівняно невисокий, включили в групу низького додаткового ризику. Її складають особи з рівнем АТ <140/90 мм рт. ст., які мають 1–2 фактори ризику атеросклерозу, а також хворі з м'якою АГ (рівень АТ 140–159/90–99 мм рт. ст.) без додаткових факторів ризику. Підвищення рівня АТ до 160–179/100–109 мм рт. ст. збільшує ймовірність ускладнень, і такі пацієнти вже становлять групу помірного додаткового ризику, якщо в них немає уражень органів-мішеней або супутніх серцево-судинних захворювань. Якщо ж ці фактори є — ризик стає високим або дуже високим.

Згідно з Фремінгемськими критеріями терміни «низький», «помірний», «високий» і «дуже високий» ризик означають 10-річну ймовірність розвитку серцево-судинних ускладнень (фатальних і нефатальних) <15, 15–20, 20–30 і >30% відповідно.

З 2003 р. у європейську кардіологічну практику впроваджується ще одна модель оцінки ризику — шкала SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), що дозволяє передбачати ймовірність появи фатальних серцево-судинних подій протягом 10 років.

Шкала SCORE відповідає такій імовірності фатальних серцево-судинних ускладнень: <4% — низький ризик, 4–5% — помірний, 5–8% — високий і >8% — дуже високий ризик. Прогноз хворого з АГ має бути відображений у його діагнозі. Для цього слід вказати рівень АТ, тобто ступінь гіпертензії, і категорію ризику — 1 (низький ризик), 2 (помірний ризик), 3 (високий ризик) або 4 (дуже високий ризик).

Приклади формулювання діагнозів

З 1999 р. в Україні для статистичного кодування хвороб набула чинності МКХ 10-го перегляду. Далі наведені приклади кодування діагнозів, у яких гіпертонічна хвороба або есенціальна АГ є основним або супутнім захворюванням. Принципи кодування такі: якщо гіпертонічна хвороба або вторинна гіпертензія є супутнім або конкуруючим захворюванням з ІХС (I20–I25), цереброваскулярним захворюванням (I60–I69), захворюванням артерій або артеріол (I70–I77), транзиторною церебральною ішемічною атакою (G45–G46), то коду-

Таблиця 1.6

Найбільш важливі фактори, які використовують для оцінки сумарного ризику ускладнень

Основні фактори ризику
• Вік (у чоловіків >55 років, у жінок >65 років)
• Тютюнопаління
• Високий пульсовий АТ
• Дисліпідемія
• Серцево-судинні захворювання в молодому віці у членів родини
• Абдомінальне ожиріння (об'єм талії >102 см у чоловіків і >88 см у жінок)
Ураження органів-мішеней
• ГЛШ ЕКГ-критерії: Соколова — Лайона >38 мм, Корнелльський індекс >2440 мм/мс; ехоКГ-критерії: індекс маси міокарда ЛШ для чоловіків ⩾125 г/м^2, для жінок ⩾110 г/м^2
• Ультразвукові ознаки потовщення стінок судин (товщина інтими-медії сонної артерії >0,9 мм) або наявність атеросклеротичної бляшки
• Незначне підвищення концентрації креатиніну (у чоловіків 115–133 мкмоль/л, у жінок 107–124 мкмоль/л)
• Гомілково-плечовий індекс <0,9
• Мікроальбумінурія (30–300 мг/24 год, відношення альбумін/креатинін ⩾17 мг/г у чоловіків, ⩾25 мг/г у жінок)
Супутні захворювання
• Цукровий діабет глюкоза плазми крові натще ⩾7,0 ммоль/л, через 2 год після глюкозного навантаження >11,0 ммоль/л
• Серцево-судинні захворювання: - цереброваскулярні захворювання ішемічний інсульт, крововилив у мозок, транзиторна ішемічна атака - хвороби серця ІМ, стенокардія, перенесена операція реваскуляризації, СН - хвороби нирок діабетична нефропатія, ниркова недостатність (креатинін сироватки крові в чоловіків >133 мкмоль/л, у жінок >124 мкмоль/л), протеїнурія (>300 мг/24 год) - ураження периферичних артерій - тяжка ретинопатія: геморагії, ексудати, набряк диску зорового нерва

ється ІХС, цереброваскулярне захворювання, транзиторна церебральна ішемічна атака або захворювання артерій або артеріол із додаванням додаткового коду гіпертонічної хвороби (I10) або вторинної гіпертензії (I15). В інших випадках кодується гіпертонічна хвороба: рубрики I10, I11, I11.0, I11.9, I12, I12.9, I13, I13.0, I13.1, I13.2, I13.9.

Підставою для зазначення в діагнозі гіпертензивного серця є наявність електрокардіографічних, рентгенологічних або ультразвукових ознак ГЛШ. Якщо встановлено, що АГ має вторинний характер, спочатку формулюють основний діагноз, а потім відзначають: «вторинна АГ» і вказують її стадію (залежно від ураження органів-мішеней) і ступінь (залежно від рівня АТ). Якщо вторинна АГ є переважаючим синдромом і визначає обмеження працездатності, то діагноз АГ можна вказувати на першому місці.

Приклади формулювання та кодування діагнозів

• Гіпертонічна хвороба, I стадія, ступінь 1, ризик 1 (низький). Рубрика за МКХ-10: I10

• Гіпертонічна хвороба, II стадія, ступінь 3. Гіпертензивне серце (ГЛШ), СН I стадії, II ФК, ризик 4 (дуже високий). Рубрика за МКХ-10: I11.9

• Гіпертонічна хвороба, II стадія, 2 ступінь. ІХС: стабільна стенокардія напруження, II ФК, СН I стадії, II ФК, ризик 4 (дуже високий). Рубрика за МКХ-10: I20.8, I10

• Гіпертонічна хвороба, II стадія, 3 ступінь, мікроальбумінурія нирок, ризик 4 (дуже високий). Рубрика за МКХ-10: I12.9

• Гіпертонічна хвороба, III стадія, 1 ступінь. Гіпертензивне серце, СН IIA стадії (або IIБ, III стадії) із систолічною дисфункцією, III ФК, ризик 4 (дуже високий). Рубрика за МКХ-10: I11.0

• Гіпертонічна хвороба, III стадія, 2 ступінь. Залишкові явища гострого порушення мозкового кровообігу (вказати судинний басейн, вид інсульту), ризик 4 (дуже високий). Рубрика за МКХ-10: I69.4, I10

• Гіпертонічна хвороба, III стадія, 3 ступінь. Транзиторна ішемічна атака (вказати судинний басейн), ризик 4 (дуже високий). Рубрика за МКХ-10: G 45.8, I10

• Гіпертонічна хвороба, III стадія, 3 ступінь, злоякісний перебіг. Гіпертензивна ретинопатія (набряк диска зорового нерва, крововилив у сітківку), ризик 4 (дуже високий). Рубрика за МКХ-10: I10

• Гіпертонічна хвороба, III стадія, 3 ступінь. Первинний нефросклероз, ХНН 1 ступеня, ризик 4 (дуже високий). Рубрика за МКХ-10: I12.0

• Сечокам'яна хвороба. Вторинний хронічний пієлонефрит. Вторинна (симптоматична) АГ, III стадія, 3 ступінь. Гіпертензивне серце. Постійна форма фібриляції передсердь. СН IIA стадії зі збереженою систолічною функ-

Таблиця 1.7

Стратифікація ризику для оцінки прогнозу при АГ

Інші фактори ризику та перебігу захворювання	АТ (мм рт. ст.)				
	Нормальний 120–129/80–84	Нормальний високий 130–139/85–89	Ступінь 1 140–159/90–99	Ступінь 2 160–179/100–109	Ступінь 3 ⩾180 і ⩾110
Немає інших факторів ризику	Середній в популяції (0)	Середній в популяції (0)	Низький (I)	Помірний (II)	Високий (III)
1–2 фактори ризику	Низький (I)	Низький (I)	Помірний (II)	Помірний (II)	Дуже високий (IV)
3 або більше факторів ризику, ураження органів-мішеней, цукровий діабет або метаболічний синдром	Помірний (II)	Високий (III)	Високий (III)	Високий (III)	Дуже високий (IV)
Супутні клінічні ускладнення	Високий (III)	Дуже високий (IV)	Дуже високий (IV)	Дуже високий (IV)	Дуже високий (IV)

цією, II ФК, ризик 4 (дуже високий). Рубрика за МКХ-10: I15.1

• Стеноз правої ниркової артерії. Стан після балонної ангіопластики (січень 2006 р.). Вторинна (симптоматична) АГ, II стадія, 1 ступінь. Гіпертензивне серце, ГЛШ. Монотопна лівошлуночкова екстрасистолія. СН I стадії, II ФК, ризик 3 (високий). Рубрика за МКХ-10: I15.0

• Аденома правої надниркової залози, первинний гіперальдостеронізм (синдром Конна). Вторинна (симптоматична) АГ, III стадія, 2 ступінь. Залишкові явища ішемічного порушення мозкового кровообігу в басейні лівої сонної артерії (січень, 1999 р.). Правосторонній геміпарез. СН I стадії, II ФК, ризик 4 (дуже високий). Рубрика за МКХ-10: I15.2

• Феохромоцитома правої надниркової залози. Вторинна АГ, II стадія, 3 ступінь. Гіпертензивне серце. Пароксизми фібриляції передсердь. Неускладнений гіпертензивний криз (2 вересня 2007 р.). СН I стадії, II ФК, ризик 4 (дуже високий). Рубрика за МКХ-10: I15.2

• Закрита травма голови. Струс головного мозку (15 серпня 2007 р.). Вторинна (симптоматична) АГ, I стадія, 2 ступінь. Неускладнений гіпертензивний криз (20 серпня 2007 р.). Дисліпідемія, ризик 2 (помірний). Рубрика за МКХ-10: I12.0

ЗЛОЯКІСНА АГ

Злоякісна АГ, або злоякісна фаза АГ, — це синдром, що характеризується високим рівнем АТ (як правило, >220/120 мм рт. ст.) із крововиливами та екссудатами в сітківці, часто з набряком зорового нерва. Характерним (але не обов'язковим) є ураження нирок з розвитком уремії.

Злоякісний перебіг найчастіше відзначають при вторинній гіпертензії (в 25% випадків), при гіпертонічній хворобі це ускладнення виявляють в 1–3% випадків. За відсутності адекватного лікування до 1 року доживає лише 10% хворих. Найчастіше пацієнти помирають внаслідок прогресуючої ниркової недостатності, хоча причиною смерті можуть бути серцеві ускладнення або мозкові крововиливи.

Немає чітко окресленого рівня АТ, який характеризував би синдром злоякісної АГ. Найчастіше — це ДАТ вище 130 мм рт. ст. Але в деяких випадках злоякісний перебіг можуть відзначати й при більш низькому тиску. Велике значення має швидкість підвищення АТ. Наприклад, при гіпертензії вагітних злоякісна АГ може розвинутись при відносно невисокому рівні АТ.

ГІПЕРТЕНЗИВНІ КРИЗИ

Гіпертензивний криз — це раптове значне підвищення АТ від нормального або підвищеного рівня, що майже завжди супроводжується появою або посиленням розладів з боку органів-мішеней або вегетативної нервової системи.

Класифікація кризів

Залежно від наявності або відсутності ураження органів-мішеней і необхідності термінового зниження АТ виділяють ускладнені й неускладнені кризи.

Ускладнені гіпертензивні кризи. Перебіг характеризується клінічними ознаками гострого або прогресуючого ураження органів-мішеней: ІМ, інсульт, розшаровуюча аневризма аорти, нестабільна стенокардія, гостра недостатність ЛШ та ін. (табл. 1.8).

Таблиця 1.8

Ускладнені гіпертензивні кризи
1. ІМ
2. Інсульт
3. Гостра розшаровуюча аневризма аорти
4. Гостра недостатність ЛШ
5. Нестабільна стенокардія
6. Аритмії (пароксизми тахікардії, миготливої тахіаритмії, шлуночкова екстрасистолія високих градацій)
7. Транзиторна ішемічна атака
8. Еклампсія
9. Гостра гіпертензивна енцефалопатія
10. Кровотеча

Такі кризи завжди супроводжуються появою або збільшенням вираженості симптомів з боку органів-мішеней. Вони становлять загрозу для життя хворого й вимагають зниження АТ в період від декількох хвилин до 1 год. Лікування здійснюється в умовах палати інтенсивної терапії із застосуванням парентерального введення антигіпертензивних препаратів. До цієї категорії відносять також випадки значного підвищення АТ, коли загроза для життя виникає не через ураження органів-мішеней, а через кровотечу, найчастіше — у післяопераційний період.

Неускладнені гіпертензивні кризи характеризуються відсутністю клінічних ознак гострого або прогресуючого ураження органів-мішеней, проте вони становлять потенційну загрозу для життя хворого, оскільки несвоєчасне надання допомоги може призвести до виникнення ускладнень і смерті. Такі кризи супроводжуються, як правило, появою або збільшенням вираженості симптомів з боку органів-мішеней (інтенсивним головним болем, болем в ділянці серця, екстрасистолією) або з боку вегетативної нервової системи (вегетативно-судинні порушення, тремор, часте сечовипускання).

Залежно від того, які органи є джерелом симптомів, виділяють церебральні та кардіальні неускладнені кризи (табл. 1.9). Гіпоталамічні пароксизми (за старою термінологією — діенцефально-вегетативні кризи) є проявом церебрального кризу. Підвищення САТ до 240 мм рт. ст. або ДАТ до 140 мм рт. ст. варто також розцінювати як гіпертензивний криз незалежно від того, з'явилися симптоми з боку органів-мішеней або ще ні, оскільки для кожного хворого воно небезпечне. Загрозливим є також значне підвищення тиску в ранній післяопераційний період через ризик кровотечі.

Таблиця 1.9

Неускладнені гіпертензивні кризи
1. Церебральний неускладнений криз
2. Кардіальний неускладнений криз
3. Підвищення САТ до 240 мм рт. ст. або ДАТ до 140 мм рт. ст.
4. Значне підвищення АТ в ранній післяопераційний період

Всі ці клінічні прояви вимагають зниження АТ протягом декількох годин. Госпіталізація не обов'язкова. Лікування здійснюється шляхом перорального прийому антигіпертензивних препаратів або в/м ін'єкцій.

КЛАСИФІКАЦІЯ КАРДІОМІОПАТІЙ, МІОКАРДИТУ, ПЕРИКАРДИТУ, ІНФЕКЦІЙНОГО ЕНДОКАРДИТУ

На VI Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2000 р.) прийняті та рекомендовані наступні класифікації.

Класифікація кардіоміопатій:

I. Етіологічна характеристика

- ДКМП — I42.0.
- ГКМП (обструктивна — I42.1, необструктивна — I42.2).
- Рестриктивна кардіоміопатія — I42.3–5.
- Алкогольна кардіоміопатія — I42.6.
- Кардіоміопатія, зумовлена впливом лікарських засобів та інших зовнішніх факторів, — I42.7.
- Аритмогенна кардіоміопатія ПШ — I42.8.
- Кардіоміопатії при хворобах, класифікованих в інших рубриках[1], — I43 (системні захворювання, м'язові дистрофії, нейром'язові порушення, перипартальні).
- Кардіоміопатія при інфекційних і паразитарних хворобах, у тому числі дифтерії — I43.0.
- Метаболічна кардіоміопатія[2] — I43.1, I43.2, I43.8.

II. Клінічний варіант: аритмія, кардіалгія та ін.

III. СН (0–III стадія, I–IV ФК).

Класифікація міокардиту, в основу якої покладена термінологія, що відповідає МКХ-10, з доповненнями до клінічного застосування:

Варіанти перебігу:

- блискавичний
- гострий – I40

[1] При хворобах, класифікованих в інших рубриках, має бути подвійне кодування, основним вважається захворювання, що спричинило кардіоміопатію.

[2] Зумовлені ендокринними порушеннями.

- підгострий –I40.10
- хронічний – I51.4
- міокардіофіброз – I51.4

Етіологія:

- з встановленою етіологією I40, I41 (інфекційний — I40, бактеріальний — I41.0, вірусний — I41.1, паразитарний — I41.2, при інших хворобах — I41.8);
- неуточнений — I40.9.

Поширеність:

- вогнищевий — I40.1
- дифузний — I40.8.

Характер перебігу:

- легкий
- середньої важкості
- важкий

Ускладнення: порушення серцевого ритму і провідності, тромбоемболії та ін.

СН (0–III стадія, I–IV ФК).

Класифікація перикардиту:

I. Етіологічна характеристика

• Перикардит при бактеріальних інфекціях I32.0[1] ;

• Перикардит при інфекційних і паразитарних хворобах I32.1;

• Перикардит при інших хворобах I32.8[1];

• Перикардит неуточнений I32.9.

II. Патогенетичні та морфологічні варіанти:

• Хронічний адгезивний I31.0;

• Хронічний констриктивний I31.1, у тому числі кальциноз перикарду;

• Гемоперикард I31.2;

• Перикардіальний випіт (незапальний) — гідроперикард I31.3, у тому числі хілоперикард.

III. Характер перебігу: гострий, хронічний, прогресуючий

IV. Оцінка ступеня вираженості перикардіального випоту за даними ультразвукових та інших методів дослідження (незначна, середня, значна)

V. СН (0–III стадія, I–IV ФК).

Класифікація інфекційного ендокардиту:

Ендокардит — I39[2]

I. Активність процесу: активний, неактивний

II. Ендокардит нативних клапанів:

1) первинний;

2) вторинний (набута вада серця, вроджена вада серця, травма, сторонні предмети).

III. Ендокардит протезованого клапана

IV. Локалізація: аортальний клапан, мітральний клапан, тристулковий клапан, клапан ЛА, ендокард передсердь або шлуночків

V. Збудник (грампозитивні, грамнегативні мікроорганізми, L-форми бактерій, рикетсії, гриби)

VI. Ускладнення

VII. СН (0–III стадія, I–IV ФК).

Приклади формулювання діагнозів

Кардіоміопатії

• ДКМП, постійна форма фібриляції передсердь, тахісистолічна форма, екстрасистолічна аритмія, рецидивуюча тромбоемболія дрібних гілок ЛА, СН IIБ стадії із систолічною дисфункцією ЛШ, III ФК.

• ГКМП, обструктивна форма, кардіалгія, пароксизмальна форма передсердної тахікардії, СН IIA стадії зі збереженою систолічною функцією ЛШ, II ФК.

• Дифузійний токсичний зоб II ступеня, метаболічна кардіоміопатія, синусова тахікардія, шлуночкова екстрасистолічна аритмія, СН IIA стадії зі збереженою систолічною функцією ЛШ, II ФК.

• Метаболічна (адріаміцинова) кардіоміопатія, повна блокада лівої ніжки пучка Гіса, синусова тахікардія, шлуночкова екстрасистолічна аритмія, СН IIБ стадії із систолічною дисфункцією ЛШ, II ФК.

Міокардит

• Гострий вірусний (постгрипозний) вогнищевий міокардит, легкий перебіг, AV-блокада I ступеня, синусова тахікардія, СН I стадії, I ФК.

• Хронічний дифузний міокардит неуточненої етіології, тяжкий перебіг, персистуюча форма фібриляції передсердь, тахісистолічний варіант, СН IIБ стадії із систолічною дисфункцією ЛШ, III ФК.

• Міокардіофіброз, шлуночкова екстрасистолічна аритмія, СН I стадії, I ФК.

Перикардит

• Гострий бактеріальний (стафілококовий) перикардит, середній ступінь вираженості перикардіального випоту, СН IIA стадії зі збереженою систолічною функцією ЛШ, II ФК.

• Хронічний констриктивний (невстановленої етіології) перикардит, прогресуючий перебіг, значний ступінь вираженості перикардіального випоту, СН IIБ стадії зі збереженою систолічною функцією ЛШ, III ФК.

Інфекційний ендокардит

• Первинний інфекційний ендокардит аортального клапана стафілококової етіології, активна фаза, помірна аортальна недостатність, СН IIA стадії із систолічною дисфункцією ЛШ, III ФК.

[1] При хворобах, класифікованих в інших рубриках.
[2] При інфекційних захворюваннях; має бути подвійне кодування.

• Вторинний інфекційний ендокардит протезованого аортального клапана, активна фаза, тяжка аортальна недостатність, СН IIA стадії із систолічною дисфункцією ЛШ, III ФК.

• Первинний інфекційний ендокардит мітрального й тристулкового клапанів, неактивна фаза, постійна форма фібриляції передсердь, тахісистолічна форма, шлуночкова екстрасистолічна аритмія, СН IIБ стадії із систолічною дисфункцією ЛШ, III ФК.

КЛАСИФІКАЦІЯ НАБУТИХ ВАД СЕРЦЯ

Залежно від локалізації ураження виділяють набуті вади *мітрального, аортального та тристулкового клапанів*. Незважаючи на казуїстичну рідкість набутих вад клапана ЛА, вони також знайшли відображення в МКХ-10.

Вади серця вважають *комбінованими* за наявності стенозу та недостатності одного клапана та *сполученими* при ураженні декількох клапанів. З огляду на клінічний перебіг та хірургічну тактику, ураження кожного з клапанів доцільно розглядати залежно від переважання стенозу або недостатності.

1. Ізольований стеноз або комбінована вада з переважанням стенозу.

Хірургічна тактика в цих випадках однакова, а діагностика невеликої супутньої недостатності клапана на фоні стенозу нерідко утруднена.

2. Комбіновані вади без чіткої переваги.

У таких випадках за клініко-інструментальними даними визначають як стеноз, так і недостатність клапана, причому питання про показання до клапанзберігаючої операції або протезування клапана вирішують індивідуально.

3. Ізольована недостатність або комбінована вада із перевагою недостатності.

За наявності показань до операції в більшості хворих здійснюється протезування клапана, а в певної частини пацієнтів — різні варіанти пластичних операцій.

I. Етіологія: ревматична; неревматична (з уточненням)

II. Локалізація (клапан): мітральний; аортальний; тристулковий; ЛА

III. Характер ураження клапана: стеноз; недостатність; комбінована вада

IV. Ступінь вади

V. СН (0–III стадія, I–IV ФК)

Мітральний стеноз:

• **I05.0** — ревматичний;

• **I34.2** — неревматичний

(з уточненням етіології).

Мітральна недостатність:

• **I05.1** — ревматична;

• **I34.0** — неревматична

(з уточненням етіології).

I05.2 — комбінована ревматична мітральна вада:

• з переважанням стенозу;

• з переважанням недостатності;

• без явної переваги.

I34.1 — пролапс мітрального клапана

Аортальний стеноз:

• **I06.0** — ревматичний;

• **I35.0** — неревматичний

(з уточненням етіології).

Аортальна недостатність:

• **I06.1** — ревматична;

• **I35.1** — неревматична

(з уточненням етіології).

Комбінована аортальна вада:

• **I06.2** — ревматична;

• **I35.2** — неревматична

(з уточненням етіології);

• з переважанням стенозу;

• з переважанням недостатності;

• без явної переваги.

Трикуспідальний стеноз:

• **I07.0** — ревматичний;

• **I36.0** — неревматичний

(з уточненням етіології).

Трикуспідальна недостатність:

• **I07.1** — ревматична;

• **I36.1** — неревматична

(з уточненням етіології).

Комбінована вада трикуспідального клапана:

• **I07.2** — ревматична;

• **I36.2** — неревматична

(з уточненням етіології).

I37.0 — клапанний стеноз ЛА

I37.1 — недостатність клапана ЛА

I37.2 — комбінована вада клапана ЛА

Поєднані вади серця:

• **I08.0** — мітрально-аортальна;

• **I08.1** — мітрально-трикуспідальна;

• **I08.2** — аортально-трикуспідальна;

• **I08.3** — мітрально-аортально-трикуспідальна

(з розшифровкою; див. формулювання діагнозу)[1] .

Приклади формулювання діагнозів

Набуті вади серця

• Хронічна ревматична хвороба серця, активність I ступеня, комбінована мітральна вада серця з переважанням стенозу, постійна форма

[1] Першою наводять ваду з більшою вираженістю відповідних клініко-гемодинамічних ознак.

фібриляції передсердь, СН ІІБ стадії із систолічною дисфункцією ЛШ, ІІІ ФК.

• Хронічна ревматична хвороба серця, активність І ступеня, поєднана мітрально-аортальна вада серця: аортальний стеноз, мітральна недостатність, шлуночкова екстрасистолічна аритмія, СН ІІА стадії зі збереженою систолічною функцією ЛШ, ІІ ФК.

• ІХС, стенокардія напруження ІІ ФК, кардіосклероз, помірний аортальний стеноз, СН ІІА стадії зі збереженою систолічною функцією ЛШ, ІІ ФК.

КЛАСИФІКАЦІЯ ПОРУШЕНЬ РИТМУ ТА ПРОВІДНОСТІ СЕРЦЯ

ПОРУШЕННЯ УТВОРЕННЯ ІМПУЛЬСУ (ІЗ ЗАЗНАЧЕННЯМ РУБРИК ЗА МКХ 10-го ПЕРЕГЛЯДУ)

І49.8 — порушення синусового ритму

• синусова тахікардія (більше 90 комплексів за хвилину);

• синусова брадикардія (менше 60 комплексів за хвилину);

• синусова аритмія.

І45.5 — зупинка (відмова) синусного вузла

І49.8 — комплекси та ритми, що вислизають:

• передсердні:

- повільні;
- прискорені;

• із АV-з'єднання:

- повільні;
- прискорені;

• шлуночкові:

- повільні;
- прискорені.

І45.8 — АV-дисоціації

І49.8 — міграція надшлуночкового водія ритму.

Екстрасистолія (згідно з МКХ-10 — передчасна деполяризація):

І49.1 - передсердна;

І49.2 - передсердно-шлуночкова (АV);

І49.3 - шлуночкова;

• одиночна (до 30 ектопічних комплексів на годину);

• часта (30 і більше ектопічних комплексів на годину);

• алоритмія (бі-, три-, квадригемінія);

• поліморфна;

• парна;

• рання (*R* на *T*).

І47.1 — тахікардії

• реципрокні:

- хронічні;
- пароксизмальні;

• вогнищеві (ектопічні):

- хронічні;
- пароксизмальні.

Надшлуночкові тахікардії:

• сино-передсердна (синоатріальна);

• передсердна (атріальна);

• предсердно-шлуночкова (АV);

• вузлова:

- звичайного типу;
- незвичайного типу;

• з додатковими шляхами проведення:

- ортодромна;
- антидромна.

Шлуночкові тахікардії:

• **І47.2** — нестійка (від 3 шлуночкових комплексів до 30 с):

- мономорфна;
- поліморфна;

• **І47.2** — стійка (більше 30 с):

- мономорфна;
- поліморфна;

• **І47.0** — постійно-зворотна:

- мономорфна;
- поліморфна.

І48 — фібриляція і тріпотіння передсердь:

• пароксизм, що вперше виник:

- брадисистолічний варіант (частота шлуночкових скорочень менше 60 уд./хв);
- тахісистолічний варіант (частота шлуночкових скорочень більше 90 уд./хв);

• пароксизмальна (ритм відновлюється самостійно в межах 48 год):

- брадисистолічний варіант (частота шлуночкових скорочень менше 60 уд./хв);
- тахісистолічний варіант (частота шлуночкових скорочень більше 90 уд./хв);

• персистуюча (коли для відновлення синусового ритму необхідне втручання):

- брадисистолічний варіант (частота шлуночкових скорочень менш 60 уд./хв);
- тахісистолічний варіант (частота шлуночкових скорочень більше 90 уд./хв);

• постійна (коли синусовий ритм відновити неможливо або недоцільно):

- брадисистолічний варіант (частота шлуночкових скорочень менше 60 уд./хв);
- тахісистолічний варіант (частота шлуночкових скорочень більше 90 уд./хв).

І49.0 — фібриляція і тріпотіння шлуночків.

І45.5 — порушення проведення імпульсу

• **Синоаурикулярні блокади;**

• **АV-блокади:**

- **І44.0 —** І ступеня;

- **I44.1** — II ступеня:
  - I типу;
  - II типу
- **I44.2** — III ступеня.

• **Внутрішньошлуночкові блокади**

Однопучкові блокади:

• **I45.0** — блокада правої ніжки пучка Гіса;

• **I44.4** — блокада передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса;

• **I44.5** — блокада задньої гілки лівої ніжки пучка Гіса:
- постійна;
- минуща.

I45.2 Двопучкові блокади:

• блокада лівої ніжки пучка Гіса;

• блокада правої ніжки пучка Гіса і передньоверхнього розгалуження лівої ніжки пучка Гіса;

• блокада правої ніжки пучка Гіса і задньонижнього розгалуження лівої ніжки пучка Гіса.

I45.3 Трипучкові блокади

КОМБІНОВАНІ ПОРУШЕННЯ УТВОРЕННЯ ТА ПРОВЕДЕННЯ ІМПУЛЬСУ

I49.4 — парасистолія:

• передсердна;

• з AV-з'єднання;

• шлуночкова.

ЗАХВОРЮВАННЯ, СИНДРОМИ ТА ФЕНОМЕНИ

I49.8 — ідіопатичні форми аритмій;

• синдроми і ЕКГ-феномени передчасного порушення шлуночків:
- WPW-синдром;
- синдром укороченого інтервалу *P–R* (Лауна — Ганонга — Лівайна).

• Синдром ранньої реполяризації шлуночків

• Синдром подовженого інтервалу *Q–T*:
- вроджений;
- набутий.

• Аритмогенна дисплазія ПШ

• Синдром Бругада

I49.5 — синдром слабкості синусного вузла

I46.9 — синдром Морганьї — Адамса — Стокса

I49.0 — синдром Фредеріка

I46.1 — раптова серцева смерть (аритмічна) (смерть, що настала протягом 1 год після появи перших симптомів захворювання або істотного погіршення стану хворого на фоні стабільного хронічного перебігу захворювання):

• з відновленням серцевої діяльності:
- фібриляція шлуночків;
- асистолія;
- електромеханічна дисоціація (вказується за можливості).

• раптова серцева смерть (незворотна):
- фібриляція шлуночків;
- асистолія;
- електромеханічна дисоціація (вказується по можливості);
- зупинка серця (смерть, що настала більш ніж через 1 год після появи або збільшення вираженості симптомів захворювання):

• **I46.0** — з відновленням серцевої діяльності;

• **I46.9** — зупинка серця незворотна.

АРИТМІЇ ПРИ НОРМАЛЬНІЙ ЧИ ПОРУШЕНІЙ ФУНКЦІЇ КАРДІОСТИМУЛЯТОРІВ РІЗНОГО ТИПУ

У діагнозі слід вказати кардіохірургічне втручання і пристрої, які використали для лікування аритмій і порушень провідності серця (із зазначенням методу і дати втручання) — катетерні (радіочастотні та інші) деструкції, імплантації водіїв ритму та кардіовертерів-дефібриляторів, проведення кардіоверсії або дефібриляції (відзначається дата останньої) та інше.

Приклади клінічних діагнозів

1. ІХС: стабільна стенокардія напруження I ФК, атеросклеротичний кардіосклероз, нестійка поліморфна лівошлуночкова тахікардія, СН I стадії зі збереженою систолічною функцією ЛШ.

2. Міокардіофіброз, передсердно- шлуночкова вузлова пароксизмальна реципрокна тахікардія (звичайна). СН 0 стадії.

3. WPW-синдром, передсердно-шлуночкова пароксизмальна реципрокна ортодромна тахікардія. СН 0 стадії.

4. ІХС: постінфарктний кардіосклероз (ІМ із зубцем *Q* передньої стінки ЛШ 23.10.2006 р.), постійна блокада лівої ніжки пучка Гіса, СН IIA стадії із систолічною дисфункцією ЛШ III ФК за NYHA.

5. Синдром подовженого інтервалу *Q–T*, пароксизмальна поліморфна шлуночкова тахікардія, синкопальний стан. СН 0 стадії.

КЛАСИФІКАЦІЯ ХСН

Основні терміни

• Клінічна стадія СН

• Варіант СН

• ФК пацієнта

Рубрики за МКХ-10: I50, I50.0, I50.9

• **Клінічні стадії: I; IIA; IIБ; III.**

СН I, СН IIA; СН IIБ; СН III відповідають критеріям I, IIA, IIБ і III стадій хронічної недо-

статності кровообігу за класифікацією М.Д. Стражеска і В.Х. Василенка (1935 р.):

I — початкова недостатність кровообігу; відзначають тільки при фізичному навантаженні (задишка, тахікардія, стомлюваність); у спокої гемодинаміка і функції органів не порушені;

II — виражена тривала недостатність кровообігу; порушення гемодинаміки (застій у малому і великому колі кровообігу й т.п.), наявність порушення функції органів і обміну речовин у спокої;

- період А — початок стадії, порушення гемодинаміки виражене помірно; відзначають порушення функції серця або тільки деяких його відділів;

- період Б — кінець тривалої стадії: глибокі порушення гемодинаміки, страждає вся серцево-судинна система;

III — кінцева, дистрофічна недостатність кровообігу; тяжке порушення гемодинаміки, стійкі зміни обміну речовин і функцій органів, незворотні зміни структури тканин і органів.

Варіанти СН:

• Із систолічною дисфункцією ЛШ: ФВ ЛШ 45% і менше;

• Із збереженою систолічною функцією ЛШ: ФВ ЛШ більше 45%.

ФК пацієнтів за критеріями NYHA

I ФК — пацієнти із хворобою серця, в яких виконання звичайних фізичних навантажень не викликає задишки, втоми або серцебиття;

II ФК — пацієнти із хворобою серця і помірним обмеженням фізичної активності. Задишку, втому, серцебиття виявляють при виконанні звичайних фізичних навантажень;

III ФК — пацієнти із хворобою серця і вираженим обмеженням фізичної активності. У стані спокою скарги відсутні, але навіть при незначних фізичних навантаженнях виникають задишка, втома, серцебиття;

IV ФК — пацієнти із хворобою серця, у яких будь-який рівень фізичної активності викликає вищевказані суб'єктивні симптоми. Останні виникають також у стані спокою.

Примітки: Стадія СН відображає етап клінічної еволюції даного синдрому, тоді як ФК пацієнта є динамічною характеристикою, що може змінюватися під впливом лікування (табл. 1.10); визначення варіантів СН (із систолічною дисфункцією або зі збереженою систолічною функцією ЛШ) можливе лише за наявності відповідних даних ехоКГ-дослідження.

Приклади формулювання клінічних діагнозів

• Попередній або клінічний діагноз — ІХС: постінфарктний кардіосклероз (ІМ із зубцем *Q* передньої стінки ЛШ 10.02.2003 р.), хронічна аневризма передньоперетинкового відділу ЛШ, СН ІІА стадії із систолічною дисфункцією ЛШ, III ФК. Заключний діагноз (після лікування): такий самий; II ФК.

• ДКМП, постійна форма фібриляції передсердь. СН ІІБ стадії із систолічною дисфункцією ЛШ, IV ФК. Заключний діагноз: такий самий; III ФК.

• ІХС: стабільна стенокардія напруження, II ФК, постінфарктний кардіосклероз, СН I стадії зі збереженою систолічною функцією ЛШ (якщо у хворого відзначають стабільну стенокардію напруження, то в діагнозі вказують тільки ФК останньої, ФК ХСН не наводять) . Заключний діагноз: такий самий.

• Гіпертонічна хвороба III стадії, гіпертензивне серце. СН ІІА стадії зі збереженою систолічною функцією ЛШ, III ФК. Заключний діагноз: такий самий; II ФК.

• ГКМП, обструктивна форма, СН ІІА стадії зі збереженою систолічною функцією ЛШ, III ФК. Заключний діагноз: такий самий; II ФК.

• Ревматизм, активність I ступеня, ревмокардит, комбінована аортальна вада серця з переважанням недостатності IV стадії, СН ІІА стадії зі збереженою систолічною функцією ЛШ, III ФК. Заключний діагноз: такий самий; III ФК.

• Ревматизм, активність I ступеня, ревмокардит, мітральний стеноз IV стадії, трикуспідальна недостатність, СН ІІБ стадії зі збереженою систолічною функцією ЛШ, IV ФК. Заключний діагноз: такий самий; III ФК.

• Гіпертонічна хвороба III стадії, ГЛШ, ІХС: постінфарктний кардіосклероз, постійна форма фібриляції передсердь, СН ІІБ стадії із систолічною дисфункцією ЛШ, IV ФК. Заключний діагноз: такий самий; III ФК.

Таблиця 1.10

Орієнтовна відповідність клінічних стадій СН і ФК

Стадія СН	ФК пацієнта
I	II (на фоні адекватного лікування – I ФК)
IIA	III (на фоні адекватного лікування — II, іноді I)
IIБ	IV (на фоні адекватного лікування — III, іноді II)
III	IV (іноді на фоні адекватного лікування – III)

КЛАСИФІКАЦІЯ НЦД

Рубрика за МКХ-10: F45.3

1. НЦД за кардіальним типом

Варіанти:
- кардіалгічний;
- аритмічний.

2. НЦД за гіпертензивним типом
3. НЦД за гіпотензивним типом
4. НЦД за змішаним типом

Приклади формулювання діагнозів

1. НЦД за кардіальним типом, аритмічний варіант, шлуночкова екстрасистолічна аритмія. СН 0 стадії (I ФК).

2. НЦД за гіпертонічним типом. СН 0 стадії (I ФК).

ГЛАВА 2 ■ СТАНДАРТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ БЕЗ ЕЛЕВАЦІЇ СЕГМЕНТА *ST* (ІМ БЕЗ ЗУБЦЯ *Q* І НЕСТАБІЛЬНА СТЕНОКАРДІЯ) 1315

Ознаки та критерії діагностики захворювання

Умови надання медичної допомоги

Програма діагностики

Програма лікування

Характеристика очікуваного кінцевого результату лікування

Тривалість лікування

Критерії якості лікування

Можливі побічні дії та ускладнення

Рекомендації щодо амбулаторного спостереження

Вимоги до дієтичних призначень і обмежень

Вимоги до режиму праці, відпочинку, реабілітації

Показання до санаторного етапу

Протипоказання до проведення санаторного етапу лікування

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА *ST* (ІМ ІЗ ЗУБЦЕМ *Q*) 1318

Ознаки та критерії діагностики захворювання

Умови надання медичної допомоги

Програма діагностики

Програма лікування

Характеристика очікуваного кінцевого результату лікування

Тривалість лікування

Критерії якості лікування

Можливі побічні дії та ускладнення

Рекомендації щодо амбулаторного спостереження

Вимоги до дієтичних призначень і обмежень

Вимоги до режиму праці, відпочинку, реабілітації

Показання до санаторного етапу

Протипоказання до проведення санаторного етапу лікування

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З ІХС: СТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ НАПРУЖЕННЯ I–II ФК 1320

Ознаки та критерії діагностики захворювання

Ознаки ішемії при проведенні тестів з дозованим фізичним навантаженням

Умови надання медичної допомоги

Програма діагностики

Програма лікування

Характеристика очікуваного кінцевого результату лікування

Тривалість лікування

Критерії якості лікування

Можливі побічні дії та ускладнення

Рекомендації щодо подальшого надання медичної допомоги

Вимоги до дієтичних призначень і обмежень

Вимоги до режиму праці, відпочинку, реабілітації

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З ІХС: СТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ НАПРУЖЕННЯ III–IV ФК 1322

Ознаки та критерії діагностики захворювання

Ознаки ішемії при проведенні тестів з дозованим фізичним навантаженням

Умови надання медичної допомоги

Програма діагностики

Програма лікування

Характеристика очікуваного кінцевого результату лікування

Тривалість лікування

Критерії якості лікування

Можливі побічні дії та ускладнення

Рекомендації щодо подальшого надання медичної допомоги

Вимоги до дієтичних призначень і обмежень

Вимоги до режиму праці, відпочинку, реабілітації

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З ДИСЛІПІДЕМІЯМИ 1324

Умови надання медичної допомоги

Програма діагностики

Програма лікування

Характеристика очікуваного кінцевого результату лікування

Тривалість лікування

Критерії якості лікування

Можливі побічні дії та ускладнення

Рекомендації щодо амбулаторного спостереження

Вимоги до дієтичних призначень і обмежень

Вимоги до режиму праці, відпочинку, реабілітації

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ (ЕСЕНЦІАЛЬНОЮ АГ) I–II СТАДІЇ 1326

Умови надання медичної допомоги

Програма діагностики

Програма лікування

Характеристика очікуваного кінцевого результату лікування

Тривалість лікування

Критерії якості лікування

Можливі побічні дії та ускладнення

Рекомендації щодо амбулаторного спостереження

Вимоги до дієтичних призначень і обмежень

Вимоги до режиму праці, відпочинку, реабілітації

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ (ЕСЕНЦІАЛЬНОЮ АГ) III СТАДІЇ 1327

Умови надання медичної допомоги

Програма діагностики

Програма лікування

Характеристика очікуваного кінцевого результату лікування

Тривалість лікування

Критерії якості лікування

Можливі побічні дії та ускладнення

Рекомендації щодо амбулаторного спостереження

Вимоги до дієтичних призначень і обмежень

Вимоги до режиму праці, відпочинку, реабілітації

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З ДКМП 1328

Умови надання медичної допомоги

Програма діагностики

Програма лікування

Характеристика очікуваного кінцевого результату лікування

Тривалість лікування

Критерії якості лікування

Можливі побічні дії та ускладнення

Рекомендації щодо амбулаторного спостереження

Вимоги до дієтичних призначень і обмежень

Вимоги до режиму праці, відпочинку, реабілітації

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З ГКМП 1330

Умови надання медичної допомоги

Програма діагностики

Програма лікування

Характеристика очікуваного кінцевого результату лікування

Тривалість лікування

Критерії якості лікування

Можливі побічні дії та ускладнення

Рекомендації щодо амбулаторного спостереження

Вимоги до дієтичних призначень і обмежень

Вимоги до режиму праці, відпочинку, реабілітації

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З МІОКАРДИТОМ 1331

Умови надання медичної допомоги

Програма діагностики

Програма лікування

Характеристика очікуваного кінцевого результату лікування

Тривалість лікування

Критерії якості лікування

Можливі побічні дії та ускладнення

Рекомендації щодо амбулаторного спостереження

Вимоги до дієтичних призначень і обмежень

Вимоги до режиму праці, відпочинку, реабілітації

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З ГОСТРИМ ПЕРИКАРДИТОМ, ХРОНІЧНИМ КОНСТРИКТИВНИМ ПЕРИКАРДИТОМ 1333

Умови надання медичної допомоги

Програма діагностики

Програма лікування

Характеристика очікуваного кінцевого результату лікування

Тривалість лікування

Критерії якості лікування

Можливі побічні дії та ускладнення

Рекомендації щодо амбулаторного спостереження

Вимоги до дієтичних призначень і обмежень

Вимоги до режиму праці, відпочинку, реабілітації

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З ІНФЕКЦІЙНИМ ЕНДОКАРДИТОМ 1334

Умови надання медичної допомоги

Програма діагностики

Програма лікування

Характеристика очікуваного кінцевого результату лікування

Тривалість лікування

Критерії якості лікування

Можливі побічні дії та ускладнення

Рекомендації щодо амбулаторного спостереження

Вимоги до дієтичних призначень і обмежень

Вимоги до режиму праці, відпочинку, реабілітації

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З ХРОНІЧНОЮ РЕВМАТИЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ (ВАДАМИ СЕРЦЯ) 1335

Умови надання медичної допомоги

Програма діагностики

Програма лікування

Характеристика очікуваного кінцевого результату лікування

Тривалість лікування

Критерії якості лікування

Можливі побічні дії та ускладнення

Рекомендації щодо амбулаторного спостереження

Вимоги до дієтичних призначень і обмежень

Вимоги до режиму праці, відпочинку, реабілітації

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З НЦД 1336

Умови надання медичної допомоги

Програма діагностики

Програма лікування

Характеристика очікуваного кінцевого результату лікування

Тривалість лікування

Критерії якості лікування

Можливі побічні дії та ускладнення

Рекомендації щодо амбулаторного спостереження

Вимоги до дієтичних призначень і обмежень

Вимоги до режиму праці, відпочинку, реабілітації

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З ЕКСТРАСИСТОЛІЧНОЮ АРИТМІЄЮ ТА ПАРАСИСТОЛІЄЮ 1336

Ознаки та критерії діагностики захворювання

Умови надання медичної допомоги

Програма діагностики

Програма лікування

Характеристика очікуваного кінцевого результату лікування

Критерії якості лікування

Тривалість лікування

Можливі побічні дії та ускладнення

Рекомендації щодо амбулаторного спостереження

Вимоги до дієтичних призначень і обмежень

Вимоги до режиму праці, відпочинку, реабілітації

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З НАДШЛУНОЧКОВИМИ ТАХІКАРДІЯМИ 1339

Ознаки та критерії діагностики захворювання

Умови надання медичної допомоги

Програма діагностики

Програма лікування

Характеристика очікуваного кінцевого результату лікування

Тривалість лікування

Критерії якості лікування
Можливі побічні дії та ускладнення
Рекомендації щодо амбулаторного спостереження
Вимоги до дієтичних призначень і обмежень
Вимоги до режиму праці, відпочинку, реабілітації
КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З ФІБРИЛЯЦІЄЮ (ТРІПОТІННЯМ) ПЕРЕДСЕРДЬ 1340
Ознаки та критерії діагностики захворювання
Умови надання медичної допомоги
Програма діагностики
Програма лікування
Електрична кардіоверсія
Характеристика очікуваного кінцевого результату лікування
Тривалість лікування
Критерії якості лікування
Можливі побічні дії та ускладнення
Рекомендації щодо амбулаторного спостереження
Вимоги до дієтичних призначень і обмежень
Вимоги до режиму праці, відпочинку, реабілітації
КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ ІЗ ШЛУНОЧКОВИМИ ПОРУШЕННЯМИ РИТМУ 1343
Ознаки та критерії діагностики захворювання
Умови надання медичної допомоги
Програма діагностики
Програма лікування
Характеристика очікуваного кінцевого результату лікування
Тривалість лікування
Критерії якості лікування
Можливі побічні дії та ускладнення
Рекомендації щодо амбулаторного спостереження
Вимоги до дієтичних призначень і обмежень
Вимоги до режиму праці, відпочинку, реабілітації
КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З ХСН 1345
Ознаки та критерії діагностики захворювання
Умови надання медичної допомоги
Програма діагностики
Програма лікування
Характеристика очікуваного кінцевого результату лікування
Тривалість лікування
Критерії якості лікування
Можливі побічні дії та ускладнення
Рекомендації щодо амбулаторного спостереження
Вимоги до дієтичних призначень і обмежень
Вимоги до режиму праці, відпочинку, реабілітації

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ БЕЗ ЕЛЕВАЦІЇ СЕГМЕНТА *ST* (ІМ БЕЗ ЗУБЦЯ *Q* І НЕСТАБІЛЬНА СТЕНОКАРДІЯ)

Рубрика за МКХ-10: I20–I22.

Ознаки та критерії діагностики захворювання

Гострий коронарний синдром — група симптомів і ознак, які дозволяють запідозрити гострий ІМ або нестабільну стенокардію.

Термін «гострий коронарний синдром» використовують при першому контакті з хворими як попередній діагноз. Виділяють гострий коронарний синдром зі стійкою елевацією сегмента *ST* на ЕКГ та без такої. Перший у більшості випадків трансформується в гострий ІМ із зубцем *Q* на ЕКГ, другий — у гострий ІМ без зубця *Q* або нестабільну стенокардію (заключні клінічні діагнози).

Гострий ІМ — це некроз будь-якої маси міокарда внаслідок гострої тривалої ішемії. Нестабільна стенокардія — гостра ішемія міокарда, вираженість і тривалість якої недостатня для розвитку некрозу міокарда.

Гострий ІМ без підйому сегмента *ST*/без зубця *Q* відрізняється від нестабільної стенокардії підвищенням рівня біохімічних маркерів некрозу міокарда в крові.

Клінічними діагностичними критеріями гострого коронарного синдрому слід вважати:

- затяжний (>20 хв) ангінозний біль у спокої;

- стенокардію не менше ніж III ФК (за класифікацією Канадської асоціації кардіологів,

1976), що виникла вперше (протягом попередніх 28 днів);

- прогресуючу стенокардію мінімум III ФК.

ЕКГ-критеріями гострого коронарного синдрому є горизонтальна депресія сегмента *ST* і/або «коронарний» негативний зубець *T*. Можлива також відсутність цих змін на ЕКГ.

Біохімічним критерієм гострого коронарного синдрому є підвищення з наступним зниженням у динаміці рівня кардіоспецифічних ферментів (КФК, МВ-фракції КФК, тропонінів Т і І) у плазмі крові. У суперечливих випадках цей критерій є визначальним для діагностики.

Умови надання медичної допомоги

Хворих з гострим коронарним синдромом слід терміново госпіталізувати до спеціалізованого інфарктного (або за відсутності — до кардіологічного) відділення, бажано в блок інтенсивного спостереження, лікування і реанімації. Після стабілізації стану хворим призначають амбулаторне лікування під спостереженням кардіолога.

Програма діагностики

Обов'язкові дослідження

1. Визначення скарг і анамнезу.
2. Клінічний огляд.
3. Вимірювання АТ (на обох руках).
4. ЕКГ в 12 відведеннях у динаміці.
5. Лабораторне обстеження (загальні аналізи крові і сечі, КФК у динаміці 3 рази, бажане визначення МВ-фракції КФК, тропонінів Т або І при необхідності в динаміці 2 рази, АлАТ, АсАТ, калій, натрій, білірубін, креатинін, ХС загальний, ТГ, глюкоза крові).
6. ЕхоКГ.
7. Навантажувальний тест (ВЕМ або бігова доріжка (тредміл)) при стабілізації стану і за відсутності протипоказань.
8. Коронаровентрикулографія за відсутності стабілізації стану хворого на фоні адекватної медикаментозної терапії протягом 48 год або наявності протипоказань до проведення навантажувальних тестів.

Додаткові дослідження

1. АЧТЧ (при лікуванні нефракціонованим гепарином).
2. Рентгенографія органів грудної клітки.

Програма лікування

Перелік і обсяг обов'язкових медичних послуг

1. Ацетилсаліцилова кислота.
2. Тієнопіридинові похідні.
3. Нефракціонований гепарин (внутрішньовенно крапельно протягом мінімум 1–2 діб з наступним підшкірним введенням), низькомолекулярні гепарини або фондапаринукс підшкірно усім хворим. Тривалість терапії — 2–5 діб, а при збереженні клінічних ознак ішемії і більше.
4. Блокатори β-адренорецепторів без внутрішньої симпатоміметичної активності.
5. Статини показані усім хворим. Пацієнтам із загальним ХС крові <4,5 ммоль/л і/або ХС ЛПНЩ <2,5 ммоль/л — за рішенням лікаря.
6. Інгібітори АПФ (усім хворим), при їх непереносимості — БРА (блокатори рецепторів ангіотензину І).
7. Нітрати при наявності стенокардії і/або ознак ішемії міокарда. Як альтернативу можна використовувати сидноніміни.
8. Блокатори кальцієвих каналів. Дилтіазем і верапаміл доцільні при лікуванні хворих, які мають протипоказання до застосування блокаторів β-адренорецепторів, і у хворих з варіантною стенокардією (за відсутності СН із систолічною дисфункцією ЛШ). Дигідропіридини тривалої дії можна застосовувати з метою антигіпертензивного й додаткового антиангінального ефектів тільки разом з блокаторами β-адренорецепторів. Дигідропіридинові похідні короткої дії протипоказані.

Перелік і обсяг медичних послуг додаткового вибору

1. Для знеболювання, при недостатньому ефекті нітратів і блокаторів β-адренорецепторів — ненаркотичні та наркотичні анальгетики.
2. При підвищенні АТ — антигіпертензивна терапія.
3. При рецидивній ішемії міокарда — хірургічна реваскуляризація міокарда. Показання і вибір методу реваскуляризації визначаються характером ураження коронарних артерій за даними коронаровентрикулографії.

Характеристика очікуваного кінцевого результату лікування

Зникнення стенокардії і стабілізація гемодинаміки.

Тривалість лікування

Обов'язкове стаціонарне лікування тривалістю 7–10 днів. Подовження строків лікування можливе за наявності ускладнень: рефрактерної нестабільної стенокардії, СН, тяжких аритмій і блокад.

Критерії якості лікування

Відсутність клінічних і ЕКГ-ознак ішемії міокарда. Відсутність ознак високого ризику за даними навантажувальних тестів (ішемічна депресія сегмента *ST* ⩾0,2 мВ, толерантність до фізичного навантаження <5 METS (metabolic equivalents) — 75 Вт або при загальній роботі <22 кДж, зниження САТ під час навантаження).

Можливі побічні дії та ускладнення

Можливі побічні ефекти препаратів відповідно до їхніх фармакологічних властивостей. Наприклад, проведення адекватної антитромботичної терапії може спровокувати кровотечу.

Рекомендації щодо амбулаторного спостереження

Хворі мають перебувати на диспансерному спостереженні за місцем проживання протягом всього життя. Необхідне щорічне обов'язкове обстеження, за необхідності — обстеження і корекція терапії.

Вимоги до дієтичних призначень і обмежень

Хворі повинні дотримуватися дієти з обмеженням солі до 6 г/добу, тваринних жирів і продуктів, що містять ХС. Рекомендується дієта, збагачена омега-3-поліненасиченими жирними кислотами (морська риба). При надлишковій масі тіла обмежується калорійність їжі.

За наявності шкідливих звичок — відмова від тютюнопаління, обмеження вживання алкоголю.

Вимоги до режиму праці, відпочинку, реабілітації

Рекомендовано тимчасові обмежені дозовані фізичні навантаження і ЛФК під контролем фахівців. Не рекомендується перебування під прямими сонячними променями, переохолодження і перегрівання. Показана реабілітація в амбулаторних умовах або приміських спеціалізованих санаторіях (за відсутності протипоказань).

Відновлювальному лікуванню в реабілітаційних кардіологічних відділеннях місцевих санаторіїв підлягають хворі відповідно до встановленого порядку направлення (наказ МОЗ № 206 від 30.12.1992 р.). Переведення хворих у спеціалізоване відділення санаторіїв здійснюється після виконання наступного рівня фізичної активності — дозована ходьба на 1000 м в 1–2 прийоми та підйом на 17–22 сходинки.

При переведенні на санаторний етап реабілітації варто керуватися функціональною підготовкою хворого до виконання зазначеного рівня рухової активності, а не часом виникнення ІМ або нестабільної стенокардії. При неадекватному виконанні рухового режиму необхідний тест з фізичним навантаженням на велоергометрі або коронароангіографія, після чого вирішується питання про необхідність хірургічного втручання.

Показання до санаторного етапу

1. Хворі з первинним або повторним ІМ, при задовільному виконанні необхідного рівня фізичного навантаження.

2. Хворі, які перенесли нестабільну стенокардію за умови адекватного виконання необхідного рівня фізичної активності.

3. Після операції АКШ, резекції аневризми, стентування коронарних судин або хірургічних втручань з приводу порушень серцевого ритму не раніше ніж через 15–18 днів після операції (без післяопераційних ускладнень).

4. Допускається наявність у хворих таких ускладнень і супутніх захворювань на момент направлення їх у санаторій:

СН не вище ІІА стадії;

- нормо- або брадіаритмічна форма постійної миготливої аритмії;
- одинична або часта (не політопна, не групова і не рання (*R* на *T*)) екстрасистолія;
- AV-блокада не вище I ступеня;
- аневризма серця при недостатності кровообігу не вище I ступеня;
- АГ з контрольованим АТ і безкризовим перебігом;
- цукровий діабет II типу (компенсований або субкомпенсований).

Протипоказання до проведення санаторного етапу лікування

1. Загальні протипоказання, які виключають направлення хворих у санаторій (гострі інфекційні, венеричні, психічні захворювання, захворювання крові в гострій стадії і фазі загострення, злоякісні новоутворення, що супроводжують захворювання в стадії декомпенсації або загострення та ін.).

2. СН вище ІІА стадії.

3. Стенокардія IV ФК.

4. Тяжкі порушення серцевого ритму і провідності (пароксизми фібриляції і тріпотіння передсердь або пароксизмальна тахікардія з частотою нападів >2 разів на місяць, політоп-

на, рання і групова екстрасистолія, AV-блокада II–III ступеня, трипучкова блокада).

5. АГ III стадії з некоригованим АТ, кризовим перебігом і значними порушеннями функції нирок.

6. Рецидивуючі тромбоемболічні ускладнення.

7. Цукровий діабет декомпенсований або з тяжким перебігом.

8. Неможливість подальшого розширення рухового режиму внаслідок інших причин.

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА *ST* (ІМ ІЗ ЗУБЦЕМ *Q*)

Рубрика за МКХ-10: I21–I22

Ознаки та критерії діагностики захворювання

Гострий коронарний синдром зі стійкою елевацією *ST* у більшості випадків передує гострому ІМ із зубцем *Q*. Гострий ІМ — це некроз будь-якої маси міокарда внаслідок гострої тривалої ішемії. Клінічними діагностичними критеріями слід вважати:

- затяжний (>20 хв) ангінозний біль у спокої;

- наявність типових змін на ЕКГ (елевація *ST* ⩾0,1 мВ у стандартних відведеннях і/або ⩾0,2 мВ у прекардіальних відведеннях з характерною динамікою, поява патологічного зубця *Q*, блокада лівої ніжки пучка Гіса, що гостро виникла);

- підвищення рівня біохімічних маркерів некрозу міокарда (критерії верифікації в суперечливих випадках).

Умови надання медичної допомоги

Хворих з гострим коронарним синдромом слід обов'язково терміново госпіталізувати в спеціалізоване інфарктне (кардіологічне) відділення стаціонару, бажано в блок інтенсивного спостереження, лікування і реанімації. Після стабілізації стану хворих переводять на амбулаторне лікування.

Програма діагностики

Обов'язкові дослідження

1. Визначення скарг і анамнезу.
2. Клінічний огляд.
3. Вимірювання АТ.
4. ЕКГ в 12 відведеннях у динаміці.
5. Лабораторне обстеження (загальні аналізи крові й сечі, КФК у динаміці 3 рази, бажане визначення МВ-фракції КФК або тропоніну Т або І при необхідності в динаміці 2 рази, АлАТ, АсАТ, калій, натрій, білірубін, креатинін, ХС загальний, ТГ, глюкоза крові).
6. ЕхоКГ.

Додаткові дослідження

1. Коронаровентрикулографія — обов'язково при давності гострого коронарного синдрому до 12 год і можливості виконання процедури протягом 90 хв після першого контакту з лікарем.
2. АЧТЧ (при лікуванні нефракціонованим гепарином).
3. Навантажувальний тест (ВЕМ або тредміл) при стабілізації стану і відсутності протипоказань.
4. Рентгенографія органів грудної клітки.

Програма лікування

Перелік і обсяг обов'язкових медичних послуг

1. Тромболітична терапія стрептокіназою, альтеплазою або тенектеплазою проводиться за відсутності протипоказань і можливості проведення протягом 12 год від початку ангінозного нападу.

2. Первинні коронарні втручання показані при давності клініки гострого коронарного синдрому до 12 год. При збереженні або поновленні ішемії в більш пізній термін у лікуванні ІМ, ускладненого кардіогенним шоком, за наявності протипоказань до тромболітичної терапії та в умовах, коли можливо виконати процедуру протягом 90 хв після першого контакту з лікарем, первинні коронарні втручання є методом вибору. Показання і вибір методу реваскуляризації визначаються характером ураження коронарних артерій (за даними коронаровентрикулографії) і можливостями клініки.

3. Ацетилсаліцилова кислота.

4. Тієнопіридинові антитромбоцитарні препарати показані у хворих з проведеною реваскуляризацією міокарда, постінфарктною стенокардією, при непереносимості ацетилсаліцилової кислоти або резистентності до неї.

5. Нефракціонований гепарин (внутрішньовенно крапельно протягом мінімум 1–2 діб з наступним підшкірним введенням) або низькомолекулярні гепарини підшкірно усім хворим. Фондапаринукс призначають хворим, яким не планується проведення реваскуляризації міокарда. Тривалість терапії 2–5 діб, а при збереженні ознак ішемії і більше.

6. Блокатори β-адренорецепторів без внутрішньої симпатоміметичної активності.

7. Блокатори кальцієвих каналів. Дилтіазем і верапаміл доцільні при лікуванні хворих, які мають протипоказання до застосування блокаторів β-адренорецепторів за відсутності СН із систолічною дисфункцією. Дигідропіридини тривалої дії можна застосовувати з метою антигіпертензивного і додаткового антиангінального ефектів тільки з блокаторами β-адренорецепторів. Дигідропіридинові похідні короткої дії протипоказані.

8. Нітрати за наявності стенокардії і/або ознак ішемії міокарда, ГСН або значної дилатації ЛШ для зменшення переднавантаження. Як альтернативу можна застосовувати сиднонімін.

9. Інгібітори АПФ, за їх непереносимості — блокатори AT_1-рецепторів ангіотензину II.

10. Статини показані усім хворим. Пацієнтам із загальним ХС у крові <4,5 ммоль/л і/або ХС ЛПНЩ <2,5 ммоль/л — за рішенням лікаря.

Перелік і обсяг додаткових медичних послуг

1. Для знеболювання, при недостатньому ефекті нітратів і блокаторів β-адренорецепторів — ненаркотичні та наркотичні анальгетики.

2. При підвищенні АТ — антигіпертензивна терапія, насамперед інгібітори АПФ.

3. Для зниження ризику раптової смерті показане призначення препаратів, що містять етилові ефіри омега-3 поліненасичених жирних кислот.

4. Лікування основних ускладнень:

4. 1. гостра лівошлуночкова недостатність (класифікація за T. Killip, J. Kimball, 1969):

4.1.1. початкова й помірно виражена (Killip II): фуросемід, нітрати (внутрішньовенно або перорально), блокатори рецепторів альдостерону;

4.1.2. тяжка (Killip III): фуросемід (внутрішньовенно), нітрати (внутрішньовенно), левосимендан (внутрішньовенно), допамін (при порушенні гемодинаміки), добутамін, ШВЛ; у разі розвитку альвеолярного набряку легенів: піногасники, морфін, кровопускання;

4.1.3. кардіогенний шок:

4.1.3.1. рефлекторний — наркотичні анальгетики, симпатоміметики;

4.1.3.2. аритмічний: електроімпульсна терапія або електрокардіостимуляція;

4.1.3.3. справжній: допамін, добутамін, повна реваскуляризація міокарда (перкутанне коронарне втручання, АКШ), внутрішньоаортальна балонна контрапульсація (за можливості).

4.2. Тяжкі шлуночкові порушення ритму: блокатори β-адренорецепторів, аміодарон (за необхідності подальшої профілактики), лідокаїн.

4.3. AV-блокади: профілактичне встановлення ендокардіального електрода в ПШ (AV-блокада II ступеня Мобітц I при задньому ІМ, AV-блокада II ступеня Мобітц II, AV-блокада III ступеня), при порушенні гемодинаміки — електрокардіостимуляція.

4.4. За наявності тромбоутворення в порожнині ЛШ показана тривала пероральна антикоагулянтна терапія.

Характеристика очікуваного кінцевого результату лікування

Стабілізація рівня ФК. Відсутність ускладнень.

Тривалість лікування

Обов'язкове стаціонарне лікування тривалістю 10–14 днів. Подовження строків лікування можливе за наявності ускладнень, насамперед СН, післяінфарктної стенокардії, тяжких порушень ритму та AV-блокад.

Критерії якості лікування

Відсутність клінічних та ЕКГ-ознак гострої ішемії міокарда та СН. Відсутність ознак високого ризику за даними навантажувальних тестів (ішемічна депресія сегмента *ST* ⩾0,2 мВ, толерантність до фізичного навантаження <5 METS — 75 Вт або роботи < 22 кДж, зниження САТ під час навантаження). Відсутність СН вище I стадії, рецидивування потенційно фатальних аритмій, AV-блокад високого ступеня.

Можливі побічні дії та ускладнення

Можливі побічні дії препаратів відповідно до їхніх фармакологічних властивостей. Проведення адекватної тромболітичної і антитромботичної терапії може спровокувати кровотечу.

Рекомендації щодо амбулаторного спостереження

Хворі мають перебувати на диспансерному обліку за місцем проживання протягом усього життя. Слід проводити щорічне обов'язкове обстеження, за необхідності — обстеження і корекцію терапії.

Вимоги до дієтичних призначень і обмежень

Хворі мають дотримуватися дієти з обмеженням солі до 6 г/добу, тваринних жирів і продуктів, що містять ХС. Рекомендується їжа, збагачена омега-3-поліненасиченими жирними кис-

лотами (морська риба). При надлишковій масі тіла обмежується енергетична цінність їжі.

За наявності шкідливих звичок — відмова від тютюнопаління, обмеження вживання алкоголю.

Вимоги до режиму праці, відпочинку, реабілітації

Рекомендуються обмежені дозовані фізичні навантаження під контролем фахівців. Не рекомендується перебування під прямими сонячними променями, переохолодження і перегрівання. Показана реабілітація в амбулаторних умовах або приміських спеціалізованих санаторіях (за відсутності протипоказань).

Відновному лікуванню в реабілітаційних кардіологічних відділеннях місцевих санаторіїв підлягають хворі відповідно до встановленого порядку направлення (наказ МОЗ № 206 від 30.12.1992 р.). Переведення хворих у спеціалізоване відділення санаторіїв здійснюється після досягнення адекватного вимогам ВООЗ (за даними клінічного й ЕКГ-контролю) такого рівня фізичної активності: дозована ходьба на 1000 м в 1–2 прийоми й підйом на 17–22 сходинки.

При направленні на санаторний етап реабілітації слід керуватися функціональною підготовкою хворого до виконання зазначеного рівня рухової активності, а не часом виникнення ІМ або нестабільної стенокардії. При неадекватному виконанні рухового режиму — тест з фізичним навантаженням або коронароангіографія для вирішення питання про необхідність хірургічного втручання.

Показання до санаторного етапу

1. Хворі з первинним або повторним *Q* (великовогнищевим, трансмуральним) або без зубця *Q* (дрібновогнищевим) ІМ, при задовільному виконанні необхідного рівня фізичного режиму.

2. Після операції АКШ, резекції аневризми, стентування коронарних судин або хірургічних втручань з приводу порушень серцевого ритму не раніше ніж через 15–18 днів після операції (без післяопераційних ускладнень).

3. Допускається наявність у хворих таких ускладнень і супутніх захворювань на момент направлення їх у санаторій:

• СН не вище ІІА стадії;

• нормо- або брадіаритмічна форма постійної форми фібриляції передсердь;

• одинична або часта (не політопна, не групова і не рання (*R* на *T*)) екстрасистолія;

• AV-блокада не вище I ступеня;

• аневризма серця при недостатності кровообігу не вище ІІА стадії;

• АГ з коригованим АТ та безкризовим перебігом;

• цукровий діабет ІІ типу (компенсований або субкомпенсований).

Протипоказання до проведення санаторного етапу лікування

1. Загальні протипоказання, які виключають направлення хворих у санаторій (гострі інфекційні, венеричні, психічні захворювання, захворювання крові в гострій стадії та стадії загострення, злоякісні новоутворення, супутні захворювання в стадії декомпенсації або загострення та ін.).

2. СН вище ІІА стадії.

3. Стенокардія IV ФК.

4. Тяжкі порушення серцевого ритму і провідності (часті пароксизми фібриляції й тріпотіння передсердь або пароксизмальна тахікардія, політопна, рання і групова екстрасистолія, AV-блокада II–III ступеня, трипучкова блокада).

5. АГ III ступеня з некоригованим АТ, кризовим перебігом і значними порушеннями функції нирок.

6. Рецидивні тромбоемболічні ускладнення.

7. Цукровий діабет декомпенсований та/або тяжкого перебігу.

8. Неможливість виконувати подальше розширення рухового режиму внаслідок інших причин.

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З ІХС: СТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ НАПРУЖЕННЯ I–II ФК

Рубрика за МКХ-10: I20.8

Ознаки та критерії діагностики захворювання

Стабільна стенокардія напруження характеризується появою ангінозних нападів при фізичному навантаженні. ФК стенокардії визначається рівнем навантаження, при якому виникають ознаки ішемії. Напади стенокардії I ФК виникають при значних фізичних навантаженнях. При проведенні тестів з дозованим фізичним навантаженням ознаки ішемії з'являються у хворого при навантаженні >125 Вт або >9 МЕТ.

При II ФК стенокардії відзначають незначне обмеження звичайних фізичних навантажень. При проведенні тестів з дозованим фізичним навантаженням хворий виконує навантаження 100–125 Вт або 6–9 МЕТ.

Ознаки ішемії при проведенні тестів з дозованим фізичним навантаженням

1. Поява типового ангінозного нападу.
2. Горизонтальна або косонизхідна депресія сегмента *ST* >1 мм або елевація сегмента *ST* >1 мм (за винятком відведень V_1 і AVR, а також відведень із зубцем *Q*).

Умови надання медичної допомоги

Хворі зі стенокардією напруження I і II ФК підлягають амбулаторному обстеженню та лікуванню за місцем проживання. Його можна проводити в районних поліклініках, а за необхідності додаткових обстежень — у міських кардіологічних диспансерах і діагностичних центрах.

Програма діагностики

Обов'язкові дослідження

1. Визначення скарг та анамнезу.
2. Клінічний огляд.
3. Вимірювання АТ.
4. Лабораторне обстеження (загальні аналізи крові (з обов'язковим визначенням гемоглобіну) та сечі, визначення в сироватці крові рівня глюкози, загального ХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, калію, натрію, креатиніну, АлАТ, АсАТ, білірубіну).
5. ЕКГ в 12 відведеннях.
6. ЕхоКГ.
7. Рентгенографія органів грудної клітки.
8. Тест з дозованим фізичним навантаженням (ВЕМ або тредміл).

Додаткові дослідження

1. Коагулограма.
2. Добовий моніторинг ЕКГ.
3. Коронарографія.
4. Проби, які провокують коронарний вазоспазм (проба з ергометрином, холодова).
5. Стрес-ехоКГ з добутаміном і дипіридамолом.

Програма лікування

Перелік та обсяг обов'язкових медичних послуг

1. Зміна способу життя.
2. Ацетилсаліцилова кислота 75–150 мг/добу — для всіх пацієнтів за відсутності протипоказань (шлунково-кишкові кровотечі, алергія або підвищена чутливість до ацетилсаліцилової кислоти). Клопідогрел як альтернативний антитромбоцитарний засіб для пацієнтів зі стабільною стенокардією, які не одержують ацетилсаліцилову кислоту, а також до та після черезшкірних коронарних втручань.
3. Статини — для пацієнтів з ІХС і рівнем загального ХС >4,5 ммоль/л. Доза визначається індивідуально з урахуванням цільового рівня загального ХС у крові <4,5ммоль/л і ХС ЛПНЩ <2,5 ммоль/л. Хворим з початковим рівнем загального ХС <4,5 ммоль/л статини призначають з урахуванням ризику виникнення серцево-судинних ускладнень, можливої побічної дії та вартості препаратів.
4 Блокатори β-адренорецепторів — для всіх пацієнтів з ІХС за відсутності протипоказань. Перевагу надають селективним блокаторам β_1-адренорецепторів тривалої дії, з урахуванням необхідності 24-годинного захисту міокарда від ішемії. Доза препаратів визначається за ЧСС у стані спокою (рекомендоване зниження ЧСС до 55–60 уд./хв) При непереносимості блокаторів β-адренорецепторів як альтернатива для зниження ЧСС доцільне призначення інгібіторів f-каналів (івабрадин).
5. Інгібітори АПФ — для пацієнтів зі спеціальними показаннями до їх застосування, такими як АГ, СН, дисфункція ЛШ або цукровий діабет. Раміприл і периндоприл мають також додаткові докази щодо поліпшення прогнозу в пацієнтів з ІХС. Для хворих з ІХС без спеціальних показань щодо призначення інгібітори АПФ можуть бути рекомендовані з урахуванням співвідношення потенційної користі (позитивний вплив на прогноз захворювання), з одного боку, та ризику щодо виникнення побічних реакцій, поліпрагмазії, надмірної вартості лікування — з іншого.
6. Нітрати короткої дії — для усунення нападів стенокардії. Рекомендоване застосування швидкодіючих нітратів (нітрогліцерин, ізосорбіду динітрат у формі сублінгвальних таблеток, аерозолю). Нітрати пролонгованої дії з профілактичною метою показані хворим, які мають регулярні напади стенокардії, а також перед значними фізичними навантаженнями.
7. Блокатори кальцієвих каналів і нітрати тривалої дії показані при непереносимості або недостатній ефективності блокаторів β-адренорецепторів як моно- або комбінована терапія.

Перелік і обсяг додаткових медичних послуг

1. Метаболічні агенти (триметазидин) як додаткова терапія або при непереносимості основних препаратів.

2. Фібрати для пацієнтів з високим рівнем ТГ і низьким ХС ЛПВЩ, із супутнім цукровим діабетом або метаболічним синдромом.

3. При супутній АГ — антигіпертензивна терапія. Цільовий рівень АТ <130/85 мм рт. ст.

4. При супутньому цукровому діабеті — гіпоглікемічні препарати. Цільовий рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) <7%.

5. Реваскуляризація міокарда — обсяг і необхідність втручання визначають за даними коронаровентрикулографії.

Характеристика очікуваного кінцевого результату лікування

Зменшення вираженості або усунення нападів стенокардії, попередження гострого коронарного синдрому, підвищення толерантності до фізичного навантаження.

Тривалість лікування

Хворі потребують пожиттєвого застосування препаратів.

Критерії якості лікування

Відсутність клінічних і ЕКГ-ознак ішемії міокарда. Підвищення толерантності до фізичного навантаження (за даними ВЕМ: приріст потужності навантаження не менше ніж на 25 Вт та тривалості тесту — не менше ніж на 3 хв). Відсутність прогресування стенокардії та розвитку гострих коронарних синдромів. Зниження частоти госпіталізації.

Можливі побічні дії та ускладнення

Можливі побічні реакції, що відповідають фармакологічним властивостям препаратів. Найчастіше відзначають брадикардію, артеріальну гіпотензію. Проведення адекватної антитромботичної терапії може спровокувати кровотечі, особливо у хворих з ураженнями травного тракту та за наявності інших факторів ризику. Підвищення рівня трансаміназ (АлАТ, АсАТ).

Рекомендації щодо подальшого надання медичної допомоги

Хворі мають перебувати на диспансерному спостереженні за місцем проживання. Обов'язкове щорічне обстеження, при необхідності — обстеження і корекція терапії частіше ніж 1 раз на рік.

Вимоги до дієтичних призначень і обмежень

Хворі мають дотримуватись дієти з обмеженням солі до 6 г/добу, тваринних жирів та інших продуктів із значним вмістом ХС. Рекомендується дієта, збагачена харчовими волокнами та омега-3-поліненасиченими жирними кислотами. При надлишковій масі тіла обмежується енергетична цінність їжі.

За наявності шкідливих звичок — відмова від тютюнопаління, обмеження вживання алкоголю.

Вимоги до режиму праці, відпочинку, реабілітації

Дозовані фізичні навантаження відповідно до рекомендацій лікаря після отримання результатів навантажувальних тестів.

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З ІХС: СТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ НАПРУЖЕННЯ III–IV ФК

Рубрика за МКХ-10: I20.8

Ознаки та критерії діагностики захворювання

При стабільній стенокардії напруження відзначають появу ангінозних нападів при фізичному та емоційному навантаженні. ФК стенокардії визначається рівнем навантаження, при якому з'являються ознаки ішемії. При III ФК напади стенокардії виникають при звичайному фізичному навантаженні. При IV ФК напади стенокардії провокуються мінімальними навантаженнями і можуть виникати у стані фізичного спокою. При проведенні тестів з дозованим фізичним навантаженням на велоергометрі або тредмілі хворий виконує навантаження не більше 50 Вт або 4 МЕТ.

Ознаки ішемії при проведенні тестів з дозованим фізичним навантаженням

1. Поява типового ангінозного нападу.

2. Горизонтальна або косонизхідна депресія сегмента *ST* >1 мм або елевація сегмента *ST* >1 мм (за винятком відведень V_1 і AVR, а також відведень із зубцем *Q*).

Умови надання медичноїдопомоги

Хворі зі стенокардією напруження III ФК підлягають амбулаторному обстеженню й лікуванню за місцем проживання. Хворі IV ФК зі стенокардією спокою потребують стаціонар-

ного лікування. Обстеження може проводитися в районних поліклініках, а за необхідності додаткових обстежень — у міських кардіологічних диспансерах і діагностичних центрах. За показаннями хворих слід направляти на коронарографію з метою визначення подальшої тактики лікування.

Програма діагностики

Обов'язкові дослідження

1 Визначення скарг і анамнезу.

2. Клінічний огляд.

3. Вимірювання АТ.

4. Лабораторне обстеження (загальний аналіз крові з обов'язковим визначенням гемоглобіну, загальний аналіз сечі, визначення в сироватці крові рівня глюкози, загального ХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, ТГ, калію, натрію, креатиніну, АлАТ, АсАТ, білірубіну).

5. ЕКГ в 12 відведеннях.

6. ЕхоКГ.

7. Рентгенографія органів грудної клітки.

8. Тест із дозованим фізичним навантаженням (ВЕМ або тредміл).

9. Коронаровентрикулографія.

Додаткові дослідження

1. Коагулограма.

2. Добовий моніторинг ЕКГ.

3. Фармакологічні проби.

4. Стрес-ехоКГ.

5. Визначення рівня КФК, ЛДГ.

Програма лікування

Перелік і обсяг обов'язкових медичних послуг

1. Зміна способу життя.

2. Ацетилсаліцилова кислота 75–150 мг/добу — всім пацієнтам, крім тих, що мають протипоказання (шлунково-кишкові кровотечі, алергія або толерантність до ацетилсаліцилової кислоти). Клопідогрел як альтернативний антитромбоцитарний засіб для пацієнтів зі стабільною стенокардією, які не одержують ацетилсаліцилову кислоту, а також при лікуванні хворих до та після черезшкірних коронарних втручань.

3. Статини — для всіх пацієнтів з ІХС. Доза визначається індивідуально з урахуванням цільового рівня загального ХС крові <4,5ммоль/л і ХС ЛПНЩ <2,5 ммоль/л). Для хворих групи дуже високого ризику цільовий рівень ХС ЛПНЩ — до 1,8 ммоль/л. Одночасно для оцінки переносимості лікування контролюють вміст у крові АлАТ, АсАТ і КФК.

4. Блокатори β-рецепторів — для всіх пацієнтів з ІХС за відсутності протипоказань, обов'язково — для пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом та СН, оскільки ці препарати поліпшують прогноз у таких хворих. Перевага надається селективним блокаторам β_1-адренорецепторів тривалої дії з огляду на необхідність 24-годинного захисту міокарда від ішемії. Доза препаратів визначається за ЧСС у стані спокою (рекомендоване зниження ЧСС до 55–60 уд./хв). При непереносимості блокаторів β-адренорецепторів як альтернатива для зниження ЧСС доцільне призначення інгібіторів f-каналів (івабрадин).

5. Інгібітори АПФ — для пацієнтів зі спеціальними показаннями для їх призначення, такими як АГ, СН, дисфункція ЛШ або цукровий діабет. Раміприл і периндоприл мають також додаткові докази щодо поліпшення прогнозу в пацієнтів з ІХС. Для хворих з ІХС без спеціальних показань щодо призначення інгібітори АПФ можуть бути рекомендовані з урахуванням співвідношення потенційної користі (позитивний вплив на прогноз захворювання), з одного боку, і ризику щодо побічних реакцій, поліпрагмазії, надмірної вартості лікування — з іншого.

6. Нітрати короткої дії — для усунення нападів стенокардії. Рекомендоване застосування швидкодіючих нітратів (нітрогліцерин, ізосорбіду динітрат у формі сублінгвальних таблеток, аерозолю). Нітрати пролонгованої дії з профілактичною метою показані хворим з регулярними нападами стенокардії, а також перед значними фізичними навантаженнями.

7. Блокатори кальцієвих каналів і нітрати тривалої дії показані при непереносимості або недостатній ефективності блокаторів β-адренорецепторів у вигляді моно- або комбінованої терапії.

Перелік і обсяг додаткових медичних послуг

1. Омега-3-поліненасичені жирні кислоти — хворим, які перенесли ІМ.

2. Метаболічні агенти (триметазидин) як додаткова терапія або у разі непереносимості основних препаратів.

3. Фібрати — для пацієнтів з високим рівнем ТГ і низьким ХС ЛПВЩ, із супутнім цукровим діабетом або метаболічним синдромом.

4. При супутній АГ — антигіпертензивна терапія. Цільовий рівень АТ <130/85 мм рт. ст.

5. При супутньому цукровому діабеті — гіпоглікемічні препарати. Цільовий рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) <7%.

6. Реваскуляризація міокарда — визначають обсяг і необхідність втручання за даними коронаровентрикулографії.

Характеристика очікуваного кінцевого результату лікування

Зменшення вираженості або усунення нападів стенокардії, попередження гострих коронарних синдромів, підвищення толерантності до фізичного навантаження.

Тривалість лікування

При медикаментозному лікуванні хворі потребують пожиттєвого щоденного застосування препаратів.

Критерії якості лікування

Відсутність клінічних та ЕКГ-ознак ішемії міокарда. Підвищення толерантності до фізичного навантаження. Відсутність прогресування стенокардії й розвитку ускладнень. Зниження частоти госпіталізації.

Можливі побічні дії та ускладнення

Можливі побічні реакції, що відповідають фармакологічним властивостям препаратів. Найчастіше відзначають брадикардію, артеріальну гіпотензію. Проведення адекватної антитромботичної терапії може спровокувати кровотечі, особливо у хворих з ураженням травного тракту та за наявності інших факторів ризику. Підвищення рівня трансаміназ (АлАТ, АсАТ).

Рекомендації щодо подальшого надання медичної допомоги

Хворі мають перебувати на диспансерному спостереженні за місцем проживання. Обов'язкове щорічне обстеження, за необхідності — обстеження і корекція терапії частіше ніж 1 раз на рік. Після адекватної ендоваскулярної та хірургічної реваскуляризації міокарда хворі мають потребу в постійному застосуванні ацетилсаліцилової кислоти (за необхідності — клопідогрелу) та статинів при рівні загального ХС крові >4,5 ммоль/л і/або ХС ЛПНЩ >2,5 ммоль/л.

Вимоги до дієтичних призначень і обмежень

Хворі мають дотримуватись дієти з обмеженням солі до 6 г/добу, жирів тваринного походження та інших продуктів із значним вмістом ХС. Рекомендується дієта, збагачена харчовими волокнами та омега-3-поліненасиченими жирними кислотами. При надлишковій масі тіла обмежується енергетична цінність їжі.

При наявності шкідливих звичок — відмова від тютюнопаління, обмеження вживання алкоголю.

Вимоги до режиму праці, відпочинку, реабілітації

Рекомендовано обмеження фізичних навантажень відповідно до ступеня зниження толерантності до фізичного навантаження внаслідок ішемії міокарда. Більшість хворих потребують направлення на МСЕК у зв'язку зі стійкою втратою працездатності.

Після проведення АКШ хворі потребують проведення психофізичної реабілітації, у тому числі з санаторним етапом за показаннями. Рекомендовані дозовані тренувальні фізичні навантаження відповідно до рекомендацій лікаря після одержання результатів навантажувальних тестів.

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З ДИСЛІПІДЕМІЯМИ

Умови надання медичної допомоги

Усі пацієнти з виявленими дисліпідеміями, у тому числі хворі з ІХС і еквівалентами ІХС (з периферичним атеросклерозом, атеросклерозом мозкових артерій, аневризмою аорти, хворі з цукровим діабетом), а також безсимптомні пацієнти із дисліпідеміями підлягають обстеженню та лікуванню за місцем проживання. Обстеження може проводитися в районних поліклініках, а за необхідності проведення додаткових обстежень — у міських кардіологічних диспансерах і діагностичних центрах.

Програма діагностики

Обов'язкові дослідження

1. Кожному дорослому пацієнтові при зверненні до медичної установи слід визначити рівні ХС і ТГ.
2. Визначити скарги та анамнез.
3. При підвищенні рівнів ХС і/або ТГ — визначити розгорнутий ліпідний профіль плазми крові: ХС, ХС ЛПВЩ, ТГ, обчислити за формулою Friedewald прогностично значущий ХС ЛПНЩ.
4. Визначити наявність факторів ризику: тютюнопаління, АГ, ожиріння, цукровий діабет.
5. У пацієнтів без клінічних ознак ІХС, цукрового діабету та атеросклеротичного ураження іншої локалізації оцінити відповідно до шкали SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) фатальний 10-річний ризик серцево-судинних захворювань.

Додаткові дослідження

1. При підозрі на наявність сімейної дисліпідемії провести додаткове обстеження ліпідного профілю у близьких родичів і генетичне дослідження.

2. При неможливості обчислення ХС ЛПНЩ відповідно до формули Friedewald (при концентрації ТГ >4,5 ммоль/дл або 400 мг/дл) провести визначення ліпідного профілю методом електрофорезу або ультрацентрифугування.

3. При діагностуванні ІХС, еквівалентів ІХС або АГ подальше обстеження проводити відповідно до нозологічної форми.

Програма лікування

Перелік і обсяг обов'язкових медичних послуг

Хворі з дисліпідеміями мають одержувати комплексне лікування:

1. Немедикаментозну терапію (дієта, корекція маси тіла, підвищення фізичної активності, припинення паління) для досягнення оптимальних характеристик ліпідного профілю.

2. Медикаментозне лікування відповідно до різних варіантів дисліпідемій:

а) гіперхолестеринемія — статини;

б) комбінована дисліпідемія — статини, деяким пацієнтам можна рекомендувати комбінацію статинів і фібратів;

в) гіпертригліцеридемія — фібрати та/або статини.

3. У пацієнтів без симптомів: якщо шляхом модифікації способу життя протягом 8–12 тиж не вдається досягти встановленої мети, почати медикаментозне гіполіпідемічне лікування відповідно до варіанта дисліпідемій (статини та/або фібрати).

4. У хворих з встановленою ІХС або її еквівалентами терапію статинами необхідно почати одночасно із заходами немедикаментозної профілактики.

5. Контролювати ліпідні параметри, печінкові та м'язові ферменти: АлАТ, АсАТ, КФК 1 раз на 3 міс.

Перелік і обсяг додаткових медичних послуг

1. При супутній АГ — антигіпертензивна терапія.

2. При супутньому цукровому діабеті — цукрознижувальна терапія.

3. При тяжких формах сімейних дисліпідемій — можлива корекція ліпідного профілю методом плазмаферезу.

Характеристика очікуваного кінцевого результату лікування

1. Досягнення цільових рівнів ХС і ХС ЛПНЩ:

• для загальної популяції цільовий рівень ХС плазми крові має становити <5,0 ммоль/л (190 мг/дл), а рівень ХС ЛПНЩ <3 ммоль/л (115 мг/дл);

• для пацієнтів з ІХС, її еквівалентами та пацієнтів з цукровим діабетом цільовий рівень ХС має становити <4,5 ммоль/л (175 мг/дл), при можливості <4,0 ммоль/л (155 мг/дл), а рівень ХС ЛПНЩ <2,5 ммоль/л (100 мг/дл), при можливості <2,0 ммоль/л (80 мг/дл).

2. Для пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією або іншими генетичними порушеннями метаболізму ліпідів, при неможливості зниження ХС ЛПНЩ нижче рівня 3 ммоль/л (115 мг/дл) із залученням комбінованої гіполіпідемічної терапії, з подвійними або потрійними режимами прийому препаратів слід намагатися знизити рівень загального ХС принаймні на 20% і ХС ЛПНЩ на 30%, що, як очікується, має супроводжуватися значущим клінічним ефектом.

Тривалість лікування

Хворі потребують пожиттєвого немедикаментозного й медикаментозного лікування.

Критерії якості лікування

У переважної більшості пацієнтів з дисліпідеміями критерієм якості є досягнення цільових рівнів ХС і ХС ЛПНЩ.

У хворих із сімейною гіперхолестеринемією або іншими генетичними порушеннями метаболізму ліпідів зниження рівня загального ХС на 20% і ХС ЛПНЩ на 30% є критерієм досягнення значущого клінічного ефекту.

Можливі побічні дії та ускладнення

Можливе виникнення побічних ефектів відповідно до фармакологічних властивостей гіполіпідемічних препаратів (статинів, фібратів): підвищення рівня трансаміназ (АлАТ, АсАТ більше ніж у 3 рази) і КФК (більше ніж у 10 разів). При підозрі на розвиток побічних реакцій — відміна гіполіпідемічних препаратів.

Рекомендації щодо амбулаторного спостереження

Хворі мають перебувати під диспансерним спостереженням за місцем проживання. Контроль ліпідних параметрів, печінкових й м'язових ферментів АлАТ, АсАТ, КФК 1 раз на 3 міс протягом першого року. Надалі потрібно проводити щорічне обов'язкове обстеження, при необхідності — обстеження і корекція терапії частіше ніж 1 раз на рік.

Вимоги до дієтичних призначень і обмежень

Хворі з дисліпідеміями мають одержувати низькокалорійну дієту, загальне споживання жиру не повинно перевищувати 30% споживаної енергії, частка насичених жирів не повинна перевищувати третину від загального споживання жиру. Споживання ХС має становити <300 мг/добу. Рекомендується дієта, збагачена харчовими волокнами. Насичений жир частково може бути замінений складними вуглеводами та омега-3-поліненасиченими жирними кислотами з морепродуктів.

Пацієнтам з АГ і особам з надлишковою масою тіла рекомендується додатково знизити споживання солі до 5 г/добу і менше; обмежити прийом алкоголю.

Вимоги до режиму праці, відпочинку, реабілітації

Дозовані фізичні навантаження відповідно до рекомендацій лікаря після отримання результатів навантажувальних тестів.

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ (ЕСЕНЦІАЛЬНОЮ АГ) I–II СТАДІЇ

Рубрика за МКХ-10: I10-I15

Умови надання медичної допомоги

Хворі з ГХ I і II стадії підлягають амбулаторному обстеженню та лікуванню за місцем проживання в районних поліклініках дільничними терапевтами або сімейними лікарями. У тяжких випадках для виключення симптоматичної (вторинної) АГ додаткове обстеження та уточнення діагнозу проводиться в міських кардіологічних, нефрологічних, ендокринологічних відділеннях, диспансерах або стаціонарах і діагностичних центрах із залученням відповідних фахівців.

Програма діагностики

Обов'язкові дослідження

1. Визначення скарг і анамнезу.
2. Фізикальне обстеження.
3. Вимірювання АТ на обох руках.
4. Вимірювання АТ на нижніх кінцівках аускультативним методом.
5. Вимірювання маси тіла й окружності талії.
6. Лабораторне обстеження (загальні аналізи крові та сечі, креатинін, ХС, ТГ, глюкоза, калій, натрій крові).
7. ЕКГ в 12 стандартних відведеннях.
8. ЕхоКГ.
9. УЗД нирок.
10. Огляд очного дна.

Додаткові дослідження

1. Визначення мікроальбумінурії.
2. Добовий моніторинг АТ.
3. Допплєрівське дослідження сонних і ниркових артерій.
4. Радіоізотопна ренографія/реносцинтиграфія.
5. При зниженні відносної щільності сечі — аналіз сечі за Зимницьким.
6. Визначення рівнів реніну, альдостерону в крові, катехоламінів у сечі.
7. Визначення вмісту ХС у ліпопротеїнах різних фракцій.

Програма лікування

Перелік і обсяг обов'язкових медичних послуг

Застосування антигіпертензивних препаратів I ряду (блокатори β-адренорецепторів, тіазидні або тіазидоподібні діуретики, інгібітори АПФ, антагоністи кальцію[1], антагоністи рецепторів ангіотензину II). Лікування починають з невисоких доз, поступово підвищуючи їх до досягнення цільового рівня АТ. Низькодозова комбінована терапія може бути альтернативою монотерапії. При стійкому рівні АТ ⩾160/100 мм рт. ст. рекомендується починати лікування з комбінованої терапії.

При недостатньому ефекті проводять комбіновану терапію 2–3 препаратами I ряду в рекомендованих дозах.

Перелік і обсяг додаткових медичних послуг

1. Ацетилсаліцилова кислота після нормалізації рівня АТ (за наявності показань).
2. При недостатній ефективності або неможливості застосування препаратів I ряду в складі комбінованої терапії застосовують антигіпертензивні препарати II ряду (блокатори α_1-адренорецепторів, насамперед при супутній аденомі передміхурової залози, моксонідин, петльові діуретики, калійзберігаючі діуретики, метилдопа, резерпін).
3. У хворих груп високого ризику — терапія статинами.

Характеристика очікуваного кінцевого результату лікування

Стійке зниження АТ до цільового — <140/90 мм рт. ст., а для хворих групи високого ризику — <130/80 мм рт. ст. Зменшення вираженості скарг хворого з боку серцево-судинної системи. Корекція факторів серцево-судинного ризику.

[1] Дигідропіридинові похідні короткої дії можна застосовувати тільки для лікування гіпертонічного кризу.

Тривалість лікування

Амбулаторне лікування проводиться безперервно протягом життя. Стаціонарне лікування — за наявності показань (ускладнений гіпертензивний криз, необхідність проведення спеціального обстеження, неефективність амбулаторного лікування та ін.).

Критерії якості лікування

Стабілізація АТ в межах цільового. Відсутність ускладнень гіпертонічної хвороби.

Можливі побічні дії та ускладнення

Можливі побічні ефекти антигіпертензивних препаратів відповідно до їхніх фармакологічних властивостей.

Рекомендації щодо амбулаторного спостереження

Хворі мають перебувати на диспансерному обліку в терапевта за місцем проживання. Обов'язкове щорічне обстеження в рамках діагностичної програми, за необхідності — обстеження і корекція терапії частіше ніж 1 раз на рік.

Вимоги до дієтичних призначень і обмежень

Пацієнтам показана дієта з обмеженням харчової солі до 5 г/добу, тваринних жирів та продуктів, що містять ХС. Рекомендується дієта, збагачена омега-3-поліненасиченими жирними кислотами (морська риба). При надлишковій масі тіла — обмеження калорійності їжі.

За наявності шкідливих звичок — відмова від тютюнопаління, обмеження вживання алкоголю.

Вимоги до режиму праці, відпочинку, реабілітації

Відмова від праці в нічний час, нормалізація сну, режиму праці й відпочинку. Рекомендована оптимізація фізичної активності (ходьба 30–45 хв 3–5 разів на тиждень). Не рекомендується перебування під прямими сонячними променями, переохолодження й перегрівання.

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ (ЕСЕНЦІАЛЬНОЮ АГ) III СТАДІЇ

Рубрика за МКХ-10: I10–I13

Умови надання медичної допомоги

Хворі з ГХ III стадії підлягають амбулаторному обстеженню й лікуванню за місцем проживання в районних поліклініках або сімейними лікарями з обов'язковою консультацією кардіолога 1 раз на рік. При недостатній ефективності амбулаторного лікування хворі підлягають стаціонарному лікуванню в терапевтичному або кардіологічному відділенні за місцем проживання. У складних випадках для виключення симптоматичної (вторинної) АГ додаткове обстеження й уточнення діагнозу проводиться в міських кардіологічних, ендокринологічних диспансерах або стаціонарах та діагностичних центрах. При розвитку ускладненого гіпертензивного кризу необхідна обов'язкова термінова госпіталізація в палату інтенсивної терапії відповідного профілю.

Програма діагностики

Обов'язкові дослідження

1. Визначення скарг і анамнезу.
2. Фізикальне обстеження.
3. Вимірювання АТ на обох руках.
4. Вимірювання АТ на нижніх кінцівках.
5. Вимірювання маси тіла та об'єму талії.
6. Лабораторне обстеження (загальні аналізи крові та сечі, креатинін, ХС, ТГ, глюкоза, калій, натрій крові).
7. ЕКГ в 12 стандартних відведеннях.
8. ЕхоКГ.
9. Огляд очного дна.
10. Рентгенографія органів грудної клітки.
11. УЗД нирок.

Додаткові дослідження

1. Добовий моніторинг АТ.
2. Допплєрівське дослідження сонних і ниркових артерій.
3. Визначення мікроальбумінурії.
4. КТ і МРТ голови.
5. Радіоізотопна ренографія/реносцинтиграфія.
6. При супутній ІХС і наявності відповідних показань — коронаровентрикулографія, добове моніторування ЕКГ.
7. Визначення вмісту ХС у ліпопротеїнах різних фракцій.

Програма лікування

Перелік і обсяг обов'язкових медичних послуг

Комбінована терапія антигіпертензивними препаратами I ряду (блокатори β-адренорецепторів, тіазидні або тіазидоподібні діуретики, інгібітори АПФ, антагоністи кальцію, блокатори рецепторів ангіотензину II). За наявності ХНН призначають петльові діуретики.

При ускладненому гіпертензивному кризі АТ має бути зниженим протягом 1 год з використанням внутрішньовенної терапії відповідно до показань і особливостей кризу. Застосовують нітрати, нітропрусид натрію, блокатори β-адренорецепторів, петльові діуретики, еналаприлат.

Перелік і обсяг додаткових медичних послуг

1. Ацетилсаліцилова кислота після нормалізації АТ.

2. За недостатньої ефективності або неможливості застосування препаратів I ряду в складі комбінованої терапії використовують антигіпертензивні препарати II ряду (блокатори α_1-адренорецепторів, насамперед при супутній доброякісній гіперплазії передміхурової залози, моксонідин, метилдопа, резерпін, петльові та калійзберігаючі діуретики).

3. При хронічному ураженні нирок і супутній мікроальбумінурії або протеїнурії, у тому числі при цукровому діабеті, обов'язковим є призначення інгібіторів АПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину II.

4. Терапія статинами хворих високого і дуже високого ризику незалежно від рівня ХС.

Характеристика очікуваного кінцевого результату лікування

Стійке зниження АТ до цільового <140/90 мм рт. ст., у хворих високого і дуже високого ризику <130/80 мм рт. ст., при хронічному ураженні нирок і добовій протеїнурії 1 г і більше <125/75 мм рт. ст. Зменшення кількості і вираженості скарг хворого з боку серцево-судинної системи. Зниження ризику серцево-судинних ускладнень.

Тривалість лікування

Амбулаторне лікування проводиться безперервно протягом життя.

При ускладненому гіпертензивному кризі обов'язковим є стаціонарне лікування тривалістю, що відповідає профілю і виду ускладнення. Стаціонарне лікування необхідне при недостатній ефективності амбулаторного лікування, наявності ускладнень (гостра декомпенсація при СН, ХНН). Тривалість стаціонарного лікування — 10–12 діб.

Критерії якості лікування

Стабілізація АТ в межах цільового. Відсутність нових ускладнень гіпертонічної хвороби з боку органів-мішеней і подальшого прогресування порушень їхніх функцій.

Можливі побічні дії та ускладнення

Побічні дії антигіпертензивних препаратів відповідно до їхніх фармакологічних властивостей.

Рекомендації щодо амбулаторного спостереження

Хворі мають перебувати на диспансерному спостереженні за місцем проживання. Щорічне обов'язкове обстеження в рамках діагностичної програми, за необхідності — обстеження й корекція терапії частіше ніж 2 рази на рік.

Вимоги до дієтичних призначень і обмежень

Пацієнтам показана дієта з обмеженням солі до 5 г/добу, тваринних жирів та продуктів, що містять ХС. Рекомендується дієта, збагачена омега-3-поліненасиченими жирними кислотами (морська риба). При надлишковій масі тіла обмежується енергетична цінність їжі.

За наявності шкідливих звичок — відмова від тютюнопаління, обмеження вживання алкоголю.

Вимоги до режиму праці, відпочинку, реабілітації

Хворих можна направляти на МСЕК у зв'язку з втратою працездатності. Рекомендовано обмежені дозовані фізичні навантаження під контролем фахівців з ЛФК. Не рекомендується перебування під прямими сонячними променями, переохолодження і перегрівання.

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З ДКМП

Рубрика за МКХ-10: I42.0

Умови надання медичної допомоги

Хворі з ДКМП підлягають амбулаторному обстеженню і лікуванню за місцем проживання. Обстеження може проводитися в районних поліклініках, а за необхідності додаткових обстежень — у міських кардіологічних диспансерах і діагностичних центрах. При прогресуванні СН показане лікування в кардіологічних стаціонарах за місцем проживання.

Програма діагностики

Обов'язкові дослідження при первинній діагностиці

1. Визначення скарг та анамнезу.
2. Клінічний огляд.

3. Вимірювання АТ на обох руках.

4. Дослідження лабораторних показників (загальні аналізи крові і сечі, визначення в крові глюкози, АлАТ, АсАТ, КФК загальної і МВ-фракції, білірубіну, креатиніну, загального ХС, ТГ, калію, натрію, загального білка й білкових фракцій, СРБ, ревмопроб).

5. ЕКГ в 12 відведеннях.

6. ЕхоКГ.

7. Рентгенографія органів грудної клітки.

Додаткові дослідження

1. Коронаровентрикулографія.

2. Ендоміокардіальна біопсія.

3. Радіонуклідна вентрикулографія і сцинтиграфія міокарда (із цитратом галію-67, індій-III-оксимом, 99-технецієм).

4. Добовий моніторинг ЕКГ.

5. Тест із дозованим фізичним навантаженням (ВЕМ або тредміл).

6. Коагулограма.

7. Протромбіновий індекс або МНВ.

8. НУП сироватки крові.

9. Лабораторні методи визначення функції щитовидної залози, надниркової залози (при підозрі на ендокринну кардіоміопатію), рівня сечової кислоти.

10. МРТз контрастуванням.

Програма лікування

Перелік і обсяг обов'язкових медичних послуг

Хворі мають одержувати комплексну терапію систолічної СН із застосуванням:

• інгібіторів АПФ;

• блокаторів β-адренорецепторів — метопрололу, карведилолу, бізопрололу, небівололу, які показані всім гемодинамічно стабільним хворим за відсутності протипоказань;

• салуретиків за наявності ознак затримки рідини;

• серцевих глікозидів. Найбільш доцільне застосування за наявності тахі- і нормосистолічного варіантів фібриляції передсердь;

• блокаторів рецепторів ангіотензину II (за непереносимості інгібіторів АПФ);

• антагоністів альдостерону. Використовують спіронолактон як тимчасовий діуретичний засіб і як засіб додаткового впливу на нейрогуморальні механізми розвитку СН, що здатний поліпшувати прогноз виживаності (у цьому разі в дозі 25 мг/добу).

Перелік і обсяг додаткових медичних послуг

1. Аміодарон у хворих з симптоматичними або тяжкими шлуночковими аритміями, а також при тахісистолічній формі фібриляції передсердь при недостатньому ефекті інших препаратів.

2. Внутрішньовенно симпатоміметичні засоби — допамін і/або добутамін — використовують при недостатньому ефекті лікування СН тільки в умовах стаціонару, бажано із застосуванням спеціальних дозаторів.

3. Нітрати внутрішньовенно або при сублінгвальному прийомі похідних нітрогліцерину чи ізосорбіду динітрату — за наявності ознак лівошлуночкової недостатності — з відміною після стабілізації гемодинаміки.

4. Антикоагулянти (непрямі) у пацієнтів з постійною формою фібриляції передсердь, тромбоемболічними ускладненнями в анамнезі, за наявності тромбів у порожнинах серця. Обов'язковий контроль МНВ. За неможливості визначення МНВ — визначення протромбінового індексу.

5. Імплантація кардіовертера-дефібрилятора за наявності рецидивуючої фібриляції шлуночків або стійкої шлуночкової тахікардії та їх резистентності до антиаритмічних препаратів.

6. Імплантація трикамерного електрокардіостимулятора в режимі DDDR (у правому передсерді і ПШ розміщують по два електроди — стимулюючий і сприймаючий) при тяжкій СН, рефрактерній до медикаментозної терапії, у хворих зі значними порушеннями внутрішньошлуночкової провідності і десинхронізацією скорочення шлуночків.

7. Трансплантація серця.

Характеристика очікуваного кінцевого результату лікування

Відсутність прогресування СН, збільшення тривалості життя.

Тривалість лікування

Хворі мають потребу в щоденному застосуванні препаратів протягом невизначено тривалого періоду. Строки стаціонарного лікування визначаються ступенем СН і ефектом лікування.

Критерії якості лікування

1. Усунення або зменшення вираженості суб'єктивних симптомів СН — задишки, серцебиття, підвищеної стомлюваності.

2. Підвищення ФВ ЛШ.

3. Усунення клінічних ознак затримки рідини в організмі.

4. Підвищення якості життя.

5. Збільшення періоду між госпіталізаціями.

Можливі побічні дії та ускладнення

Можливі побічні дії препаратів — відповідно до їхніх фармакологічних властивостей.

Найчастіше — артеріальна гіпотензія. Проведення неадекватної антикоагулянтної терапії може спровокувати кровотечі, особливо у хворих з існуючими ураженнями травного тракту й іншими факторами ризику. У даних пацієнтів високий ризик тромбоемболічних ускладнень, особливо при застосуванні масивної діуретичної терапії. У групі хворих з ДКМП високий ризик аритмічної смерті.

Рекомендації щодо амбулаторного спостереження

Хворі мають перебувати під диспансерним наглядом за місцем проживання й обстежуватися не менше ніж 1 раз на 2 міс або частіше, якщо така необхідність зумовлена клінічною ситуацією.

Вимоги до дієтичних призначень і обмежень

Обмеження добового споживання хлориду натрію: <3 г/добу при доклінічній і помірній СН (<1,5 г/добу — при вираженій СН (III–IV ФК)). При надлишковій масі тіла обмежується енергетична цінність їжі.

Відмова від тютюнопаління та вживання алкоголю.

Вимоги до режиму праці, відпочинку, реабілітації

Рекомендоване обмеження фізичних навантажень відповідно до ступеня й вираженості СН. Регулярна фізична активність (повільна ходьба, фізичні вправи невеликої інтенсивності) відповідно до функціональних можливостей пацієнта (комфортний, але регулярний руховий режим). Більшість хворих потребує направлення на МСЕК у зв'язку зі стійкою втратою працездатності, яка зумовлена СН.

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З ГКМП

Рубрика за МКХ-10: I42.1

Умови надання медичної допомоги

Хворі підлягають амбулаторному обстеженню та лікуванню за місцем проживання. Обстеження може проводитися в районних поліклініках, а при необхідності додаткових обстежень — у міських кардіологічних диспансерах і діагностичних центрах. За наявності показань хворі підлягають направленню на хірургічне лікування у відповідні спеціалізовані установи. У разі неможливості хірургічного лікування при прогресуванні СН хворих направляють в кардіологічні стаціонари за місцем проживання.

Програма діагностики

Обов'язкові дослідження

1. Визначення скарг і сімейного анамнезу.
2. Клінічний огляд.
3. Вимірювання АТ.
4. Дослідження лабораторних показників (загальні аналізи крові та сечі, АлАТ, АсАТ, білірубін, креатинін, ХС, глюкоза крові, калій, натрій).
5. ЕКГ в 12 відведеннях.
6. ЕхоКГ і допплєрівське дослідження.
7. Добовий моніторинг ЕКГ.
8. Рентгенографія органів грудної клітки.

Додаткові дослідження

Катетеризація серця і/або коронаровентрикулографія.

Програма лікування

Перелік і обсяг обов'язкових медичних послуг

1. Блокатори β-адренорецепторів.
2. Блокатори кальцієвих каналів (верапаміл, дилтіазем).
3. Антиаритмічна терапія.

Перелік і обсяг додаткових медичних послуг

1. Інгібітори АПФ (особливо за наявності супутньої АГ).
2. Оперативне лікування, міектомія за наявності показань.
3. Імплантація кардіостимулятора, а за наявності показань — кардіовертера-дефібрилятора.

Характеристика очікуваного кінцевого результату лікування

Поліпшення клінічного стану, підвищення толерантності до фізичного навантаження.

Тривалість лікування

Строк стаціонарного лікування при проведенні хірургічного втручання визначається індивідуально, при лікуванні СН у кардіологічному стаціонарі термін лікування встановлюють індивідуально залежно від тяжкості СН і ефективності терапії.

Критерії якості лікування

1. Поліпшення клінічного стану.
2. Підвищення толерантності до фізичного навантаження.
3. Зниження частоти госпіталізацій.
4. Усунення загрозливих для життя аритмій.

Можливі побічні дії та ускладнення

Можливі побічні дії препаратів відповідно до їхніх фармакологічних властивостей.

Рекомендації щодо амбулаторного спостереження

Хворі мають перебувати під постійним диспансерним спостереженням з обстеженням не менше ніж 1 раз на рік.

Вимоги до дієтичних призначень і обмежень

При надлишковій масі тіла обмежується енергетична цінність їжі. Відмова від тютюнопаління, обмеження вживання алкоголю.

Вимоги до режиму праці, відпочинку, реабілітації

Індивідуальне вирішення питання залишкової працездатності відповідно до стану пацієнта. Забороняється робота на транспорті, на висоті, обмежуються фізичні навантаження.

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З МІОКАРДИТОМ

Рубрика за МКХ-10: I40, I41, I51.4

Умови надання медичної допомоги

Особливості обстеження й лікування залежать від поширеності й перебігу міокардиту. Хворі з вогнищевим міокардитом підлягають амбулаторному обстеженню й лікуванню за місцем проживання. Обстеження може проводитися в районних поліклініках, а при необхідності додаткових обстежень — у міських кардіологічних диспансерах і діагностичних центрах. Хворі з дифузним міокардитом середньої тяжкості або з тяжким перебігом мають потребу в стаціонарному лікуванні в кардіологічних стаціонарах за місцем проживання з обов'язковим продовженням терапії в амбулаторних умовах.

Програма діагностики

Обов'язкові дослідження

1. Визначення скарг і анамнезу.
2. Клінічний огляд.
3. Вимірювання АТ.
4. Дослідження лабораторних показників (загальні аналізи крові і сечі, АлАТ, АсАТ, білірубін, креатинін, СРБ, КФК або МВ-фракція КФК, тропонін Т або І, титр антистрептолізину-О, ХС, глюкоза крові).
5. Етіологічне дослідження з визначенням титрів віруснейтралізуючих антитіл до вірусів Коксакі групи В, ECHO (*enteric cytopathogenic human orphan virus*), герпесу, гепатиту С та ін. (імуноглобулінів класів G і M (IgM, IgG)) у плазмі крові, а також полімеразної ланцюгової реакції.
6. Визначення показників імунологічного стану.
7. ЕКГ в 12 відведеннях.
8. ЕхоКГ і допплєрівське дослідження.
9. Рентгенографія органів грудної клітки.

Додаткові дослідження

1. Добовий моніторинг ЕКГ.
2. Для діагностики хронічного міокардиту — радіоізотопна сцинтиграфія з використанням ізотопів: технецій (^{99m}Tc), цитрат галію (^{67}Ga) або моноклональні антитіла до міозину, мічені індієм (^{111}In).
3. КТ або МРТ із застосуванням такого контрасту, як гадодіамід.
4. Ендоміокардіальна біопсія з визначенням сучасних гістологічних критеріїв, так званий консенсус щодо визначення міокардиту.

Програма лікування

Перелік і обсяг обов'язкових медичних послуг

Відповідно до сучасних алгоритмів, затверджених на Конгресі кардіологів України (2004), лікування міокардиту відрізняється залежно від поширеності міокардіального ушкодження і тяжкості перебігу захворювання.

При гострому ізольованому міокардиті

1. Етіологічне лікування: противірусні препарати інтерферону, антибактеріальні препарати і т.п.
2. Блокатори β-адренорецепторів.
3. НПЗП.
4. Системна ензимотерапія.
5. Метаболічна терапія.
6. Симптоматичне лікування:
   - антиаритмічні препарати;
   - дезагреганти;
   - діуретики.

При хронічному ізольованому міокардиті

1. Блокатори β-адренорецепторів.
2. НПЗП.
3. Системна ензимотерапія.

4. Метаболічна терапія.
5. Симптоматичне лікування:
• антиаритмічні препарати;
• дезагреганти;
• діуретики.

При гострому дифузному міокардиті

1. Етіологічне лікування: препарати інтерферону, противірусні та антибактеріальні препарати та ін.
2. Блокатори β-адренорецепторів і/або інгібітори АПФ або блокатори рецепторів ангіотензину II.
3. Діуретики.
4. Дезагреганти і/або антикоагулянти.
5. Антиаритмічні препарати.
6. Системна ензимотерапія.
7. Метаболічна терапія.
8. На даному етапі також можливе застосування:
• ГКС (як імуносупресорів при ідіопатичному або аутоімунному міокардиті);
• симпатоміметиків — для підтримки параметрів гемодинаміки при симптомах гострої тяжкої СН і кардіогенного шоку.

При хронічному дифузійному міокардиті

1. Курс лікування гормонами і/або цитостатичними препаратами.
2. Симптоматичне лікування СН:
• блокатори β-адренорецепторів (метопролол, карведилол, бізопролол, небіволол);
• інгібітори АПФ, при їх непереносимості — блокатори рецепторів ангіотензину II;
• діуретики;
• дигоксин.

3 Лікування та профілактика ускладнень:
• дезагреганти і/або антикоагулянти;
• антиаритмічні препарати.
4. Системна ензимотерапія.
5. Метаболічна терапія.

Перелік і обсяг додаткових медичних послуг

1. За наявності показань — санація вогнищ хронічних інфекцій.
2. При тяжкому перебігу дифузного міокардиту:
• імплантація кардіовертера-дефібрилятора за наявності рецидивуючої фібриляції шлуночків або стійкої шлуночкової тахікардії та їх резистентності до антиаритмічних препаратів;
• імплантація трикамерного ЕКС у режимі DDDR при рефрактерній до медикаментозної терапії СН, у хворих зі значними порушеннями внутрішньошлуночкової провідності і десинхронізацією скорочення шлуночків;
• трансплантація серця при трансформації в ДКМП і тяжкому перебігу.

Характеристика очікуваного кінцевого результату лікування

Видужання при легкому перебігу, відсутність прогресування СН, збільшення тривалості життя.

Тривалість лікування

Термін стаціонарного лікування визначається ступенем СН і ефектом від лікування. Строки амбулаторного лікування встановлюють індивідуально, залежно від поширеності і тяжкості перебігу міокардиту. Загальний термін лікування може становити до 6 міс, а при тяжкому перебігу дифузного міокардиту симптоматична терапія може проводитися протягом невизначено тривалого періоду.

Критерії якості лікування

Поліпшення загального стану. Позитивна динаміка показників лабораторних і інструментальних методів дослідження. При хронічному тяжкому дифузійному міокардиті — усунення або зменшення вираженості суб'єктивних симптомів СН, підвищення ФВ ЛШ, підвищення якості життя, подовження строку між госпіталізаціями.

Можливі побічні дії та ускладнення

Можливі побічні дії препаратів відповідно до їх фармакологічних властивостей.

Рекомендації щодо амбулаторного спостереження

Хворі потребують спостереження протягом 6 міс після стаціонарного лікування. При хронічному дифузному міокардиті хворі мають перебувати на диспансерному обліку за місцем проживання та обстежуватися не менше 1 разу на 2 міс або частіше (при певній клінічній ситуації).

Вимоги до дієтичних призначень і обмежень

Повноцінне раціональне харчування; у разі виникнення СН — з обмеженням споживання рідини й кухонної солі. Відмова від тютюнопаління, обмеження вживання алкоголю.

Вимоги до режиму праці, відпочинку, реабілітації

Не рекомендується перебування під прямими сонячними променями, переохолодження й перегрівання.

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З ГОСТРИМ ПЕРИКАРДИТОМ, ХРОНІЧНИМ КОНСТРИКТИВНИМ ПЕРИКАРДИТОМ

Рубрика за МКХ-10: I30, I32

Умови надання медичної допомоги

Хворі з гострим перикардитом підлягають стаціонарному лікуванню за місцем проживання, а за наявності показань їх направляють на хірургічне лікування у відповідні спеціалізовані установи.

Хворі на констриктивний перикардит підлягають направленню на хірургічне лікування у відповідну спеціалізовану установу.

Програма діагностики

Обов'язкові дослідження

1. Визначення скарг і анамнезу.
2. Клінічний огляд.
3. Вимірювання АТ.
4. Вимірювання ЦВТ.
5. Дослідження лабораторних показників (загальні аналізи крові і сечі, АлАТ, АсАТ, білірубін, креатинін, ХС, глюкоза крові, калій, натрій, СРБ; титри антистрептолізину-О).
6. ЕКГ в 12 відведеннях.
7. ЕхоКГ і допплєрівське дослідження.
8. Рентгенографія органів грудної клітки.

Додаткові дослідження

1. Добовий моніторинг ЕКГ.
2. Пункція перикарду із цитологічним дослідженням випоту.
3. КТ або МРТ.
4. Циркулюючі імунні комплекси, імуноглобуліни М, G, нейтралізуючі або комплементзв'язуючі антитіла до вірусів Коксакі групи В, ЕСНО, герпесу в парних сироватках.

Програма лікування

Перелік і обсяг обов'язкових медичних послуг

Етіопатогенетичне лікування основного захворювання:

- антибіотики;
- НПЗП;
- ГКС;
- перикардіоцентез при значній кількості випоту;
- оперативне лікування при констриктивному перикардиті.

Перелік і обсяг додаткових медичних послуг

1. Симптоматичне лікування СН.
2. Аміодарон у хворих із симптоматичними або тяжкими шлуночковими аритміями, а також при тахісистолічній формі фібриляції передсердь у разі недостатньої ефективності інших препаратів.
3. Антикоагулянти (непрямі) у пацієнтів з постійною формою фібриляції передсердь, тромбоемболічними ускладненнями в анамнезі, за наявності тромбів у порожнинах серця. Обов'язковий контроль МНВ. За неможливості визначення МНВ — визначення протромбінового індексу.

Характеристика очікуваного кінцевого результату лікування

Видужання, поліпшення клінічного стану, відсутність прогресування симптомів СН.

Тривалість лікування

Строк стаціонарного лікування при проведенні хірургічного втручання визначають індивідуально.

Критерії якості лікування

Поліпшення клінічного стану хворих. Нормалізація показників крові. Позитивна динаміка показників ехоКГ і допплєрівського дослідження. Підвищення толерантності до фізичного навантаження. Зникнення ознак СН.

Можливі побічні дії та ускладнення

Можливі побічні ефекти препаратів відповідно до їхніх фармакологічних властивостей. При проведенні перикардіоцентезу і/або катетеризації центральної вени можливі специфічні ускладнення.

Рекомендації щодо амбулаторного спостереження

Хворі мають перебувати під постійним диспансерним спостереженням з обстеженням не менше 1 разу на рік.

Вимоги до дієтичних призначень і обмежень

Повноцінне харчування. За наявності симптомів СН обмеження добового споживання хлориду натрію: <3 г/добу при доклінічній і помірній СН (<1,5 г/добу при вираженій СН (III–IV ФК). При надлишковій масі тіла обмежується енергетична цінність їжі.

Відмова від тютюнопаління, обмеження вживання алкоголю.

Вимоги до режиму праці, відпочинку, реабілітації

Індивідуальне вирішення питання залишкової працездатності відповідно до стану пацієнта. Не рекомендується перебування під прямими сонячними променями, переохолодження і перегрівання.

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З ІНФЕКЦІЙНИМ ЕНДОКАРДИТОМ

Рубрика за МКХ-10: I33.0

Умови надання медичної допомоги

Хворі з інфекційним ендокардитом підлягають стаціонарному лікуванню за місцем проживання. За наявності показань пацієнтів слід направляти на хірургічне лікування у відповідні спеціалізовані установи.

Програма діагностики

Обов'язкові дослідження

1. Визначення скарг та анамнезу.
2. Клінічний огляд.
3. Вимірювання АТ.
4. Дослідження лабораторних показників (загальні аналізи крові і сечі, АлАТ, АсАТ, білірубін, креатинін, глюкоза крові, калій, натрій).
5. Посіви крові на стерильність і визначення чутливості флори до антибіотиків.
6. Коагулограма.
7. ЕКГ в 12 відведеннях.
8. ЕхоКГ і допплєрівське дослідження.
9. Рентгенографія органів грудної клітки.
10. Консультація кардіохірурга.

Додаткові дослідження

1. Катетеризація серця.
2. Черезстравохідна ехоКГ.
3. КТ.

Програма лікування

Перелік і обсяг обов'язкових медичних послуг

1. Оперативне лікування.
2. Етіотропна терапія: антибіотикотерапія під контролем чутливості збудника, ГКС і т.п.
3. Симптоматичне лікування СН.

Перелік і обсяг додаткових медичних послуг

1. Аміодарон у хворих із симптоматичними або тяжкими шлуночковими аритміями, також при тахісистолічній формі фібриляції передсердь у разі недостатнього ефекту інших препаратів.
2. Антикоагулянти (непрямі) у пацієнтів з постійною формою фібриляції передсердь, тромбоемболічними ускладненнями в анамнезі, за наявності тромбів у порожнинах серця. Обов'язковий контроль МНВ. За неможливості встановлення МНВ — визначення протромбінового індексу.

Характеристика очікуваного кінцевого результату лікування

Видужання, поліпшення клінічного стану, відсутність прогресування уражень клапанного апарату і СН.

Тривалість лікування

Термін стаціонарного лікування при проведенні хірургічного втручання визначають індивідуально. При лікуванні в кардіологічному стаціонарі хворі потребують щоденного застосування препаратів протягом невизначеного тривалого періоду (залежно від ефективності лікування).

Критерії якості лікування

1. Поліпшення клінічного стану хворих.
2. Нормалізація показників крові.
3. Негативна гемокультура.
4. Позитивна динаміка ЕКГ, поліпшення показників ехоКГ і допплєрівського дослідження.

Можливі побічні дії та ускладнення

Можливі побічні ефекти препаратів відповідно до їхніх фармакологічних властивостей. Захворювання може ускладнюватися ТЕЛА і розвитком ГСН і ХСН.

Рекомендації щодо амбулаторного спостереження

Хворі потребують постійного диспансерного спостереження з обстеженням не менше 1 разу на рік.

Вимоги до дієтичних призначень і обмежень

Повноцінне харчування. За наявності симптомів СН — обмеження добового споживання хлориду натрію. При надлишковій масі тіла обмежується енергетична цінність їжі.

Відмова від тютюнопаління, обмеження вживання алкоголю.

Вимоги до режиму праці, відпочинку, реабілітації

Індивідуальне вирішення питання залишкової працездатності відповідно до стану пацієнта.

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З ХРОНІЧНОЮ РЕВМАТИЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ (ВАДАМИ СЕРЦЯ)

Рубрика за МКХ-10: I05-I09

Умови надання медичної допомоги

Усі хворі з вадами серця підлягають направленню на хірургічне лікування у відповідні спеціалізовані установи. У разі неможливості або відстрочки хірургічного лікування такі хворі підлягають амбулаторному обстеженню і лікуванню за місцем проживання. Обстеження може проводитися в районних поліклініках, а за необхідності додаткових обстежень — у міських кардіологічних диспансерах і діагностичних центрах. При прогресуванні СН хворих направляють у кардіологічні стаціонари за місцем проживання. Амбулаторний контроль і стаціонарне лікування проводять до проведення хірургічного втручання або за неможливості останнього.

Програма діагностики

Обов'язкові дослідження

1. Визначення скарг та анамнезу.
2. Клінічний огляд.
3. Вимірювання АТ.
4. Дослідження лабораторних показників (загальні аналізи крові і сечі, АлАТ, АсАТ, білірубін, креатинін, ХС, глюкоза крові, калій, натрій, СРБ; титри антистрептолізину-О, антигенів, ревматоїдного фактора).
5. ЕКГ в 12 відведеннях.
6. ЕхоКГ, допплєрівське дослідження.
7. Рентгенографія органів грудної клітки.

Додаткові дослідження

1. Катетеризація серця й/або коронаровентрикулографія.
2. Добовий моніторинг ЕКГ.

Програма лікування

Перелік і обсяг обов'язкових медичних послуг

1. Оперативне лікування вади серця.
2. Пеніцилінопрофілактика протягом року.
3. Лікування СН залежно від типу (систолічна або діастолічна).
4. Антикоагулянти — у пацієнтів з постійною формою фібриляції передсердь, тромбоемболічними ускладненнями в анамнезі, з мітральним стенозом і протезованими клапанами серця. Обов'язковий контроль МНВ. За неможливості встановлення МНВ — визначення протромбінового індексу.

Характеристика очікуваного кінцевого результату лікування

Поліпшення клінічного стану, підвищення толерантності до фізичного навантаження.

Тривалість лікування

Термін стаціонарного лікування при проведенні хірургічного втручання визначають індивідуально. При лікуванні СН у кардіологічному стаціонарі термін лікування встановлюють залежно від стадії СН і ефективності терапії.

Критерії якості лікування

Видужання або поліпшення клінічного стану хворих після хірургічного лікування. При консервативній терапії — відсутність прогресування СН, підвищення толерантності до фізичного навантаження, зниження частоти госпіталізацій.

Можливі побічні дії та ускладнення

Можливі побічні дії препаратів відповідно до їхніх фармакологічних властивостей. Найбільш характерними ускладненнями є прогресування СН, легенево-судинна тромбоемболія, раптова серцева смерть.

Рекомендації щодо амбулаторного спостереження

Хворі потребують постійного диспансерного спостереження з обстеженням не менше ніж 1–2 рази на рік. За наявності СН підлягають диспансерному огляду не менше 1 разу на 2 міс або частіше (при певній клінічній ситуації).

Вимоги до дієтичних призначень і обмежень

При надлишковій масі тіла обмежується енергетична цінність їжі.

Відмова від тютюнопаління, обмеження вживання алкоголю.

За наявності СН — обмеження добового споживання хлориду натрію.

Вимоги до режиму праці, відпочинку, реабілітації

За наявності СН рекомендоване обмеження фізичних навантажень відповідно до стадії СН. Регулярна фізична активність (повільна ходьба, фізичні вправи невисокої інтенсивності) відповідно до функціональних можливостей па-

цієнта (комфортний, але регулярний руховий режим).

Не рекомендуються переохолодження й робота вночі.

Індивідуальне вирішення питання залишкової працездатності відповідно до стану пацієнта.

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З НЦД

Рубрика за МКХ-10: F45.3

Умови надання медичної допомоги

Хворі підлягають амбулаторному обстеженню й лікуванню за місцем проживання. Обстеження може проводитися в районних поліклініках, а за необхідності додаткових обстежень — у міських кардіологічних диспансерах і діагностичних центрах.

Програма діагностики

Обов'язкові дослідження

1. Визначення скарг і анамнезу.
2. Клінічний огляд.
3. Вимірювання АТ.
4. Дослідження лабораторних показників (загальні аналізи крові і сечі, АлАТ, АсАТ, білірубін, креатинін, ХС, глюкоза крові).
5. ЕКГ в 12 відведеннях.
6. Проби з дозованим фізичним навантаженням.
7. ЕКГ-проби (з гіпервентиляцією, ортостатична, калієва, з блокаторами β-адренорецепторів).

Додаткові дослідження

1. Добовий моніторинг ЕКГ і АТ.
2. ЕхоКГ.
3. Рентгенографія органів грудної клітки.

Програма лікування

Перелік і обсяг обов'язкових медичних послуг

1. Блокатори β-адренорецепторів. Рекомендують хворим із симпатоадреналовими кризами і тахікардією.
2. Антиаритмічні препарати при симптомних аритміях.
3. Седативні препарати, анксіолітики, сульбутіамін.

Перелік і обсяг додаткових медичних послуг

1. Лікувальна фізкультура, дозовані фізичні навантаження.
2. Фізіотерапевтичні процедури.

Характеристика очікуваного кінцевого результату лікування

Поліпшення загального стану, зменшення скарг.

Тривалість лікування

Стаціонарне лікування не потрібне. Тривалість амбулаторного спостереження і лікування визначають індивідуально.

Критерії якості лікування

Нормалізація АТ й ЧСС. Підвищення толерантності до фізичного навантаження.

Можливі побічні дії та ускладнення

Можливі побічні дії препаратів відповідно до їхніх фармакологічних властивостей.

Рекомендації щодо амбулаторного спостереження

Хворі не потребують диспансерного спостереження.

Вимоги до дієтичних призначень і обмежень

При надлишковій масі тіла обмежується енергетична цінність їжі.

Відмова від тютюнопаління, обмеження вживання алкоголю.

Вимоги до режиму праці, відпочинку, реабілітації

Не рекомендується перебування під прямими сонячними променями, переохолодження й перегрівання. Рекомендується відмова від роботи вночі.

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З ЕКСТРАСИСТОЛІЧНОЮ АРИТМІЄЮ ТА ПАРАСИСТОЛІЄЮ

Рубрики за МКХ-10: I49.1; I49.2; I49.4

Ознаки та критерії діагностики захворювання

Екстрасистолія — порушення серцевого ритму, що викликане передчасним збудженням міокарда всього серця або його ділянок. За локалізацією розрізняють:

- суправентрикулярні (синусові, передсердні, з AV-з'єднання);
- шлуночкові екстрасистоли.

Парасистолія — порушення ритму, зумовлене автономною активністю ектопічного центру, що не залежить від основного серцевого ритму

та співіснує з ним. Парацентр — це група уражених автоматичних клітин з різною швидкістю спонтанної діастолічної деполяризації, тобто здатних до автоматизму. За локалізацією парацентру розрізняють парасистоли:

- шлуночкові;
- з AV-з'єднання;
- передсердні;
- синусові;
- з додаткових передсердно-шлуночкових шляхів;
- об'єднані (з різних камер серця) і дубльовані або множинні (з однієї й тієї ж камери серця).

Діагноз встановлюють на підставі даних ЕКГ або добового моніторингу ЕКГ.

Умови надання медичної допомоги

Хворі з екстрасистолією і парасистолією підлягають амбулаторному обстеженню й лікуванню за місцем проживання. Обстеження може проводитися в районних поліклініках, а за необхідності додаткових обстежень — у міських кардіологічних диспансерах і діагностичних центрах. За наявності шлуночкової екстрасистолії III, IV, V класу за класифікацією Лауна хворі підлягають госпіталізації в кардіологічний стаціонар, при виражених симптомах порушення гемодинаміки — у відділення інтенсивної терапії.

Програма діагностики

Обстеження хворих з екстрасистолічною аритмією та парасистолією має включати методи, які забезпечують діагностику порушення серцевого ритму, визначення його клінічного і прогностичного значення, вибір адекватного лікування й оцінку його ефективності.

Обов'язкові дослідження

1. Визначення скарг та анамнезу: при опитуванні хворого з'ясовують таку інформацію:

- суб'єктивні прояви аритмії (серцебиття, перебої в роботі серця, поштовхи або завмирання серця, дискомфорт у грудях, відчуття задухи, задишка, запаморочення, синкопальні стани), давність виникнення порушення ритму;
- наявність факторів, які провокують аритмію (фізичне навантаження, психоемоційний стрес, певний час доби, положення тіла, прийом їжі, алкоголь, паління);
- перенесені останнім часом захворювання;
- наявність фонової кардіальної патології;
- попередній прийом антиаритмічних препаратів (які саме, їх разові та добові дози, тривалість прийому, ефективність, побічні ефекти).

2. Клінічне обстеження: виявлення аритмії при аускультації серця або при пальпації пульсу. Наявність або відсутність клінічних ознак органічного ураження серця, вимірювання АТ.

3. Лабораторні методи дослідження: загальні аналізи крові і сечі, визначення електролітного балансу плазми крові, рівня загального ХС, ТГ.

4. Інструментальні методи дослідження: ЕКГ в 12 відведеннях, ритмографія, добовий моніторинг ЕКГ, проби з фізичним навантаженням (проба Мастера, степ-тест, ВЕМ, тредміл), ехоКГ.

Додаткові дослідження

1. Проведення проб з метою провокування виникнення екстрасистолічної аритмії або уточнення її характеру (ортокліностатична, фармакологічні проби з атропіном, пропранололом, ізопреналіном, добутаміном).
2. Визначення рівня гормонів щитовидної залози, адреналіну, ацетилхоліну, МАО, холінестерази, показників кислотно-основного балансу.
3. Реєстрація ППШ.
4. Черезстравохідна електрографія.
5. Ендокардіальне ЕФД.
6. Коронаровентрикулографія.

Програма лікування

Лікування екстрасистолії залежить від її клінічного і прогностичного значення. При лікуванні екстрасистолії слід брати до уваги:

а) наявність або відсутність структурного захворювання серця, ступінь ризику життєво небезпечних шлуночкових аритмій;

б) суб'єктивну переносимість аритмії.

Показання до призначення антиаритмічних препаратів при екстрасистолічній аритмії

1) значне збільшення кількості екстрасистол на фоні прогресуючого перебігу захворювання;

2) часті, політопні, парні, групові та ранні «*R* на *T*» шлуночкові екстрасистоли, які є загрозливими відносно переходу в пароксизмальну шлуночкову тахікардію і фібриляцію шлуночків;

3) алоритмія (бі-, три-, квадригемінія), короткі напади передсердної тахікардії, які супроводжуються СН;

4) екстрасистолічна аритмія, що виникає при захворюваннях, які сприяють розвитку аритмогенних ефектів (пролабування мітрального клапана, синдром подовженого інтервалу *Q–T* і т.п.);

5) виникнення або підвищення частоти естрасистол під час нападів стенокардії або гострого ІМ;

6) шлуночкові екстрасистоли після припинення нападу шлуночкової тахікардії і фібриляції шлуночків;

7) екстрасистоли, які виникають на фоні аномальних шляхів проведення (WPW-синдрому і синдрому Клерка — Леві — Кристеско).

Хворі з доброякісною шлуночковою екстрасистолією не потребують спеціальної антиаритмічної терапії, але їм необхідне динамічне спостереження, оскільки в частини з них поява екстрасистолії може бути дебютом серцевого захворювання. При екстрасистолії в осіб молодого віку без структурного ураження серця антиаритмічні препарати зазвичай не призначають. При суб'єктивній непереносимості екстрасистолії показані раціональна психотерапія, седативні засоби, транквілізатори або антидепресанти (фенібут, мебікар, гідазепам, діазепам, медазепам, сульпірид, тіоридазин та ін.). Пацієнтам із захворюваннями внутрішніх органів і екстрасистолією показане адекватне лікування основного захворювання та/або призначення психотропних засобів. Якщо екстрасистолія виникає на фоні вегетативної дисфункції з ознаками симпатоадреналової активації, показане призначення блокаторів β-адренорецепторів, а при домінуванні вагоінсулярних тенденцій — М-холінолітиків (атропін, препарати беладони, іпратропій бромід).

Для лікування клінічно вираженої надшлуночкової екстрасистолії у хворих зі структурним ураженням серця без ознак СН препаратами вибору є антагоністи кальцію (верапаміл, дилтіазем), а препаратами резерву — блокатори β-адренорецепторів (пропранолол, атенолол, метопролол, бізопролол, бетаксолол і т.п.). За відсутності ефекту зазначених антиаритмічних препаратів переходять до призначення препаратів I класу або комбінації антиаритмічних препаратів з різними механізмами дії. Найбільш апробовані такі комбінації антиаритмічних препаратів:

- блокатор β-адренорецепторів + антиаритмічні препарати IA класу;
- блокатор β-адренорецепторів + аміодарон;
- аміодарон + дизопірамід або препарат хінідину;
- аміодарон + пропафенон;
- верапаміл + препарат IA або IB класу;
- пропафенон + блокатор β-адренорецепторів.

Принципи лікування парасистолії такі самі, як і екстрасистолії. Однак частіше відзначають рефрактерність до медикаментозної терапії. Застосування антиаритмічних препаратів показане при шлуночковій парасистолічній тахікардії, а також у тих випадках, коли парасистолія супроводжується суб'єктивною симптоматикою. Аміодарон є найбільш ефективним засобом лікування парасистолії.

Перелік і обсяг додаткових медичних послуг

Хворі з прогностично несприятливими аритміями, рефрактерними до антиаритмічної терапії, з вираженими порушеннями гемодинаміки, коронарного кровотоку або в поєднанні з пароксизмами шлуночкової тахікардії і фібриляції шлуночків потребують хірургічного лікування (деструкція ектопічного вогнища, імплантація протитахікардичних пристроїв або використання інших підходів).

За наявності супутніх захворювань (ІХС, АГ, уражень щитовидної залози, цукрового діабету або інших соматичних захворювань) пацієнти мають потребу в адекватному лікуванні.

Характеристика очікуваного кінцевого результату лікування

Поліпшення клінічного стану, підвищення толерантності до фізичного навантаження.

Критерії якості лікування

1) Зменшення загальної кількості екстрасистол через добу більше ніж на 75%;

2) зменшення кількості парних і ранніх екстрасистол на 90% і більше;

3) повне усунення епізодів шлуночкової тахікардії;

4) при поліморфній шлуночковій екстрасистолії — зменшення кількості морфологічних типів екстрасистол до 1–2.

Тривалість лікування

Тривалість лікування залежить від медичних показань і коливається від 3 тиж до 2–3 міс. У разі досягнення стійкого антиаритмічного ефекту добова доза препарату кожні 6–7 днів знижується на ⅓ до повного скасування протягом 2–3 міс.

Можливі побічні дії та ускладнення

Можливі побічні дії препаратів відповідно до їхніх фармакологічних властивостей. Про парадоксальну аритмогенну дію антиаритмічного препарату свідчить:

а) збільшення загальної кількості екстрасистол в 3–4 рази;

б) збільшення кількості парних шлуночкових екстрасистол і епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії протягом доби в 10 разів;

в) поява раніше незадокументованої стійкої шлуночкової тахікардії;

г) підвищення частоти шлуночкового ритму при шлуночковій тахікардії на 10% від вихідної.

Оцінюючи адекватність лікування антиаритмічним препаратом, крім перерахованих критеріїв, варто також враховувати особливості його впливу на синусовий ритм, провідність, частоту виникнення ішемічних епізодів.

Рекомендації щодо амбулаторного спостереження

Хворі з наявністю екстрасистолічної аритмії III–V класу за класифікацією Лауна мають перебувати на диспансерному спостереженні за місцем проживання. Обов'язкове щорічне обстеження, при необхідності — обстеження і корекція частіше ніж 1 раз на рік.

Вимоги до дієтичних призначень і обмежень

При надлишковій масі тіла обмежується енергетична цінність їжі. Пацієнтам з наявністю захворювань ШКТ рекомендується дотримання відповідної дієти і режиму харчування. За наявності шкідливих звичок — відмова від тютюнопаління, обмеження вживання алкоголю.

Вимоги до режиму праці, відпочинку, реабілітації

Хворим, що приймають аміодарон, не рекомендується перебування під прямими сонячними променями. За наявності екстрасистолії високих градацій за Лауном (III–V класу) хворі підлягають направленню на МСЕК для визначення можливостей щодо подальшої професійної діяльності.

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З НАДШЛУНОЧКОВИМИ ТАХІКАРДІЯМИ

Рубрика за МКХ-10: I47.1

Ознаки та критерії діагностики захворювання

Мають пароксизмальний характер, раптовий початок і кінець.

У більшості випадків регулярний ритм із незначними коливаннями частоти.

ЧСС 100–250 уд./хв, зазвичай 140–220 уд./хв.

Частота скорочень шлуночків відповідає частоті скорочень передсердь або менша за наявності AV-блокади.

Комплекси *Q–R–S* вузькі, але при аберантному проведенні можуть бути широкими.

Основні механізми тахікардії такі: механізм повторного входу імпульсу (re-entry), ектопічний автоматизм та тригерна активність.

Діагноз встановлюють на підставі ЕКГ під час нападу і остаточно підтверджують за допомогою неінвазивного ЕФД.

Умови надання медичної допомоги

Пацієнти із суправентрикулярною тахікардією, що діагностована вперше, потребують обстеження в кардіологічному стаціонарі за місцем проживання. Мета обстеження — уточнення виду суправентрикулярної тахікардії, виключення органічної патології серця, вибір тактики лікування. Якщо потрібне додаткове обстеження, застосування хірургічних методів лікування аритмії, необхідна госпіталізація в обласний кардіологічний центр. При нечастих безсимптомних (зі стабільною гемодинамікою) нападах пацієнтам показане відновлення синусового ритму за допомогою лікарських засобів у формі таблеток в амбулаторних умовах. При частих симптомних нападах відновлення ритму виконують бригади швидкої допомоги, застосовуючи внутрішньовенні форми лікарських засобів, хворим постійно призначають підтримувальну терапію або проводять хірургічне лікування аритмії.

Програма діагностики

Обов'язкові дослідження

1. Визначення скарг та анамнезу.
2. Клінічний огляд.
3. Вимірювання АТ.
4. Лабораторне обстеження (загальний аналіз крові і сечі, АлАТ, АсАТ, білірубін, креатинін, загальний ХС, ТГ, ревмопроби, глюкоза крові, гормони щитовидної залози, коагулограма).
5. ЕКГ в 12 відведеннях.
6. ЕхоКГ.
7. Неінвазивне ЕФД.
8. Холтерівське моніторування ЕКГ.

Додаткові дослідження

1. ВЕМ.
2. Добове моніторування АТ.
3. Коронаровентрикулографія.
4. Епізодичне моніторування ЕКГ.
5. Визначення маркерів запальних процесів міокарда.

Програма лікування

Перелік і обсяг обов'язкових медичних послуг

При обстеженні необхідно чітко визначити механізм аритмії. Підібрати ефективне медикаментозне лікування, визначити показання до хірургічного лікування аритмії.

Для невідкладної терапії застосовують:

- при тахікардіях за механізмом re-entry — вагусні проби, АТФ, верапаміл, дилтіазем, блокатори β-адренорецепторів, пропафенон;
- при тахікардіях за участю додаткових шляхів проведення — пропафенон, флекаїнід, соталол, аміодарон;
- при тахікардіях за механізмом ектопічного вогнища — блокатори β-адренорецепторів, верапаміл, дилтіазем, пропафенон.

Для профілактики нападів використовують верапаміл (ретардні форми), блокатори β-адренорецепторів, дилтіазем, пропафенон, соталол, аміодарон.

Показання до хірургічного лікування тахікардії

1. Частота скорочень шлуночків під час тахікардії >200 уд./хв.
2. Порушення гемодинаміки під час тахікардії.
3. Молодий вік.
4. Вагітність.
5. Наявність додаткового шляху проведення й миготливої аритмії.
6. Неефективність медикаментозної терапії.

Перелік і обсяг додаткових медичних послуг

Хворим старшого віку з діагнозом ІХС рекомендоване проведення коронаровентрикулографії.

Хворим з нечастими нападами та при неінформативному черезстравохідному ЕФД рекомендоване проведення епізодичного моніторування ЕКГ.

За наявності АГ — добове моніторування АТ з подальшою корекцією гіпотензивної терапії.

Консультація ендокринолога та контроль рівня гормонів щитовидної залози при вперше виявленій суправентрикулярній тахікардії та при постійній терапії аміодароном кожні 6 міс.

Характеристика очікуваного кінцевого результату лікування

Відсутність нападів аритмії, які супроводжуються порушенням гемодинаміки, зменшення кількості і тривалості пароксизмів. Зниження частоти скорочень шлуночків під час тахікардії.

Тривалість лікування

При нападах показана терапія для відновлення синусового ритму. При нападах, що супроводжуються зниженням гемодинаміки, хворим показане хірургічне лікування аритмії. При неефективному хірургічному лікуванні показаний постійний прийом препаратів. Хворим після хірургічного лікування не показана антиаритмічна терапія.

Критерії якості лікування

Відсутність або значне зменшення кількості і тривалості пароксизмів тахікардії, повна відсутність нападів аритмії, які супроводжуються порушенням гемодинаміки. Зниження частоти скорочень шлуночків під час тахікардії. Нормальна толерантність до буденних фізичних навантажень.

Можливі побічні дії та ускладнення

Можливі побічні ефекти та ускладнення препаратів відповідно до їхніх фармакологічних властивостей. Після хірургічного лікування не виключені рецидиви аритмії, які потребують повторних втручань, і порушення провідності.

Рекомендації щодо амбулаторного спостереження

Хворі, що одержують медикаментозну терапію, мають перебувати на диспансерному спостереженні за місцем проживання. Обов'язкові щорічне обстеження та корекція терапії. Після катетерних абляцій хворих повторно обстежують через 3 міс.

Вимоги до дієтичних призначень і обмежень

Пацієнтам показана дієта з обмеженням солі при схильності до АГ, при підвищеному рівні ХС — обмеження продуктів з високим вмістом тваринних жирів. При надлишковій масі тіла — зниження калорійності їжі.

Обмеження вживання алкоголю.

Вимоги до режиму праці, відпочинку, реабілітації

При частих пароксизмах і гемодинамічно значущих пароксизмах хворі потребують направлення на МСЕК для визначення можливості продовжувати професійну діяльність.

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З ФІБРИЛЯЦІЄЮ (ТРІПОТІННЯМ) ПЕРЕДСЕРДЬ

Рубрика за МКХ-10: I48

Ознаки та критерії діагностики захворювання

Фібриляція і тріпотіння передсердь — надшлуночкові аритмії, які характеризуються некоорди-

нованою активністю передсердь з порушенням їхньої механічної функції. Виділяють такі форми:

1. Пароксизм, що виник вперше.
2. Пароксизмальна (ритм відновлюється самостійно протягом 48 год).
3. Персистуюча (пароксизм >48 год, для відновлення ритму необхідне втручання).
4. Постійна (синусовий ритм відновити неможливо або недоцільно).

Діагноз встановлюють за даними ЕКГ у стані спокою.

Умови надання медичної допомоги

Хворі з фібриляцією передсердь підлягають амбулаторному обстеженню і лікуванню за місцем проживання. Обстеження може проводитися в районних поліклініках, а при необхідності додаткових обстежень — у міських кардіологічних диспансерах і діагностичних центрах. За необхідності відновлення синусового ритму при персистуючій аритмії у разі неефективності амбулаторного лікування рутинними заходами й/або при порушеннях гемодинаміки або для планової електроімпульсної терапії хворі підлягають госпіталізації у кардіологічний стаціонар, за відповідними показниками — у відділення інтенсивної терапії.

Програма діагностики

Обов'язкові дослідження

1. Визначення скарг та анамнезу.
2. Клінічний огляд.
3. Вимірювання АТ.
4. Лабораторне обстеження (загальні аналізи крові і сечі, АлАТ, АсАТ, білірубін, креатинін, ліпідограма, ТГ, глюкоза крові, гормони щитовидної залози та гіпофізу (трийодтиронін (Т3), тироксин (Т4) вільний, ТТГ), коагулограма, МНВ, АЧТЧ).
5. ЕКГ в 12 відведеннях.
6. ЕхоКГ.
7. Проба з фізичним навантаженням.
8. Добовий моніторинг ЕКГ або реєстрація випадків.

Додаткові дослідження

1. ЕФД.
2. Черезстравохідна ехоКГ.
3. Рентгенографія органів грудної клітки.
4. Маркери запального процесу в міокарді.

Програма лікування

Перелік і обсяг обов'язкових медичних послуг

Хворі мають одержувати комплексну терапію із застосуванням таких препаратів:

- ацетилсаліцилова кислота, що показана всім хворим протягом необмежено тривалого часу за відсутності показань до застосування прямих антикоагулянтів;
- непрямі антикоагулянти під контролем МНВ (протромбіновий індекс при неможливості визначення МНВ). Контроль МНВ необхідно проводити при таких показаннях:
  - вік >60 років при наявності цукрового діабету, ІХС (МНВ 2,0–3,0; цільова величина 2,5);
  - вік >75 років, жіноча стать (МНВ 2,0–3,0; цільова величина 2,5);
  - ХСН і/або ФВ <35% (МНВ 2,0–3,0; цільова величина 2,5);
  - тиреотоксикоз (МНВ 2,0–3,0; цільова величина 2,5);
  - АГ (МНВ 2,0–3,0, цільова величина 2,5);
  - ревматичний мітральний стеноз (МНВ 2,5–3,5; цільова величина 3);
  - протезовані клапани серця (МНВ 2,5–3,5; цільова величина 3);
  - тромбоемболії в анамнезі (МНВ 2,5–3,5; цільова величина 3);
  - тромбоутворення в порожнинах серця за даними трансторакальної та черезстравохідної ехоКГ (МНВ 2,5–3,5; цільова величина 3).

Профілактична антикоагулянтна терапія антагоністом вітаміну К (варфарин) показана хворим з персистуючою формою фібриляції передсердь (тривалістю >48 год), яким запланована медикаментозна або електрична кардіоверсія, протягом 3 тиж до та 4 тиж після кардіоверсії. За наявності факторів високого ризику тромбоемболічних ускладнень пацієнтам з постійною формою фібриляції передсердь показана профілактична антикоагулянтна терапія антагоністом вітаміну К. У хворих з підвищеним ризиком кровотечі, але за відсутності протипоказань для проведення антикоагулянтної терапії (з цільовими показниками МНВ 2,0–3,0) цільове значення МНВ має відповідати інтервалу 1,6–2,5.

Оцінку МНВ необхідно проводити щотижня з початку пероральної антикоагулянтної терапії і щомісяця — після досягнення необхідного рівня МНВ.

Препарати, які застосовують для контролю частоти шлуночкових скорочень при фібриляції передсердь:

- у хворих без додаткових шляхів проведення — внутрішньовенно блокатори β-адренорецепторів + верапаміл, дилтіазем;
- при СН — аміодарон + дигоксин[1];

[1] Дигоксин не може бути застосований як єдиний препарат для контролю частоти шлуночкових скорочень при відновленні синусового ритму.

• у хворих з додатковими шляхами проведення — внутрішньовенно аміодарон.

Антиаритмічні препарати, показані для відновлення синусового ритму: пропафенон, аміодарон, дофетилід, флекаїнід.

Антиаритмічні препарати, показані для збереження синусового ритму:

• при ідіопатичній фібриляції передсердь (у хворих без структурних захворювань серця) — пропафенон, етацизин, соталол, флекаїнід, при неефективності цих препаратів — аміодарон, дофетилід;

• при фібриляції передсердь у хворих з АГ за відсутності ГЛШ — пропафенон, етацизин, соталол, флекаїнід, за відсутності ефекту — аміодарон, дофетилід;

• за наявності значної ГЛШ — аміодарон;

• при фібриляції передсердь на фоні ІХС — соталол, дофетилід, аміодарон;

• при ХСН — аміодарон, дофетилід.

Препарати, які застосовують при постійній формі фібриляції передсердь для контролю частоти шлуночкових скорочень:

• дигоксин — при наявності СН (у комбінації з блокаторами β-адренорецепторів);

• блокатори β-адренорецепторів — при ІХС, АГ, СН (в комбінації з дигоксином);

• недигідропіридинові антагоністи кальцію — при АГ, ІХС;

• соталол, аміодарон — при неефективності препаратів або за наявності додаткових шляхів проведення.

Електрична кардіоверсія

1. Планова електрична кардіоверсія показана при:

• неефективності медикаментозної терапії;

• непереносимості антиаритмічних засобів або при ризику, пов'язаному з їхнім призначенням;

• прогресуванні СН, погіршенні кровопостачання серця, мозку, нижніх кінцівок, пов'язаному з тахіаритмією;

• наявності даних про те, що лише кардіоверсія раніше була ефективною для відновлення синусового ритму при фібриляції передсердь.

2. Невідкладна електрична кардіоверсія показана при:

• пароксизмі фібриляції передсердь з високою частотою шлуночкових скорочень на фоні гострого ІМ, нестабільної стенокардії;

• пароксизмі фібриляції передсердь, що супроводжується вираженою гіпотензією, гострою або прогресуючою ХСН;

• тяжкому пароксизмі фібриляції передсердь, що не піддається медикаментозному лікуванню.

Черезстравохідна електрокардіостимуляція при тріпотінні передсердь з метою відновлення синусового ритму (за умови насичення антиаритмічними препаратами).

В амбулаторних умовах введення прокаїнаміду для відновлення синусового ритму протипоказане.

Перелік додаткових медичних послуг

1. Хворим, які не переносять ацетилсаліцилову кислоту, показані тієнопіридинові антитромбоцитарні препарати.

2. Імплантація кардіостимулятора у відповідному режимі за наявності супутніх порушень AV-провідності і синдрому слабкості синусного вузла.

3. Катетерне лікування при:

• неефективності медикаментозної терапії, що проводиться в адекватних дозах;

• аритмогенній дії антиаритмічних препаратів;

• нападах фібриляції передсердь і тріпотінні передсердь з погіршенням гемодинаміки;

• поєднанні фібриляції передсердь із синдромом передчасного збудження шлуночків;

• ізольованому тріпотінні передсердь.

4. Пацієнти потребують адекватного лікування супутніх захворювань, АГ, уражень щитовидної залози і цукрового діабету.

Характеристика очікуваного кінцевого результату лікування

Відсутність або істотне зменшення пароксизмів фібриляції передсердь і тріпотіння передсердь (при пароксизмальній і персистуючій формах), відсутність порушень гемодинаміки під час нападу, контроль ЧСС і відсутність прогресування ХСН (при постійній формі фібриляції передсердь).

Тривалість лікування

При нападах фібриляції передсердь частіше ніж 1 раз на 3 міс хворі потребують постійного щоденного застосування препаратів.

Критерії якості лікування

Відсутність прогресування ХСН. Нормальна толерантність до фізичного навантаження. Відсутність тромбоемболічних ускладнень.

Критерії контролю частоти шлуночкових скорочень у хворих з постійною формою фібриляції передсердь такі:

• середня частота шлуночкових скорочень у спокої не перевищує 80–90 уд./хв;

• середня частота шлуночкових скорочень під час субмаксимального навантаження не перевищує 120 уд./хв;

• середньодобова частота шлуночкових скорочень не повинна перевищувати 80 уд./хв, а також не повинно бути епізодів, коли протягом 1 год середня частота шлуночкових скорочень перевищує 100 уд./хв за даними холтерівського моніторування ЕКГ.

Критерії якості антиаритмічного лікування у хворих з рецидивуючою фібриляцією передсердь:

1. Повна ефективність — зникнення симптомних пароксизмів фібриляції передсердь.

2. Часткова ефективність:

• значне зменшення пароксизмів фібриляції передсердь зі збільшенням асимптомних інтервалів;

• більш короткі пароксизми фібриляції передсердь;

• більш низька ЧСС під час пароксизму, краща його переносимість.

Можливі побічні дії та ускладнення

Можливі побічні дії препаратів відповідно до їхніх фармакологічних властивостей. Проведення антитромботичної терапії може спровокувати кровотечу, особливо у хворих з ураженням ШКТ та іншими факторами ризику.

Рекомендації щодо амбулаторного спостереження

Хворі мають перебувати на диспансерному спостереженні за місцем проживання. Обов'язкове щорічне обстеження, при необхідності — обстеження й корекція терапії частіше ніж 1 раз на рік. Обов'язковий регулярний контроль МНВ (протромбіновий індекс при неможливості визначення МНВ).

Вимоги до дієтичних призначень і обмежень

Хворі мають дотримуватись дієти з обмеженням солі до 6 г/добу, тваринних жирів і продуктів, що містять ХС. При надлишковій масі тіла обмежується енергетична цінність їжі.

За наявності шкідливих звичок — відмова від тютюнопаління, обмеження вживання алкоголю.

Вимоги до режиму праці, відпочинку, реабілітації

Не рекомендується перебування під прямими сонячними променями хворим, які приймають аміодарон. При наявності частих пароксизмів і пароксизмів з порушенням гемодинаміки пацієнти потребують направлення на МСЕК для визначення можливості продовжувати професійну діяльність.

На підставі наказу МОЗ України від 30.10.1992 р. № 206 санаторно-курортне лікування потрібно хворим з пароксизмальною або персистуючою формами фібриляції/тріпотіння передсердь після відновлення синусового ритму і підбору адекватної протирецидивної терапії, з нападами порушень ритму не частіше ніж 2 рази на місяць.

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ ІЗ ШЛУНОЧКОВИМИ ПОРУШЕННЯМИ РИТМУ

Рубрика за МКХ-10: I49.3; I47.0; I47.2

Ознаки та критерії діагностики захворювання

Передчасне шлуночкове скорочення, або шлуночкова екстрасистола, — це комплекс, що виникає в ектопічному шлуночковому вогнищі і є передчасним стосовно основного ритму (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Клініко-морфологічна класифікація шлуночкових порушень ритму

Кількість, морфологія й градація шлуночкових екстрасистол (Lown B., 1971)	I — одиничні шлуночкові екстрасистоли (<30 за 1 год) II — часті мономорфні шлуночкові екстрасистоли (⩾30 за 1 год) III — поліморфні шлуночкові екстрасистоли IVa — парні шлуночкові екстрасистоли IVb — пробіжки шлуночкової тахікардії V— ранні (*R* на *T*) шлуночкові екстрасистоли
Тривалість пароксизму шлуночкової тахікардії	Пробіжка шлуночкової тахікардії — 3–5 послідовних шлуночкових комплексів Нестійка шлуночкова тахікардія — <6 скорочень тривалістю до 29 с Стійка шлуночкова тахікардія — тривалість ⩾30 с, ЧСС >120 уд./хв
Характер змін ЕКГ під час пароксизму шлуночкової тахікардії	Мономорфна шлуночкова тахікардія Поліморфна шлуночкова тахікардія: а) з нормальним інтервалом *Q–T*; б) залежна від брадикардії з подовженим інтервалом *Q–T*; в) адренергічно залежна з подовженим інтервалом *Q–T* Тахікардія по типу пірует Двонаправлена шлуночкова тахікардія

Умови надання медичної допомоги

Хворі з шлуночковими порушеннями ритму підлягають амбулаторному обстеженню і лікуванню за місцем проживання. Обстеження може проводитися в районних поліклініках, а при необхідності додаткових обстежень — у міських кардіологічних диспансерах і діагностичних центрах. У разі потреби — планова госпіталізація в кардіологічний стаціонар при наявності в анамнезі нападів шлуночкової тахікардії, суб'єктивній непереносимості аритмії, неефективності медикаментозного лікування на амбулаторному етапі, а також у хірургічний стаціонар для проведення хірургічного лікування. Термінова госпіталізація — при виникненні нападу потенційно загрозливих для життя аритмій, при порушеннях гемодинаміки під час аритмії (втрата свідомості, серцева астма, зниження АТ).

Програма діагностики

Обов'язкові дослідження

1. Визначення скарг і анамнезу.
2. Клінічний огляд.
3. Вимірювання АТ.
4. Лабораторне дослідження (загальні аналізи крові і сечі, АлАТ, АсАТ, білірубін, креатинін, визначення електролітного балансу в плазмі крові, глюкоза, ХС, ТГ).
5. ЕКГ в 12 відведеннях.
6. ЕхоКГ.
7. Добовий моніторинг ЕКГ.

Додаткові дослідження

1. Гормони щитовидної залози.
2. Імунограма, маркери запального процесу.
3. Коронаровентрикулографія.
4. Інвазивне ЕФД.
5. Проба з фізичним навантаженням.
6. Барорефлекторна чутливість.
7. Радіоізотопна вентрикулографія.
8. Сигнал-усереднена ЕКГ високого посилення.

Програма лікування

Перелік і обсяг обов'язкових медичних послуг

При шлуночкових аритміях використовують такі методи лікування, як терапія антиаритмічними препаратами (блокатори β-адренорецепторів, аміодарон, соталол), використання медичних пристроїв (імплантація кардіовертера-дефібрилятора), абляція, оперативне втручання і проведення реваскуляризації залежно від виду патологічного стану.

1. При доброякісній аритмії (одиничні нечасті монофокусні шлуночкові екстрасистоли) у хворих з серцево-судинною патологією без порушення гемодинаміки призначення антиаритмічних препаратів не рекомендується, але при поганій переносимості шлуночкової екстрасистолії можливе застосування блокаторів β-адренорецепторів;

2. Хворим з кардіальною патологією і шлуночковою екстрасистолією високих градацій (алоритмія, поліморфні і політопні екстрасистоли, короткі епізоди шлуночкової тахікардії) показаний підбір антиаритмічної терапії (з урахуванням негативного інотропного ефекту антиаритмічних препаратів і можливої проаритмогенної дії):

• блокатори β-адренорецепторів (пропранолол, атенолол, метопролол та інші) є препаратами вибору при ІХС, АГ, синусовій тахікардії;

• антиаритмічні препарати I класу (пропафенон, етацизин, дизопірамід) показані при неефективності блокаторів β-адренорецепторів;

• аміодарон призначають при резистентності до інших антиаритмічних препаратів або як препарат вибору при життєво небезпечних аритміях;

• у хворих з ознаками СН поряд із застосуванням інгібіторів АПФ, діуретиків, периферичних вазодилататорів при лікуванні шлуночкових екстрасистол необхідно застосовувати аміодарон.

3. Пацієнтам з прогностично несприятливими аритміями, рефрактерними до антиаритмічної терапії, з порушеннями гемодинаміки, коронарного кровотоку або в поєднанні з пароксизмами шлуночкової тахікардії і фібриляції шлуночків показане хірургічне лікування (стентування, АКШ, деструкція ектопічного вогнища, імплантація антитахікардитичних пристроїв — водіїв ритму, кардіовертерів-дефібриляторів та ін.).

Характеристика очікуваного кінцевого результату лікування

Критерії оцінки ефективності антиаритмічної терапії за допомогою холтерівського моніторування:

• зменшення загальної кількості шлуночкових екстрасистол на 75%;

• зниження парних шлуночкових екстрасистол на 90%;

• повне зникнення пробіжок шлуночкової тахікардії.

Тривалість лікування

Хворі потребують постійного щоденного застосування препаратів при шлуночкових екстрасистолах високих градацій.

При доброякісній шлуночковій екстрасистолії можлива відміна блокаторів β-адренорецепторів за наявності стійкого ефекту протягом 3 міс.

Критерії якості лікування

Суб'єктивне поліпшення стану, зменшення або відсутність перебоїв у роботі серця.

Позитивна динаміка за даними холтерівського моніторування.

Підвищення толерантності до фізичного навантаження.

Можливі побічні дії та ускладнення

Можливі побічні дії препаратів відповідно до їхніх фармакологічних властивостей (погіршення гемодинаміки, провідності, частоти ритму), а також при взаємодії з деякими препаратами (наприклад з антибіотиками).

Рекомендації щодо амбулаторного спостереження

Хворі мають перебувати на диспансерному спостереженні за місцем проживання. Обов'язкове щорічне обстеження, за необхідності — обстеження і корекція терапії частіше ніж 1 раз на рік.

Вимоги до дієтичних призначень і обмежень

Обмежити вживання кави та міцного чаю, відмовитися від спиртних напоїв і тютюнопаління.

З обережністю приймати лікарські засоби, що стимулюють симпатичну нервову систему (кофеїн, амінофілін, аерозолі β-адреностимуляторів) і сечогінні препарати.

Підтримка нормальної концентрації іонів калію в плазмі крові.

Вимоги до режиму праці, відпочинку, реабілітації

Упорядкувати режим роботи і відпочинку.

Уникати несприятливих психоемоційних впливів.

Санаторно-курортному лікуванню підлягають хворі із шлуночковими екстрасистолами I–II класу відповідно до класифікації Лауна на фоні антиаритмічної терапії для контролю і спостереження за ефективністю антиаритмічних препаратів.

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З ХСН

Рубрика за МКХ-10: I50, I50.0, I50.9

Ознаки та критерії діагностики захворювання

ХСН — це патологічний стан, при якому серце не забезпечує органи й тканини необхідною кількістю крові відповідно до метаболічних потреб тканин. На основі рекомендацій Українського наукового товариства кардіологів (2006) виділяють:

1. Клінічні стадії: I, IIA, IIБ, III, що відповідають стадіям хронічної недостатності кровообігу за класифікацією Н.Д. Стражеска й В.Х. Василенка.

2. Варіанти СН:

• із систолічною дисфункцією ЛШ — ФВ ЛШ ⩽45%;

• із збереженою систолічною функцією ЛШ — ФВ ЛШ >45%.

3. ФК за класифікацією NYHA: I, II, III, IV.

Умови надання медичної допомоги

Хворі з ХСН підлягають амбулаторному обстеженню й лікуванню за місцем проживання. Обстеження може проводитися в районних поліклініках, а за необхідності додаткових обстежень — у міських кардіологічних диспансерах і діагностичних центрах. При прогресуванні ХСН показане лікування в кардіологічних стаціонарах за місцем проживання.

Програма діагностики

Обов'язкові дослідження

1. Загальноклінічне дослідження.
2. Загальний аналіз крові.
3. Загальний аналіз сечі.
4. ЕКГ в 12 відведеннях.
5. ЕхоКГ.
6. Рентгенографія органів грудної порожнини.
7. Біохімічний аналіз крові, а саме електроліти (K^+, Na^+) плазми крові, креатинін плазми крові, печінкові ферменти і білірубін, глюкоза.

Додаткові дослідження

1. Допплєр-ехоКГ з орієнтовною оцінкою систолічного тиску в ЛА та показників діастолічної функції ЛШ.
2. Концентрація сечової кислоти в крові.
3. Загальний білок крові.
4. Тромбіновий час або повна коагулограма.
5. Холтерівське моніторування ЕКГ.
6. Гормони щитовидної залози.
7. Мозковий НУП у сироватці крові.
8. Радіонуклідна вентрикулографія.
9. Коронаровентрикулографія.
10. Ендоміокардіальна біопсія.

Програма лікування

Перелік і обсяг обов'язкових медичних послуг

Хворі мають одержувати комплексну фармакотерапію із застосуванням:

• інгібіторів АПФ, які показані усім хворим (за відсутності протипоказань або непереносимості) протягом невизначено тривалого часу;

• блокаторів β-адренорецепторів, призначення яких показано пацієнтам (захворювання II–IV ФК), що вже одержують інгібітори АПФ (з урахуванням протипоказань). У хворих із СН і систолічною дисфункцією ЛШ із препаратів цієї групи дозволяється застосовувати тільки бізопролол, карведилол, метопролол у формі ретард і небіволол.

• салуретиків, (головним чином петльових), які доцільно застосовувати за наявності ознак затримки рідини або для профілактики останньої у хворих зі схильністю до такої;

• серцевих глікозидів, головним чином дигоксину. Основним показанням до призначення дигоксину хворим із ХСН є тахісистолічний варіант фібриляції передсердь;

• антагоністів рецепторів ангіотензину II, які показані при непереносимості інгібіторів АПФ або блокаторів β-адренорецепторів пацієнтами, що одержують інгібітори АПФ;

• антагоністів альдостерону. Застосовують спіронолактон тимчасово як калійзберігаючий діуретичний засіб, а також довгостроково — у пацієнтів III–IV ФК за NYHA із систолічною дисфункцією ЛШ з метою поліпшення прогнозу виживаності (в останньому випадку в дозі 25 мг/добу);

• внутрішньовенних симпатоміметичних засобів — допаміну або добутаміну. Використовують при декомпенсації СН і недостатній ефективності лікування тільки в умовах стаціонару, бажано із застосуванням спеціальних дозаторів;

• нітратів внутрішньовенно або у вигляді сублінгвального прийому похідних нітрогліцерину, або ізосорбіду динітрату — за наявності ознак лівошлуночкової недостатності — з відміною після стабілізації гемодинаміки. Тривале застосування доцільне лише у хворих із супутньою стенокардією.

9. Антикоагулянти показані пацієнтам з постійною формою фібриляції передсердь, тромбоемболічними ускладненнями в анамнезі, мобільним тромбозом у порожнині ЛШ, а також з мітральним стенозом і протезованими клапанами серця. Обов'язковий контроль МНВ. При неможливості встановлення МНВ — визначення протромбінового індексу.

Перелік і обсяг додаткових медичних послуг

1. При пароксизмальній формі фібриляції передсердь або симптомних життєво небезпечних шлуночкових аритміях із профілактичною метою показаний аміодарон.

2. При АГ — її медикаментозна корекція.

3. Хірургічна реваскуляризація міокарда у хворих з ІХС як причиною ХСН, при можливості її проведення з урахуванням даних коронаровентрикулографії та ехоКГ.

Характеристика очікуваного кінцевого результату лікування

Відсутність прогресування СН, збільшення тривалості життя.

Тривалість лікування

Хворі потребують щоденного довічного застосування препаратів. Строки стаціонарного лікування визначають залежно від ступеня СН і ефекту від застосування препаратів.

Критерії якості лікування

1. Усунення або зменшення вираженості суб'єктивних симптомів ХСН — задишки, серцебиття, підвищеної стомлюваності.

2. Підвищення ФВ ЛШ (у хворих з його систолічною дисфункцією).

3. Усунення клінічних ознак затримки рідини в організмі.

4. Підвищення якості життя.

5. Збільшення періоду між госпіталізаціями.

Можливі побічні дії та ускладнення

Можливі побічні дії препаратів відповідно до фармакологічних властивостей. Найбільш характерними ускладненнями ХСН є мозкова й легеневосудинна тромбоемболія, раптова серцева смерть.

Рекомендації щодо амбулаторного спостереження

Хворі з клінічно вираженою ХСН (IIA–III стадія) підлягають диспансерному огляду не менше 1 разу на місяць або частіше, якщо така необхідність визначається клінічною ситуацією.

Вимоги до дієтичних призначень і обмежень

Обмеження добового споживання хлориду натрію: <3 г/добу при доклінічній і помірній ХСН (не вживати солоні продукти, не підсолювати їжу під час споживання), <1,5 г/добу — при вираженій ХСН (III–IV ФК). При супутньому ожирінні обмежується енергетична цінність їжі.

Відмова від тютюнопаління, вживання алкоголю.

Вимоги до режиму праці, відпочинку, реабілітації

Рекомендовано обмеження фізичних навантажень відповідно до вираженості ХСН. Регулярна фізична активність (повільна ходьба, фізичні вправи незначної інтенсивності) відповідно до функціональних можливостей пацієнта (комфортний, але регулярний руховий режим).

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

3-КАТ	— 3-кетоацил коензим А тіолаза
АГ	— артеріальна гіпертензія
АДГ	— антидіуретичний гормон
АДФ	— аденозиндифосфат
АКТГ	— адренокортикотропний гормон
АКШ	— аортокоронарне шунтування
АлАТ	— аланінамінотрансфераза
АНФН	— Американська національна федерація нефрології
АПФ	— ангіотензинперетворювальний фермент
АсАТ	— аспартатамінотрансфераза
АТ	— артеріальний тиск
АТФ	— аденозинтрифосфат
АЧТЧ	— активований частковий тромбопластиновий час
АШК	— апарат штучного кровообігу
БА	— бронхіальна астма
ВЕМ	— велоергометрія
ГАМК	— гамма-аміномасляна кислота
ГГТ	— гамма-глутамілтрансфераза
ГЕБ	— гематоенцефалічний бар'єр
ГКМП	— гіпертрофічна кардіоміопатія
ГКС	— глюкокортикостероїд(и)
ГЛШ	— гіпертрофія лівого шлуночка
ГМГ-КоА	— 3-гідрокси-3-метилглутарил коензим А
ГМФ	— гуанозинмонофосфат
ГНН	— гостра ниркова недостатність
ГСН	— гостра серцева недостатність
ДАТ	— діастолічний артеріальний тиск
ДВЗ-синдром	— синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання
ДКМП	— дилатаційна кардіоміопатія
ДНК	— дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕКГ	— електрокардіограма
ЕФД	— електрофізіологічне дослідження
ехоКГ	— ехокардіограма
ЗПСО	— загальний периферичний судинний опір
ІМ	— інфаркт міокарда
ІМТ	— індекс маси тіла
ІФР	— інсуліноподібний фактор росту
ІХС	— ішемічна хвороба серця
КДО	— кінцево-діастолічний обсяг
КСО	— кінцево-систолічний обсяг
КТ	— комп'ютерна томографія
КФК	— креатинфосфокіназа
ЛА	— легенева артерія
ЛДГ	— лактатдегідрогеназа
ЛПВЩ	— ліпопротеїни високої щільності
ЛПДНЩ	— ліпопротеїни дуже низької щільності
ЛПНЩ	— ліпопротеїни низької щільності
ЛППЩ	— ліпопротеїни проміжної щільності
ЛШ	— лівий шлуночок
МАО	— моноамінооксидаза
МКХ	— Міжнародна статистична класифікація хвороб і проблем, пов'язаних зі здоров'ям
МНВ	— міжнародне нормалізоване відношення
МНУП	— мозковий натрійуретичний пептид
МРТ	— магнітно-резонансна томографія
НПЗП	— нестероїдний(і) протизапальний(і) препарат(и)
НУП	— натрійуретичний пептид
НЦД	— нейроциркуляторна дистонія
ОФЕКТ	— однофотонна емісійна комп'ютерна томографія
ОЦК	— об'єм циркулюючої крові
ПАБК	— *пара*-амінобензойна кислота
ПД	— потенціал дії
ПКВ	— перкутанне коронарне втручання
ППП	— пізні потенціали передсердь
ППШ	— пізні потенціали шлуночків
ПШ	— правий шлуночок
РААС	— ренін-ангіотензин-альдостеронова система
РНК	— рибонуклеїнова кислота
САС	— симпатоадреналова система
САТ	— систолічний артеріальний тиск
СН	— серцева недостатність
СРБ	— С-реактивний білок
ТГ	— тригліцериди
ТЕЛА	— тромбоемболія легеневої артерії
УЗД	— ультразвукове дослідження
УОК	— ударний об'єм крові
ФВ	— фракція викиду
ФДЕ	— фосфодіестераза
ФК	— функціональний клас
ФНП	— фактор некрозу пухлини
ХМ	— хіломікрон
ХНН	— хронічна ниркова недостатність
ХОК	— хвилинний об'єм крові
ХОХЛ	— хронічна обструктивна хвороба легень
ХС	— холестерин
ХСН	— хронічна серцева недостатність
цАМФ	— циклічний аденозинмонофосфат
ЦВТ	— центральний венозний тиск
цГМФ	— циклічний гуанозинмонофосфат
ЦНС	— центральна нервова система
ЦОГ	— циклооксигеназа
ЧСС	— частота серцевих скорочень
ШКТ	— шлунково-кишковий тракт
ШОЕ	— швидкість осідання еритроцитів
ACC	— Американська колегія кардіологів
AHA	— Американська кардіологічна асоціація
AUC	— площа під фармакокінетичною кривою, що описує залежність «концентрація/час»
AV	— атріовентрикулярний
NYHA	— Нью-Йоркська кардіологічна асоціація
WPW-синдром	— синдром Вольфа — Паркінсона — Уайта