



№ 8 (294) 2025

Науково-практичний журнал для лікарів та провізорів. Заснований у 1996 р.
Виходить 10 разів на рік

Головний редактор: Барна О. М.**Редакційна рада**

Бабак О. Я., Базилевич А. Я., Барна О. М., Бенца Т. М., Біловол О. М., Ветютнева Н. О., Вороненко Ю. В., Гойда Н. Г., Головач І. Ю., Господарський І. Я., Дуда О. К., Жарінов О. Й., Журавльова Л. В., Заболотний Д. І., Зозуля І. С., Іванов Д. Д., Колесник Т. В., Корост Я. В., Маньковський Б. М., Медведь В. І., Павлишин Г. А., Селюк М. М., Скибчик В. А., Тронько М. Д., Фадеєнко Г. Д., Целуйко В. Й., Шунько Є. Є., Ягенський А. В., Алієва Е. (Азербайджан), Гюргадзе О. Р. (Грузія), Гольдман Р. (США), Давидович Н. (Канада), Данилкова Н. (США), Зіммет П. (Австралія), Круду Д. (Молдова), Сакалош В. (Італія), Сегал П. (Ізраїль), Сливка Ю. (США), Сміт П. (США), Хертоге Т. (Бельгія), Грехем Я. (Ірландія), Чатурведи А. (Індія)

Видається за наукової підтримки Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, Національного медичного університету імені О. О. Богомольця

Журнал «Ліки України» включений до міжнародних наукометричних та спеціалізованих баз даних: Index Copernicus (Польща), Google Scholar, Загальнодержавної реферативної бази даних «Україніка наукова», УРЖ «Джерело»

Журнал «Ліки України» є науковим фаховим виданням з медичних і фармацевтичних наук з 09.06.1999 р.

Рекомендовано Вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України

Передплатний індекс 40543

Засновник і видавець: ТОВ «Медікс Груп»**Свідоцтво про державну реєстрацію** КВ №20786-10586ПР від 13.06.2014 року, видане Міністерством юстиції України

Наклад 12 000 прим. Ціна договірна

Підписано до друку: 21.11.2025 р.

Адреса редакції та видавця: 03035, м. Київ, вул. Митрополита Василя Липківського, буд. 45. тел. (044) 246-09-60, 246-09-61
e-mail: info@health-medix.com, www.lu-journal.com.ua

Віддруковано в ТОВ «Друкарня «Літера»: 04119, Київ, вул. Сім'ї Хохлових, 8-А.

© – матеріал, що публікується на правах реклами.

Відповідальність за достовірність, зміст і орфографію рекламних матеріалів несе рекламодавець. Матеріали друкуються мовою оригіналу (українською, англійською).

Редакція не завжди поділяє думки авторів публікацій.

① – Інформація для лікарів та фармацевтів. Підлягає розповсюдженню на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Передрук або інше відтворення в будь-якій формі в цілому або частково статей, ілюстрацій, рекламних або інших матеріалів дозволено лише за письмової згоди редакції та з посиланням на джерело і дотриманням вимог законодавства.

Начальник видавничого відділу: Корост Я.**Випусковий редактор:** Мотрук Д.**Дизайн і верстка:** ТОВ «Медікс Груп»**Розповсюдження:** ТОВ «Медікс Груп»

«MEDICINES OF UKRAINE»

№ 8 (294) 2025

Scientific and practical journal for physicians and pharmacutists. Founded in 1996

Is published 10 times a year

Chief editor: Barna O. M.**Editorial Council**

Babak O. J., Basilevich A. Ya., Barna O. M., Bentsa T. M., Bilovol O. M., Vetitneva N. O., Voronenko Ju. V., Hoida N. H., Golovach I. Yu., Gospodarsky I. Ya., Duda O. K., Zharinov O. Y., Zhuravliova L. V., Zabolotnyi D. I., Zozulia I. S., Ivanov D. D., Kolesnyk T.V., Korost Ya. V., Mankovskyi B. M., Medved V. I., Pavlyshyn G. A., Selyuk M. M., Skybchuk V. A., Tronko M. D., Fadiyenko H. D., Tseluiko V. J., Shapovalov V. V., Shunko Je. Je., Alieva E. (Azerbaijan), Giorgadze E. R. (Georgia), Robert Goldman (USA), Davydovych N. (Canada), Danylkova N. (USA), Paul Zimmet (Australia), Crudu D. (Moldova), Sakalosh V. (Italy), Segal P. (Israel), Slyvka Y. (USA), Smith P. (USA), Hertoge T. (Belgium), Ian Graham (Ireland), Anoop Chaturvedi (India)

Is published with the scientific assistance of P.L. Shupik National University of Health of Ukraine Ministry of health of Ukraine, O. O. Bogomolets National Medical University

The journal «Medicine of Ukraine» is included in the international scientometric and specialized databases: Index Copernicus (Poland), National referral database «Ukraine Science», URZH «Source»

«Medicine of Ukraine» journal is a scientific specialized publication of medical and pharmaceutical sciences since 09.06.1999

Is recommended by Scientific Council of P. L. Shupik University of Health of Ukraine Ministry of health of Ukraine

Prepay index 40543

Founder and publisher: LLC «Medix Group»**Certificate of state registration of a legal entity** KV №20786-10586PR of 13.06.2014 given by Ministry of Justice of Ukraine

Circulation 12 000 issues. Negotiated price

Date of going to print 21.11.2025

Editorial office and publisher address: 03035, # 45, Metropolitan Vasyl Lipkovsky, Kyiv. Tel.: (044) 246-09-60, 246-09-61

E-mail: info@health-medix.com. www.lu-journal.com.ua

Published in LLC«Drukarnia«Litera» 04119, 8-A Simyi Khohlovykh str., Kyiv

© – sponsored features

Advertiser is responsible for accuracy, content, and spelling of promotional material. Articles are published in the original language (Ukrainian, English). Editorial board does not always share the opinions of the authors of articles.

① – Information for physicians and pharmacists. Is to be distributed at specialized seminars, conferences and symposia on medical subjects. May not be reproduced in any form in whole or in part, including articles, illustrations, advertisements or other materials without express written permission from the editorial board, only with reference and compliance with legislation.

Head of the publications department: Ya. Korost**Production editor:** D. Motruk**Design and layout:** LLC «Medix Group»**Distribution:** LLC «Medix Group»

© «Medicines of Ukraine», 2025

© LLC «MEDIX Group», 2025

Зміст

СТАНДАРТИ ЛІКУВАННЯ

НАСТАНОВА 00729. ТРИВОЖНИЙ РОЗЛАД (ВИБРАНІ ПОЛОЖЕННЯ)	5
--	---

ЛЕКЦІЇ, ОГЛЯДИ

ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ СЕРЦЕВИХ АРИТМІЙ М. Солов'ян, Т. В. Міхалева, Л. О. Андросова	9
---	---

ДИСТАНЦІЙНЕ НАВЧАННЯ

ЛЕГЕНЕВА АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ Л. М. Яковлева.....	18
ТЕСТОВІ ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ.....	28

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ, КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ

ІНФАРКТ МІОКАРДА У МОНОЗИГОТНИХ БЛИЗНЮКІВ: МІСТИКА ЧИ ГЕНЕТИКА? Н. Є. Міщук, К. І. Коваленко, В. Й. Целуйко	30
ВИКОРИСТАННЯ КЕТАМІНУ В ХІРУРГІ ТА ІНТЕНСИВНІЙ ТЕРАПІЇ І. М. Ячник, Н. П. Карпенко, О. В. Метленко, Р. В. Реготун, Є. А. Маркін, Є. А. Лисенко	36

Contents

STANDARDS OF CARE

GUIDELINE 00729. ANXIETY DISORDER (SELECTED PROVISIONS).....	5
---	---

LECTURES, REVIEWS

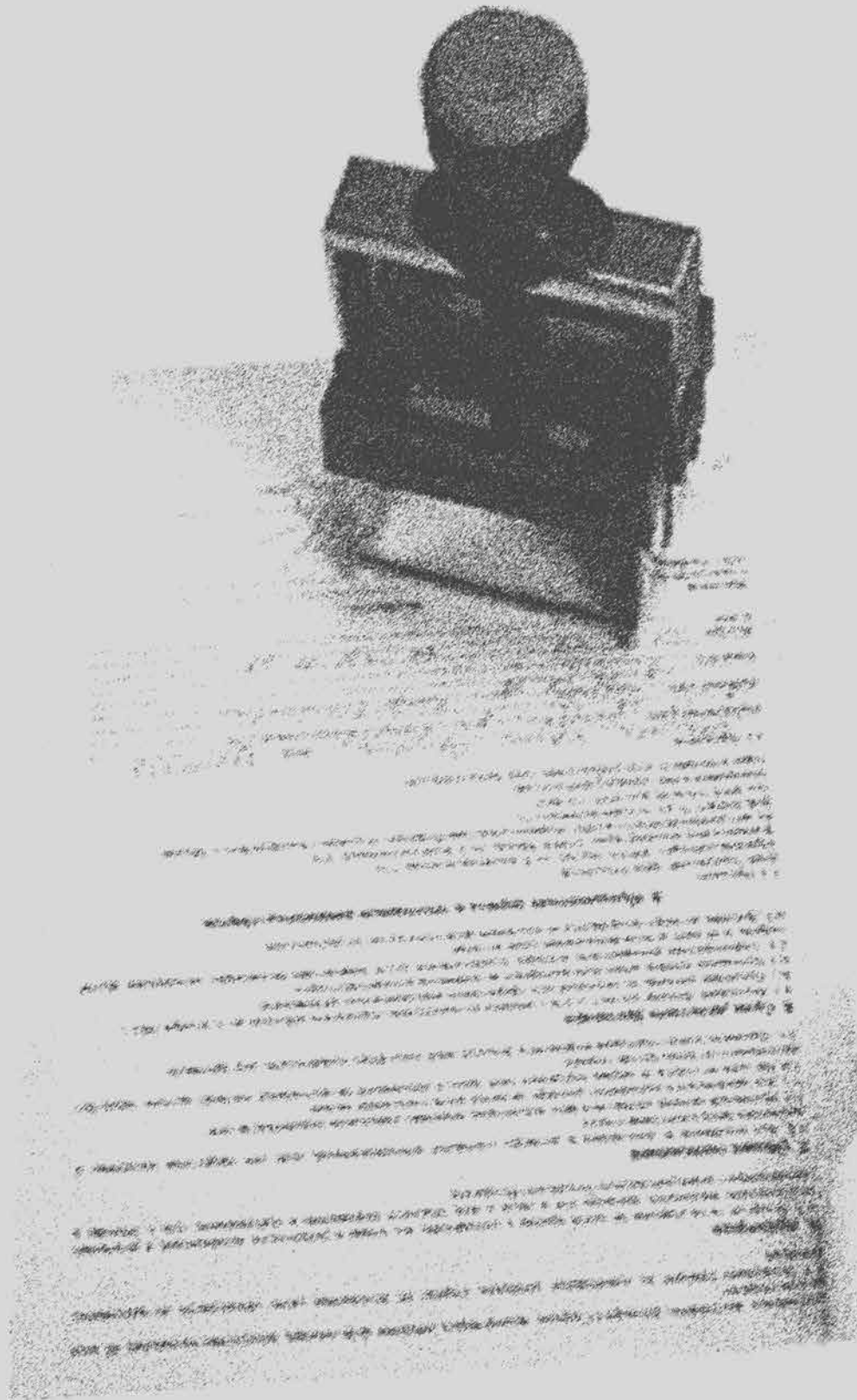
FEATURES OF PHARMACOTHERAPY FOR CARDIAC ARRHYTHMIAS H. M. Solovyan, T. V. Mikhaliyeva, L. O. Androsova	9
---	---

CONTINUING MEDICAL EDUCATION (CME)

PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION L. M. Yakovleva	18
TEST TASKS FOR SELF-CONTROL.....	28

ORIGINAL RESEARCH, CLINICAL CASES

MYOCARDIAL INFARCTION IN MONOZYGOTIC TWINS: MYSTERY OR GENETICS? N. Ye. Mishchuk, K. I. Kovalenko, V. Y. Tseluyko	30
USE OF KETAMINE IN SURGERY AND INTENSIVE CARE I. M. Yachnyk, N. P. Karpenko, O. V. Metlenko, R. V. Regotun, E. L. Markin, E. A. Lysenko	36



Стандарти лікування

Настанова 00729.

Тривожний розлад (вибрані положення)

Основні положення

- Тривога – це нормальний емоційний стан, що надає захист від небезпечних ситуацій.
- Тривожний розлад означає стан, коли тривога є інтенсивною, тривалою та обмежує як психологічні, так і соціальні функції.
- У випадку хронічної або інтенсивної тривоги потрібно оцінити природу та вихідні чинники цього стану. Послідовне вивчення проблем пацієнтів, когнітивна реконструкція причинно-наслідкових зв'язків та аналіз емоцій пацієнта є елементами стратегії оцінки та лікування тривоги.
- Може бути показаний тимчасовий прийом препаратів, якщо тривога спричиняє непрацездатність. В той же час, довготривала фармакотерапія може виявитись необхідною у випадку тяжкої хронічної тривоги.
- Дисоціація часто пов'язана з психічною травматизацією. Вона може проявлятися психічними та соматичними симптомами. Дисоціація пов'язана з порушенням інтеграції свідомості, пам'яті, ідентичності та сприйняття.

Поширеність

- Тривога є одним з найрозповсюдженіших психічних розладів.
- Двадцять п'ять відсотків населення страждають від тривоги на певному етапі життя, жінки частіше за чоловіків.

Патогенез

- Пацієнт часто відчуває тривогу в щоденних ситуаціях, причому тривога часто пов'язана з турботами щодо звичайних буденних справ.
- Довготривала тривога може приводити до вторинного уникання чи пристосування за допомогою механізмів психологічного захисту або поведінки. Тривога та її можливі причини, в тому числі нещастя і негаразди, можуть залишатися непоміченими або підсвідомими.
- Не завжди легко віддиференціювати фізіологічну тривогу від патологічної. Важливим критерієм є те, чи пацієнт зберігає здатність нормально працювати та функціонувати.

Симптоми

- Постійний стан тривоги або пароксизмальна тривога, пов'язана з певними ситуаціями.
- Страх, важкість концентрації, рухове занепокоєння, утруднене засинання.
- Типовими є периферичні соматичні симптоми: серцебиття, тремор, запаморочення, пітливість, нудота, відчуття задухи, часте сечовипускання, абдомінальні симптоми, тремтіння голосу та багрянець.
- Тривала нервозність, болі у м'язах, напруження шиї та спини, головний біль, відчуття грудки в горлі, втомлюваність.

Основні принципи лікування тривожного розладу

- Спочатку потрібно визначити природу розладу. Лікування базується на розпізнаванні симптомів, встановленні правильного діагнозу, підвищенні обізнаності пацієнтів, роз'ясненні його/її ситуації та емоцій, а також полегшенні його/її поточної ситуації.
- Потрібно оцінити всі основні фактори та потребу в медикаментозному лікуванні.
- Існують відмінності у фармакотерапії генералізованого тривожного розладу, панічного розладу, обсесивно-компульсивного розладу, соціофобії та змішаного тривожно-депресивного розладу. У випадку тяжкої хронічної тривоги показана довготривала фармакотерапія, наприклад, антидепресантами. СИЗС (селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну) та ІЗСН (інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну: дулоксетин, мілнаципран, венлафаксин) зазвичай є препаратами вибору.

Коментар експерта. Лікарський засіб Мілнаципран станом на 15.02.2019 не зареєстрований в Україні

- Потрібно уникати довготривалого призначення бензодіазепінів.
- У багатьох випадках може виявитись корисною когнітивна психотерапія.

Найбільш поширені тривожні розлади

Панічний розлад

Мета

- Панічний розлад варто запідозрити у пацієнта з надмірною тривогою і депресією.
- Потрібно обирати лікування, що призведе до максимально позитивного результату. Слід пам'ятати, що у таких пацієнтів часто наявні супутні: депресія, ризик самогубства та зловживання алкоголем.

Епідеміологія

- На панічний розлад, за оцінками, страждає 3(-4) % населення.
- Він часто поєднується з агорафобією, тобто страхом публічних місць.
- Панічний розлад вдвічі частіше зустрічається серед жінок, ніж серед чоловіків.
- Зазвичай, атаки вперше з'являються у підлітковому та ранньому дорослому віці, але в деяких випадках вони починаються в дитинстві.
- Близько третини пацієнтів можливо реабілітувати, але рецидиви звичні: 40–50 % пацієнтів будуть мати деякі залишкові симптоми.
- Близько у 20 % розлад стає хронічним.
- Двадцять п'ять відсотків дорослих пацієнтів з панічним розладом страждали на шкільну фобію в дитинстві.

Симптоми

- Рецидивні та непередбачувані атаки тривають чотири місяці або довше.
- Ці напади не обмежуються певною ситуацією або переліком обставин.
- Не можна виявити жодного органічного фактора, що міг би викликати атаки.
- Напад паніки досягає свого піку за 10 хвилин.
- Впродовж однієї атаки мають проявитися не менш ніж чотири з наступних симптомів:
 - відчуття нестачі повітря або задухи;
 - відчуття запаморочення, хиткості або млявості;
 - відчуття миготіння чи прискореного серцебиття;
 - тремтіння або дрижання;
 - потовиділення;
 - нудота або неприємні відчуття в животі;
 - деперсоналізація або дереалізація;
 - парестезії, відчуття оніміння або поколювання;
 - припливи тепла/холоду;
 - біль або дискомфорт у грудях;
 - страх смерті;
 - страх втратити контроль чи збожеволіти.

Диференційний діагноз

- Інші психічні захворювання
 - Фобії, тривога, депресивні розлади
- Серцево-судинні захворювання
 - Анемія, тахіаритмія, стенокардія
- Гормональні причини
 - Гіпертиреоз, гіперглікемія, менопауза
- Причини з боку дихальної системи
 - Астма, гіпервентиляція, емболія легеневої артерії, набряк легень
- Неврологічні захворювання
 - Порушення мозкового кровообігу, епілепсія
- Синдром відміни
 - Алкоголь, кофеїн, амфетамін
- Передозування симпатоміметиків у випадку лікування астми може спровокувати панічну атаку.
 - Феохромцитома: для атак характерні почервоніння, серцебиття та суттєве підвищення артеріального тиску

Дослідження

- Фізикальне обстеження.
- ЕКГ.
- Концентрація ТТГ в плазмі крові.
- Інші дослідження або консультація невролога за потребою
 - Показники крові, глюкоза крові, кальцій плазми крові

Принципи лікування

- Потрібно оцінити ризик самогубства та пам'ятати про нього.
- У багатьох випадках лікування складається з комбінації фармакотерапії та психотерапії.
 - Комбінація антидепресанта з експозиційною терапією є більш ефективною, ніж інші методи короткотривалого лікування

для пацієнтів, у яких панічний розлад пов'язаний з уникненням агорафобії.

- Важливо, щоб лікар забезпечував атмосферу підтримки та заохочення. Потрібно проаналізувати проблему разом із пацієнтом та пояснити нешкідливий характер фізичних симптомів.
- Якщо зловживання алкоголем також є проблемою, потрібно спробувати його вилікувати, наприклад, за допомогою короткого втручання. Алкоголь погіршує симптоми панічного розладу.

Фармакотерапія

- Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС)
 - Препарати вибору; ефективні та безпечні. Відповідь на лікування отримується через 3–6 тижнів.
 - Препаратами першої лінії в цій групі є циталопрам, есциталопрам, пароксетин та сертралін. Також можна використовувати флуоксетин та флувоксамін.
 - Препарати призначаються так само, як і при депресії, але стартова доза має бути вдвічі меншою (напр., циталопрам у дозі 10 мг раз на день), оскільки пацієнти з панічними розладами на початку лікування можуть бути чутливими до можливої активуючої дії.
 - У випадку персистуючого перебігу можна розглянути профілактичне лікування впродовж, наприклад, більше 12 місяців.
- Венлафаксин
 - Початкова доза 37,5 мг
 - Підтримувальна доза 75–225 мг
- Бензодіазепіни
 - Бензодіазепіни (напр., алпразолам, клоназепам) можуть призначатись на короткий термін в особливих ситуаціях, напр., у початковій фазі лікування, але потрібно уникати довготривалого призначення та високих доз бензодіазепінів.
- Тривалість фармакотерапії
 - Терапевтичні дози впродовж 8–12 місяців
 - Рецидивні панічні атаки лікуються так само, як і рецидивна депресія.

Психотерапія

- Короткотривала когнітивна психотерапія, як індивідуальна, так і групова, показала свою ефективність.
- Експозиційна терапія.
- Символдрама (катативно-імагінативна психотерапія).
- Групові обговорення та релаксація.

Соціальні фобії

- Характерною рисою є виражена тривога та пов'язана з нею уникаюча поведінка в соціальних ситуаціях.
- Передбачувана поширеність складає 3–8% загальної популяції.
- Фобія часто пов'язана з:
 - публічним вживанням їжі або напоїв;
 - спілкуванням з представниками влади або незнайомцями;
 - публічними промовами чи виступами;
 - працею під спостереженням;
 - відвідуванням суспільних подій.

Диференційний діагноз

- Панічний розлад
 - Агорафобія
- Тривожний (унікаючий) розлад особистості

Фармакотерапія

- СИЗЗС та венлафаксин є препаратами вибору.
- Також можна застосовувати інгібітори МАО, такі як моклобемід.

Коментар експерта. Лікарський засіб Моклобемід станом на 15.02.2019 в Україні не зареєстрований

- У випадках специфічного ситуативного стресу можна спробувати призначення бета-блокаторів.
- У разі потреби можна використовувати бензодіазепіни для контролю важких симптомів, за умов адекватного моніторингу фармакотерапії.

Психотерапія

- Когнітивна психотерапія

Генералізований тривожний розлад

- Поширеність впродовж життя становить 4–7 %, але лише 20–30 % пацієнтів отримують адекватне лікування.
- Симптоми включають постійну надмірну тривогу, стрес та побоювання через щоденні справи та майбутнє. Тривога важко піддається контролю.
 - У пацієнта часто також присутні внутрішня напруга, безсоння, труднощі концентрації та напруження м'язів.
 - Тривога не обмежується якимись певними обставинами та не є епізодичною.
 - Генералізований тривожний розлад часто спостерігається у поєднанні з іншими психічними захворюваннями.

Диференційний діагноз

- Багато соматичних захворювань можуть нагадувати тривогу та навпаки (напр., анемія, захворювання серця, хронічна тромбоемболія легеневої артерії, астма, гіпертиреоз та інші ендокринні розлади, інфекції тощо).
- Деякі препарати та токсичні сполуки можуть викликати тривогу (симпатоміметики, кофеїн, заборонені наркотич-

ні засоби, симптоми відміни алкоголю та седативних препаратів).

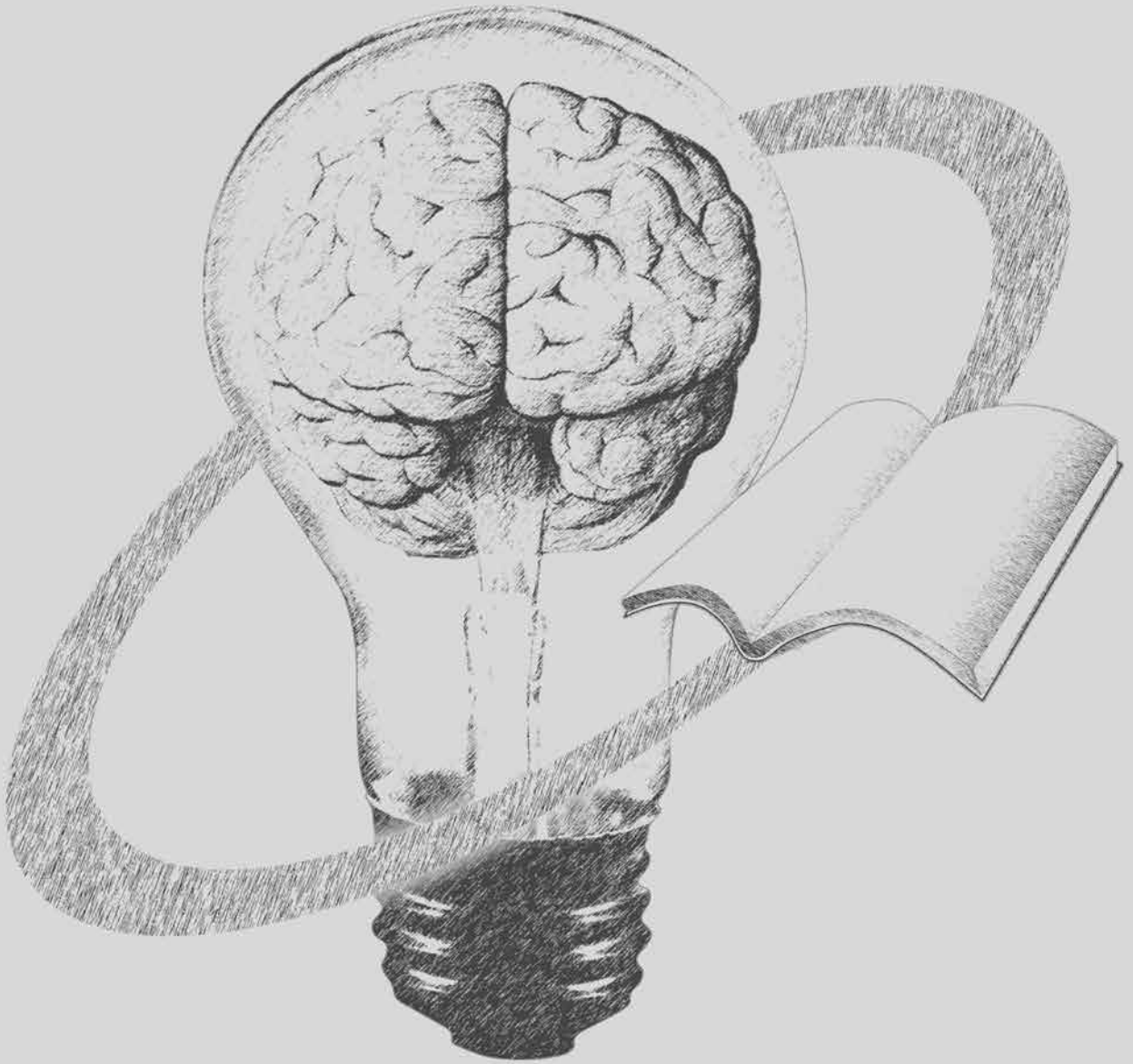
- Інші тривожні розлади та депресія
 - Ці розлади часто виникають одночасно.
 - Потрібно диференціювати звичайне занепокоєння від тривоги, що призводить до порушення працездатності.

Фармакотерапія

- Генералізований тривожний розлад є хронічним станом, що порушує функціональні можливості пацієнта, і фармакотерапія часто є показаною. Потрібно визначити фактори, що лежать в основі (стрес, надмірне споживання лікарських засобів або кави тощо).
 - СИЗЗС та ІЗЗСН (інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну; дулоксетин, мілнаципран, венлафаксин) є препаратами вибору та набагато ефективніші за бензодіазепіни у випадку довготривалого лікування тривоги.
 - Найпоширенішими побічними ефектами бензодіазепінів є седатія, погіршення психомоторних функцій та транзиторні порушення пам'яті.
 - Похідні бензодіазепінів можна призначити після початку прийому антидепресантів, використовуючи найменшу з можливих доз впродовж короткого терміну (4–6 тижнів). Бензодіазепіни потрібно відмінити надзвичайно обережно, щоб знизити частоту можливих побічних ефектів.
 - Бупірон є похідним азапірону. Як і в антидепресантів, його терапевтична дія з'являється через 1–3 тижні після початку лікування. Він показаний при хронічних тривожних станах, коли негайне полегшення симптомів не є необхідністю. Після відміни препарату не спостерігалось синдрому відміни, також не спостерігалось впливу на психомоторну та когнітивну функції.
 - Прегабалін також можна застосовувати у випадку генералізованого тривожного розладу.

Прості фобії (специфічні фобії)

- Найчастіше тригерами є висота, темрява, закриті приміщення, змії та комахи.
- Роль фармакотерапії менш важлива, ніж у випадку лікування інших тривожних розладів.
- Якщо пацієнт мотивований, можна призначити експозиційну терапію.



Лекції, огляди

УДК 616.12-008.318-085

Г. М. СОЛОВ'ЯН, Т. В. МІХАЛЄВА, Л. О. АНДРОСОВА

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

Особливості фармакотерапії серцевих аритмій

Резюме

Огляд присвячений сучасному застосуванню антиаритмічних препаратів (ААП). Розглянуті основні механізми аритмій, аспекти їх виникнення, підтримання й припинення. Узагальнені сучасні дані про механізми виникнення порушень ритму серця – циркуляція збудження (або re-entr) та аномалії генерації збудження у формі тригерної активності. Одним із ключових аспектів нової парадигми антиаритмічної терапії є пошук і дія на «вразливі» параметри аритмій. Наведені відомості про ремоделювання властивостей іонних каналів. Представлені класифікації ААП узагальнюють сучасні погляди на їх електрофізіологічні дії, допускають існування декількох мішеней/дій лікарських засобів, а також побічних, проаритмічних ефектів, що допомагає розумінню та клінічному лікуванню серцевих аритмій.

Ключові слова: аритмія, потенціал дії, іонні канали, препарат, механізм дії, терапія, проаритмія

Упродовж останніх десятиліть здійснюються спроби досягти остаточного лікування серцевих аритмій за допомогою інвазивних процедур. Незважаючи на досягнення в галузі інвазивного лікування шляхом катетерної абляції (КА), залишаються певні труднощі, такі як анатомічні обмеження, процедурні ризики та складні форми аритмій. Антиаритмічні препарати (ААП) продовжують приймати $\approx 50\%$ пацієнтів після початкової абляції, а кожен шостий проходить повторну процедуру, при цьому більшість із них отримують супутню терапію ААП. Ці дані свідчать про те, що у сучасній клінічній практиці контроль ритму здійснюється за комбінованим підходом, що включає як КА, так і ААП [32].

З огляду на всю складність цієї теми, існує потреба у відповідних стратегіях, що висуває ААП як основні засоби ведення аритмій. З метою розв'язання цього питання Європейська асоціація ритму серця (EHRA) [2025] зібрала міжнародну групу експертів для створення практичного компендіуму з використання ААП. Цей практикум аналізує складну сферу ААП, пояснюючи механізми їхньої дії, ефективність і профілі безпеки серед пацієнтів із аритміями [7].

Концепція терапії ААП за схемою ABC. Сучасні показання до призначення ААП можна узагальнити за допомогою аббревіатури ABC: **A** (Appropriate therapy) – належне лікування для пацієнтів, яким ААП є найкращим варіантом. Сюди входить лікування гострих епізодів аритмій, а також терапія пацієнтів, які реагують на фармакологічне лікування та надають йому перевагу перед інвазивними процедурами. **B** (Backup therapy) – резервна терапія. ААП використовуються як доповнення до інвазивних процедур, таких як абляція або кардіоімплантовані електронні пристрої (КІЕП); **C** (Complementary therapy) – додаткова терапія у поєднанні з іншими методами лікування [32].

У компендіумі надається детальна інформація про механізми дії, ефективність, профілі безпеки та взаємодії препара-

тів кожного класу ААП. Документ охоплює практичні аспекти, включаючи початок терапії, стратегії комбінування, спостереження, особливі категорії пацієнтів і передбачення побічних ефектів з акцентом на зниження ризику проаритмії.

Серцевий потенціал дії. У стані спокою клітини провідної системи серця (ПСС) статично поляризовані, тобто вся поверхня клітини має однаковий позитивний, а внутрішньоклітинний простір – однаковий негативний заряд. У підсумку формується різниця вольтажу на клітинній мембрані – трансмембранний потенціал (рис. 1). Здатність клітин серця до збудження визначає послідовність відкриття та закриття каналів у клітинних мембранах, через які іони можуть входити і виходити з клітин. Графічне зображення цих змін у часі, яке, по суті, відображає електричну активність серцевої клітини, називають потенціалом дії (ПД) [1]. Під час фази 0 ПД відбувається швидка зміна внутрішньоклітинного потенціалу. Ця фаза зумовлена швидким потоком іонів натрію всередину клітини. Фаза 1, або швидка реполяризація, зумовлена приєднанням спрямованого всередину клітини потоку іонів хлору. Під час фази 2, або плато, вихідний калієвий потік урівноважується вхідним натрієвим і кальцієвим, що супроводжується зменшенням швидкості зміни ПД. Під час фази 3 припиняється потік позитивних іонів натрію і кальцію з одночасним підсиленням вихідного калієвого потоку, що веде до поступового відновлення ПД. Описані фази становлять електричну систолу, яка передує механічній. Після електричної систоли настає електрична діастола (фаза 4 ПД), під час якої зберігається потенціал спокою, відновлюється вихідна концентрація іонів калію, натрію і кальцію всередині клітини. Таким чином клітина готується до наступного збудження.

Механізми розвитку аритмій включають re-entr, ектопічний автоматизм і тригерну активність. Нижче наводиться класифікація електрофізіологічних механізмів серцевих аритмій та їх коротка характеристика [2].

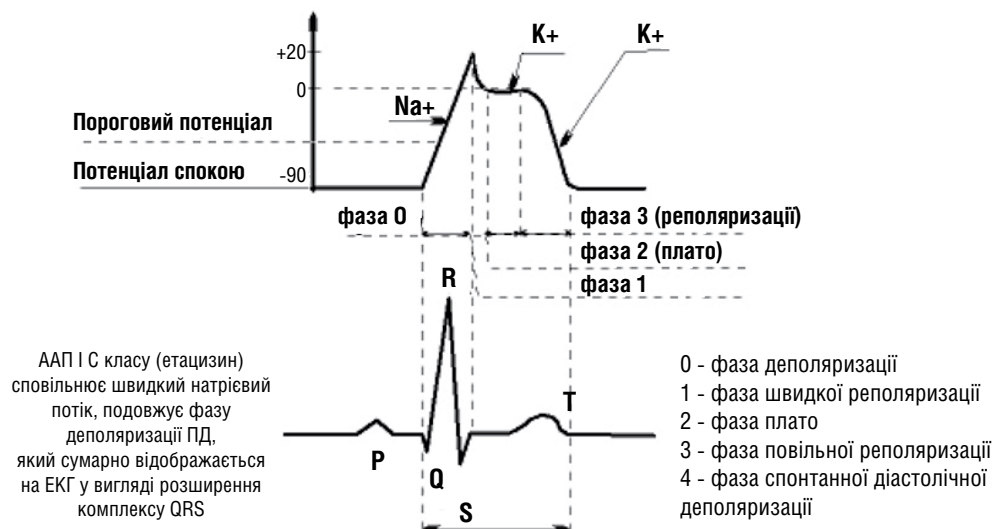


Рис. 1. Трансмембранний потенціал дії

Re-entry. Механізм re-entry (рі-ентрі) зустрічається частіше за інші механізми й означає циркуляцію збудження. Залежно від розмірів контуру циркуляції розрізняють macro-reentry і micro-reentry (рис. 2) [3, 9]. Важливу роль у формуванні циркуляції збудження, крім додаткових шляхів проведення, відіграють подовження функціональна дисоціація атріовентрикулярного (АВ) вузла, яка виступає причиною АВ вузлових тахікардій, відмінності у рефрактерності лівої і правої ніжок пучка Гіса, які призводять до фасцикулярної шлуночкової тахікардії (ШТ). Описаний механізм macro-reentry лежить в основі тріпотіння передсердь (ТП) типу 1.

Автоматизм. Тканини з аномальним автоматизмом, що лежить в основі механізму аритмій, можуть знаходитись у передсердях, АВ-з'єднанні або м'язових муфтах судин. Якщо швидкість формування імпульсу в ектопічному вогнищі є вищою, ніж у синоатріальному (СА) вузлі, то ектопічне вогнище стає домінуючим вогнищем автоматизму.

Тригерна активність. Осциляції мембранного потенціалу (МП) кардіальних клітин, які відбуваються під час або після ПД, позначають як постдеполяризації. Їх класифікують на ранні та пізні постдеполяризації (відповідно, РПД і ППД). РПД можуть виникати під час фази плато (фаза 2) і/або реполяризації (фаза 3) ПД. ППД є осциляції МП, які виникають після реполяризації і під час фази 4 ПД. Тригерна аритмія буде чутлива до бета-адреноблокади, блокади кальцієвих каналів (верапаміл), вагусних проб та аденозину [42].

Класифікація та фармакологічні властивості антиаритмічних засобів. Більшість ААП діють на іонні канали серця, змінюючи структуру каналів. Бажаним ефектом є зміна збудливості, ефективного рефрактерного періоду (ЕРП), провідності або аномального автоматизму.

Зміст цієї концепції узагальнено в класифікації V. Williams (1984) [39]. Vaughan Williams (VW) класифікував ААП на чотири класи: блокатори Na^+ каналів (клас I), антагоністи бета-адренорецепторів (клас II), препарати, які переважно блокують K^+ канали та подовжують тривалість ПД без впливу на внутрішньо-

серцеву провідність (клас III) та недигідропіридинові Ca^{2+} канали L-типу (клас IV) [15]. Згодом ААП класу I були поділені на препарати з проміжною (Ia), швидкою (Ib) і повільною (Ic) кінетикою зсуву і спорідненості до відкритого або інактивованого стану Na^+ каналів. Подальші дослідження показали, що ААП впливають на декілька мішеней у кардіоміоциті (КМ), що призводить до складних електрофізіологічних (ЕФІ) ефектів, які не можна охопити класифікацією VW [22]. Окрім того, були ідентифіковані інші сполуки з антиаритмічним ефектом, які не вписуються в VW-класифікацію, зокрема: сульфат магнію для лікування ШТ (TdP)

[36], івабрадин – блокатор каналів HCN, розроблений для зниження ЧСС при ішемічній хворобі серця (ІХС). Обмеження традиційної класифікації VW сприяли створенню альтернатив, зокрема «Сицилійського гамбіту», який намагався інтегрувати механізми дії препаратів з їх клінічним ефектом. Хоча ця схема відображала складність дії ААП, вона не змогла замінити класифікацію VW у клінічній практиці [29].

У подальшому було запропоновано розширення класифікації VW, зокрема **Оксфордську класифікацію ААП 2018 року** [19], яка зберігає чотири основні класи VW; додає підклас Ia до класу I (блокатори пізнього натрієвого струму INa_L), розширює класи II та III, доповнює клас IV іншими регуляторами внутрішньоклітинного обміну кальцію (наприклад, інгібітори RyR2 , інгібітори обміну $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$). Додаються нові класи: клас 0 – блокатори HCN-каналів; клас V – блокатори механочувливих каналів; клас VI – блокатори міжклітинних з'єднань; клас

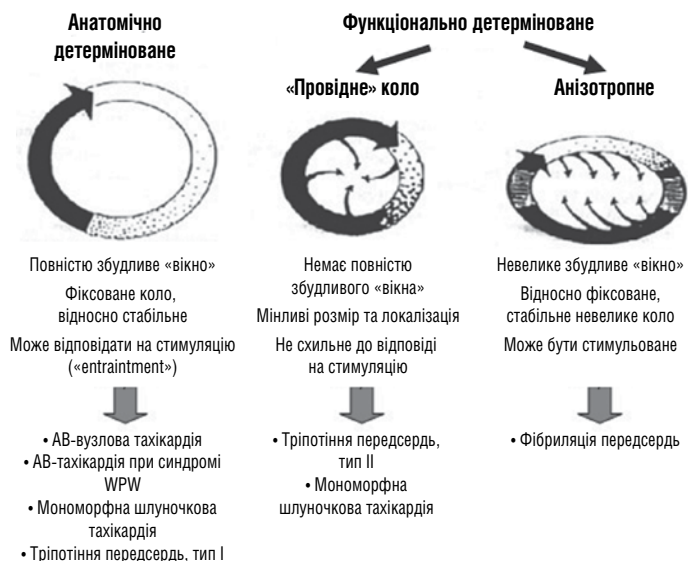


Рис. 2. Механізм повторного входу («re-entry»)

VII – терапія, що впливає на «вищі рівні» патогенезу захворювання (upstream therapy) [30, 31].

Варто зазначити, що у практиці препарати описуються за **логікою переважного впливу**: спочатку клас I, потім клас III, а потім – класи II та IV, оскільки класи I та III переважно впливають на передсердя і шлуночки, а класи II та IV – на синусовий і АВ вузли.

Оновлена схема на основі підходу класифікації V. Williams.

Спочатку визначаємо основні фармакологічні мішені – специфічні мембранні іонні канали, транспортери, цитозольні біомолекули або регулятори, що мають значення для ЕФІ активності серця. Більшість засобів або блокують, або відкривають певні іонні канали. Далі підсумовуємо ефекти модифікації мішені, включаючи дії, які досліджуються на рівні певних ділянок серця. Підхід зберігає, але модифікує **клас I**, додаючи ідентифікатор класу, щоб включити дії на нещодавно виявлені пізні компоненти Na^+ струму (I_{NaL} , визначаючи їх важливість при синдромі подовженого інтервалу QT. **Клас II** зберігає бета-адренергічні інгібітори, але охоплює сучасні досягнення в розумінні вегетативної, часто опосередкованої G-протеїном, сигналізації. **Клас III** розширено, щоб врахувати кількість згодом відкритих K^+ каналів, що визначають тривалість ПД і подальшу рефрактерність. **Клас IV** охоплює молекулярні мішені, пов'язані з гомеостазом Ca^{2+} . Подальші нові класи відображають **додаткові мішені**. Вони включають серцевий автоматизм (**клас 0**) і препарати, що діють на механочутливі канали (**клас V**) або опосередковують електротонічний зв'язок між клітинами (**клас VI**). Низка сигнальних процесів чинить довгостроковий вплив на схильність до аритмії через модифікацію структурно-ремоделювання (**клас VII**).

Включення розширеного спектра мішеней та їх фармакологічних наслідків створює основу для оновленої класифікації ААП. Переглянута класифікація допускає існування декількох мішеней/дій лікарських засобів, а також побічних ефектів.

Нові мішені для ААП при фібриляції передсердь (ФП).

Наріжний камінь нової парадигми полягає в пошуках та націленні на «вразливий» електрофізіологічний параметр аритмії (табл. 1).

Таблиця 1. Нові мішені для антиаритмічних препаратів при фібриляції передсердь

Механізм	Вразливий параметр / ціль препарату
Збудливість і ефективний рефрактерний період	Щільні з'єднання; передсердно-специфічна модуляція іонних каналів (канали IK_{ur} , IK , I_{KACH} , SK канали, K2P/TASK канали)
Збудливість і ектопічна активність	Передсердно-селективне інгібування I_{Na} ; I_{NaL} , аномальне інгібування Ca^{2+} (CaMKII , RyR2); NCX
Ремоделювання	Передача сигналів Ca^{2+} (кальпаїни, кальциневрин); TRP канали; мікроRNAs

Примітка. CaMKII, Ca²⁺/кальмодулінзалежна протеїнкіназа II; мікроRNAs, мікрорибонуклеїнова кислота; NCX, натрій-кальцієвий обмінник; RyR, ріанодиновий рецептор; SK, низька провідність; Ca²⁺-залежний K⁺ канал; TRP, перехідний рецепторний потенційний канал.

Одним із підходів є визначення «передсердно-специфічних» препаратів для контролю ритму при ФП, щоб підвищити ефективність і знизити ризик шлуночкової проаритмії. **Вернакалант**

має такі властивості [6], оскільки блокада I_{Na} зростає швидше при більш позитивному МП. Швидка кінетика зсуву цього препарату передбачає менший ризик порушень провідності або проаритмії після уповільнення ЧСС. Іншою мішенню є надшвидка складова калієвого струму (IK_{ur}), що відповідає за скорочення тривалості ПД під час ФП і збереження аритмії. Канал TASK-1 , член сімейства калієвих каналів (K2P), специфічно експресується в передсердях. Цей канал сприяє створенню фонового струму калію, і інгібування цього каналу матиме ефект III класу, подовжуючи ПД і дестабілізуючи повторну аритмію [12]. Передсердно-селективні ААП, що діють на IK_{ur} , також мають спорідненість до TASK-1 , що пояснює антиаритмічний ефект [16].

Пізній компонент натрієвого струму (I_{NaL}) збільшується, коли нормальний Na^+ струм інактивується внаслідок набутих ситуацій (наприклад, ішемії). Він подовжує тривалість ПД, сприяючи тригерній активності типу РПД, і змінює натрій-кальцієвий внутрішньоклітинний гомеостаз, викликаючи проаритмічні ефекти. Блокатори I_{NaL} мають антиаритмічні властивості, а ранолазин, препарат з антиангінальними властивостями, має високу спорідненість до I_{NaL} , також блокуючи IK_{ur} [41]. Комбінація ранолазину та дронедаарону (який має профіль, подібний аміодарону) посилює частотно-залежну блокаду I_{NaL} та IKs з мінімізованою дією на I_{CaL} , зменшуючи негативний вплив дронедаарону на серцеву скоротливість [27].

Порушений обмін кальцію має важливий внесок у аритмогенез. Тригерна активність типу ППД є результатом спонтанного вивільнення кальцію саркоплазматичним ретикуломом (SR) і бере участь у розвитку ФП і шлуночкових аритміях (ША). Отже, ріанодиновий рецептор (RyR) стає важливою мішенню для ААП. Такі препарати, як дантролен та інші нові молекули, мають прямі властивості стабілізації RyR , а молекули івабрадину підсилюють експресію FKBP12.6 (фермент, який регулює функцію RyR) [8]. Препарати, такі як флекаїнід, пропафенон, тетракаїн і аналоги карведилолу, є прямими блокаторами RyR . Інші потенційні ААП будуть націлені на механізм рі-ентрі та рефрактерність через низьку провідність Ca^{2+} -активованого K^+ -струму (I_{sk}) та ремоделювання передсердь через сигнальні молекули Ca^{2+} (кальпаїни, кальциневрин) і канали транзитного рецепторного потенціалу (TRP) [13].

Короткий опис рекомендацій. Ключові рекомендації включають:

1. Початок застосування ААП. Перевагу надають стаціонарному початку лікування ААП класу Ia та класу III. Амбулаторний початок у пацієнтів без структурних захворювань серця (СЗС) підходить для препаратів класу Ic, аміодарону, дронедаарону та ранолазину.

2. Моніторинг та подальше спостереження. Рекомендується моніторинг ЕКГ для виявлення порушень ритму при застосуванні препаратів класів Ia та III. Для аміодарону необхідні базові оцінки – функціональні проби щитоподібної залози (ЩЗ), печінки та легень.

3. Управління ризиком проаритмії. Зростає ускладнення проаритмічних ризиків, особливо при застосуванні препаратів

класів Ia та III. Моніторинг подовження інтервалу QT є надзвичайно важливим.

4. Особливі групи пацієнтів. Надаються рекомендації щодо застосування ААП у пацієнтів зі СЗС, вагітних жінок та дітей. β -адреноблокатори є кращими під час вагітності, тоді таких як аміодарон та дронедазон радять уникати через потенційну шкоду для плода.

5. Комбінована терапія. Специфічні комбінації, такі як соталол з флекаїнідом або аміодарон з β -адреноблокаторами, можуть бути доцільними у складних випадках при ретельному моніторингу ефектів препаратів.

6. Залучення до навчання пацієнтів. Залучення пацієнтів до плану лікування шляхом інформування їх про потенційні побічні ефекти та важливість дотримання терапії [32].

Механізм дії ААП. ААП – це фармакологічні засоби, призначені для запобігання або корекції серцевих аритмій шляхом модуляції електричної активності серця. Аритмії переважно проявляються через три ключові механізми: автоматизм, тригерна фокусна активність, спричинена ранніми (EADs) або пізніми (DADs) постдеполяризаціями, та повторний вхід (рі-ентрі). Рі-ентрі є найпоширенішим механізмом, що залежить від трьох основних детермінант, критично важливих для його прояву:

1. Наявність тригера, щоб ініціювати повторну електричну активність. Цим тригером може бути ектопічне скорочення, що походить з певної ділянки серця. **2.** Необхідний рі-ентрі-ланцюг, що представляє собою шлях, який дозволяє імпульсу циркулювати в серцевій тканині, підтримуючи аномальний ритм. **3.** Загальний автономний статус відіграє значну роль у модуляції схильності до механізмів рі-ентрі. Взаємодія симпатичних і парасимпатичних впливів на електричні властивості серця може посилювати або зменшувати ймовірність аритмічних подій [12, 17, 24].

Вплив ААП на електрофізіологічні процеси. ААП чинять свою антиаритмічну дію шляхом модуляції ЕФІ детермінант автоматизму, тригерної активності та рі-ентрі. **ААП класу I** блокують Na^+ канали (Nav), зменшуючи збудливість міокарда та знижуючи ймовірність ектопічної (тригерної) активності. Подовжують ЕРП, затримуючи відновлення КМ після реполяризації, що відоме як постреполяризаційна рефрактерність.

Додатково подовжують ЕРП через інгібування швидкого калієвого струму (I_{Kr}). Інгібування I_{Kr} , що призводить до подовження тривалості ПД, є первинним механізмом дії ААП класу III [13]. Подовжений ЕРП зменшує вразливий субстрат та ймовірність тригерних подій, що пояснює роль цих ААП у вторинній профілактиці як передсердних, так і ША. **ААП класу III** діють переважно шляхом інгібування I_{Kr} , що подовжує тривалість ПД. Це подовжує ЕРП та зменшує ймовірність стійких аритмій, що обґрунтовує використання ААП препаратів класів I та III для кардіоверсії (КВ) [10]. **ААП класу II** мають численні опосередковані ЕФІ ефекти, знижуючи β -адренорецептор-залежне фосфорилування іонних каналів, білків, що відповідають за обробку Ca^{2+} , та міофіламентних білків.

Зниження активності рецептора ріанодину 2 (RyR2) разом з підвищенням кальцієвим струмом L-типу (I_{CaL}) зменшує ймовірність DADs та EADs, а отже ймовірність тригерної активності [11]. Інгібування β -адренорецептор-опосередкованої регуляції гіперполяризаційних та циклічних нуклеотид-керованих (HCN) каналів та Ca^{2+} каналів L-типу зменшує автоматизм у СА клітинах, обґрунтовуючи використання ААП класу II для синусової тахікардії (СТ). **Інгібування Ca^{2+} каналів L-типу**, або опосередковано ААП класу II, або безпосередньо ААП класу IV, зменшує швидкість АВ провідності, забезпечуючи контроль шлуночків при передсердних аритміях. Зменшення внутрішньоклітинного кровообігу Ca^{2+} через інгібування I_{CaL} , що лежить в основі негативних інотропних ефектів ААП класу II та класу IV, також зменшить ймовірність DADs. Основними механізмами дії ААП є інгібування ектопічної (тригерної) активності (переважно ААП класу I та II), зменшення ймовірності рі-ентрі (переважно ААП класів I та III) або модуляція регуляції генерації імпульсів та провідності СА та АВ вузлами (переважно ААП класу II та IV).

Кінетика іонних каналів у мембранах КМ: фундаментальні стани. Іонні канали в КМ зазвичай існують у трьох станах: спокою (закритий), активний (відкритий) та інактивований (закритий) [23].

Фундаментальні стани іонних каналів. Іонні канали в КМ зазвичай існують у трьох станах: спокою (закритий), активний (відкритий) та інактивований (закритий) (рис. 3).

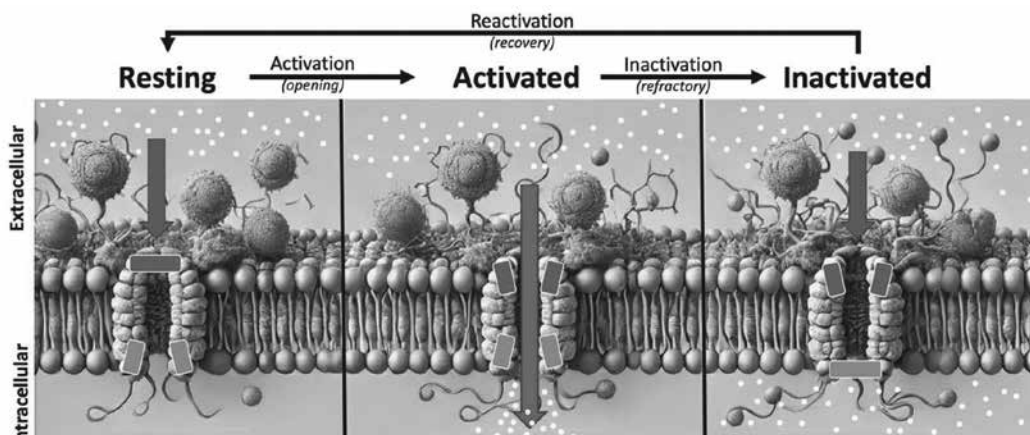


Рис. 3. Схематичне представлення трьох основних станів (спокою, активованого та інактивованого) іонного каналу в клітинній поверхневій мембрані КМ

Під час **фази спокою** надходження іонів у клітину неможливе, оскільки канал залишається закритим. Після **активації каналу** іони можуть надходити в клітину. Після активації канал переходить в **інактивований стан**, запобігаючи подальшому надходженню іонів. Різні ААП виявляють специфічну спорідненість і переважно зв'язуються з певними станами каналу.

Кінетика іонних каналів у мембранах КМ. Кінетика іонних

каналів – це швидкість, з якою іонні канали переходять між своїми кінетичними станами.

1. Швидка кінетика. Натрієві канали. Потенціалозалежні Na^+ канали демонструють швидку кінетику зі швидкими переходами між станами. При деполяризації ці канали швидко переходять зі стану спокою в активований стан, дозволяючи приплив іонів Na^+ , що є вирішальним для початкового підйому серцевого ПД. Інактивація Na^+ каналів також відбувається швидко. Препарати з повільною кінетикою зв'язування (засоби класу Ic) накопичуються в каналі під час тахікардії, подовжуючи тривалість комплексу QRS через їх постійну блокаду Na^+ , тоді як препарати зі швидкою кінетикою зв'язування (засоби класу Ib) дисоціюють, обмежуючи їхній вплив при нормальній ЧСС.

2. Повільна кінетика. Кальцієві канали (Ca_v). Потенціалозалежні Ca^{2+} канали, зокрема Ca^{2+} канали L-типу, демонструють повільну кінетику. Ці канали відкриваються поступово у відповідь на деполяризацію, дозволяючи приплив іонів Ca^{2+} . Це тривале надходження Ca^{2+} є життєво важливим для фази плато серцевого ПД та відіграє важливу роль у запуску Ca^{2+} -індукованого вивільнення кальцію з SR, що призводить до скорочення м'язів. Калієві канали (K_v). Деякі K^+ канали, як-от калієві канали відстроченого випрямлення, також демонструють повільну кінетику. Вони поступово активуються та сприяють фазі реполяризації ПД, відновлюючи потенціал спокою мембрани.

Початок застосування ААП. Початок застосування ААП вимагає комплексного та орієнтованого на безпеку підходу оптимізації результатів при мінімізації ризиків. Основні умови, які слід врахувати:

1. Ішемічна хвороба серця (ІХС). Рекомендується проводити ревазуляризацію та статинотерапію, адекватну β -адреноблокаду та усунення тригерів, таких як електролітний дисбаланс.

2. Серцева недостатність (СН). Терапію рекомендується підбирати залежно від підтипу: при СН зі зниженою фракцією викиду (HFrEF) оптимізація включає β -адреноблокатори, антагоністи альдостерону (спіронолактон або еплеренон), інгібітори АПФ, сакубітрин/валсартан та інгібітори натрій-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2i); при СН зі збереженою фракцією викиду (HFpEF) останній (SGLT2i) відіграє центральну роль.

3. Базові обстеження: ЕКГ, ехокардіографія, функція нирок та печінки, загальний аналіз крові, біохімічний профіль, включаючи ліпіди, глюкозу електроліти.

4. Додаткові обстеження для аміодарону: тести функції ЩЗ, рентген грудної клітки, функціональні проби легень, включаючи дифузійну здатність, візуальне обстеження рогівки за допомогою щільної лампи та офтальмоскопічне обстеження.

Ефекти ААП на ЕКГ. Початок прийому ААП може спричинити зміни на ЕКГ, що включають уповільнення СР, СА блокаду, подовження АВ провідності, комплексу QRS та інтервалу QT. Електрофізіологічні ефекти ААП різняться, тому їх вплив на ЕКГ може відрізнитися для ААП класів I та III. Поява передчасних шлуночкових скорочень (ПШС) та нестійкої ШТ може бути першими ознаками виникнення проаритмічних фатальних подій,

спричинених ШТ або фібриляцією шлуночків (ФШ). Виникнення симптоматичних ЕФІ змін (брадикардія, зупинка СВ, АВ блокада або повторні ПШС) має призвести до зниження дози ААП або навіть припинення терапії. Подовження QRS більше ніж на 25 % або подовження QTc більше 125 % від базового рівня (або тривалість QTc більше 500 мс) повинно викликати припинення терапії ААП.

Після початку прийому флекаїніду збільшення тривалості QRS від базового рівня до 25 % (через 5 періодів напіввиведення препарату) є ознакою дії препарату. Подовження QRS на >25–50 % порівняно з базовим рівнем є потенційним ризиком проаритмії або індукції СН. Фізичне навантаження (ФН) посилює ефекти, залежні від використання. Тому тестування з ФН використовують для виключення надмірного розширення QRS та виявлення потенціалу виникнення ША [26]. Було запропоновано пробну дозу 250 мг швидкодіючого перорального флекаїніду для визначення початкової дози та уникнення лікування у високоризикових пацієнтів [18]. Схема включає перевірку артеріального тиску та зміни тривалості QRS при піковій концентрації препарату в плазмі через 2 години. Після прийому соталолу та аміодарону збільшення QT понад 60 мс може бути пов'язане з проаритмією типу TdP, і в цьому випадку виправдане припинення прийому або зменшення дози препарату.

ААП – тести для електрофізіологічної оцінки. ААП є важливими інструментами у фармакологічній оцінці ЕФІ властивостей пацієнтів, дозволяючи виявляти та оцінювати різні аномалії серцевої провідності.

ААП класу I. Препарати класу I використовуються для оцінки провідності системи Гіса – Пуркінє. Шляхом інгібування Na^+ каналів ці засоби виявляють латентні дефекти провідності в мережі Гіса – Пуркінє, сприяючи діагностиці блокади ніжок пучка Гіса. Аймалін або флекаїнід застосовуються для виявлення таких станів, як синдром Бругада, шляхом виявлення характерних ЕКГ-патернів. **Аденозин.** Аденозин може бути використаний для оцінки провідності АВ вузла. **Адреналін.** Інфузія адреналіну використовується для оцінки вродженого синдрому подовженого інтервалу QT. Він також застосовується у діагностиці катехоламінергічної поліморфної ШТ.

Ізопреналін, атропін та автономна блокада. Ізопреналін збільшує ЧСС та посилює провідність через АВ вузол та систему Гіса – Пуркінє, що робить його корисним для виявлення латентних аномалій провідності та оцінки схильності до тахіаритмії під час симпатичної стимуляції. **Атропін,** інгібуючи парасимпатичні впливи, прискорює активність СВ та покращує АВ провідність, допомагаючи диференціювати між захворюванням провідної системи та вагомедіаторними затримками провідності в АВ вузлі та функції СВ. **Комбіноване введення β -адреноблокатора та атропіну** забезпечує автономну блокаду, мінімізуючи її впливи на серце. Підхід дозволяє оцінити функцію СВ та властивості АВ провідності без автономного втручання.

Проаритмія. Проаритмією називають парадоксальне погіршення або новий розвиток аритмії, спричинених ААП або іншими препаратами, що впливають на електрофізіологію серця. Два знакові дослідження ААП – CAST та SWORD – продемонстрували підвищену смертність у пацієнтів після ІМ,

ймовірно, через проаритмічні ефекти досліджуваних ААП [28, 33]. Потенціал проаритмічних ефектів притаманний усім ААП [37] і може проявлятися як патологічна брадиаритмія (синусова брадикардія, порушення АВ провідності) або як тахіаритмії (поліморфна ШТ типу ТdP, або безперервна мономорфна ШТ). Дослідження виявили чіткі фактори ризику (ФР) виникнення проаритмії: жіноча стать, вік, наявність СЗС, знижена функція нирок (у випадку соталолу), супутня поліпрагмазія [34]. Генетичні фактори можуть впливати на метаболізм ААП, що важливо для препаратів, які виводяться одним шляхом. Це стосується дигоксину, пропafenону, соталолу та дофетиліду. Комбінація ААП може суттєво посилити проаритмічні ефекти, хоча ранолозіа зменшує проаритмічні ризики ААП класу III, блокуючи ранні EADs та TdP через інгібування струму INa_v , що робить його безпечнішим доповненням у комбінованій терапії ААП. Він також є помірним інгібітором P-gp, що може погіршити виведення прямих оральних антикоагулянтів (ПОАК).

Ризик та типові форми проаритмії для різних ААП. Синусова брадикардія та зупинка СВ. ААП можуть чинити прямий вплив, пригнічуючи струми пейсмейкера або порушуючи СА провідність, що призводить до брадикардії або зупинки СВ.

Атріовентрикулярна блокада високого ступеня є рідкісним проаритмічним ефектом ААП класів Ic та Ia, і може спостерігатися під час лікування β-блокаторами, верапамілом, дилтіаземом, дигоксином і навіть аміодароном та дронедазоном. Традиційний погляд на те, що ААП є єдиною причиною АВ блокади – і що імплантація КС є непотрібною після прийому препарату – нещодавно був оскаржений. Нові дані показують, що у цих пацієнтів часто не спостерігається доброякісного перебігу після припинення прийому проаритмічного препарату [7].

Тріпотіння передсердь з АВ провідністю 1:1 може виникати через поєднання уповільнених передсердних ритмів та посиленої АВ вузлової провідності. Через швидкі ритми та широку морфологію QRS ці тахікардії можуть бути неправильно класифіковані як шлуночкові за походженням. **Рі-ентрі – аритмії.** Класичним прикладом цього є блокатори Na^+ каналів, що використовуються для лікування пацієнтів з суправентрикулярною тахікардією (СВТ) при синдромі WPW. Виникнення СВТ може спостерігатися при застосуванні таких препаратів, як дигіталіс, верапаміл або β-блокаторів, які уповільнюють провідність в АВ вузлі [25].

Безперервна ШТ [21]. Препарати класу Ic пов'язані з найвищою частотою виникнення цієї проаритмії [14]. Препарати уповільнюють провідність і порушують баланс між рефрактерністю та провідністю в аритмогенній зоні. Виникнення ШТ спостерігається у пацієнтів з дисфункцією ЛШ і характеризується ширококомплексною, «синусоїдною» тахікардією. Безперервна ШТ не може бути припинена стимуляцією або навіть KB.

Піруетна тахікардія (TdP). Torsades de pointes класично описується як паузозалежна, поліморфна ШТ, асоційована з подовженням інтервалу QT та U-хвилями. Механізм цієї аритмії вторинний до подовження реполяризації, що призводить до

активації ранніх постдеполяризацій (EADs), які можуть сприяти тригерній активності. Рі-ентрі, через дисперсію RP шлуночка, є ще одним механізмом TdP. Подовження QT відбувається через блокаду одного з K^+ каналів, що призводить до інгібування основного калієвого струму реполяризації (I_{Kr}) [4].

Препарати, що викликають TdP – ААП класу Ia (хінідин, прокаїнамід та дизопірамід) та ААП класу III (соталол, дофетилід, ібутилід). Ефект соталолу, що уповільнює ЧСС, може посилювати його проаритмічний ефект через зворотну залежність від використання з подовженням ПД під час брадикардії або після пауз. Амідарон та дронедазон рідко асоціюються з цією формою проаритмії. Більшість епізодів TdP, індукованих амідароном, виникають, коли препарат поєднується з ААП типу Ia [20].

Лікування та ФР піруетної тахікардії. ААП класу Ib та β-блокатори, які скорочують QT, є корисними засобами лікування цього синдрому. Препарати класу Ic мало впливають на реполяризацію і рідко асоціюються з цією формою проаритмії. При застосуванні d,l-соталолу та дофетиліду, подовження QT та вищі дози збільшують ризик TdP. Для d,l-соталолу, уникнення QTc понад 525 мс та доз понад 320 мг зменшить частоту TdP з 5 % до 2 %. Пацієнти з подовженим QT на вихідному рівні повинні уникати ААП, що подовжують тривалість ПД [35]. **Ознаки на ЕКГ, що вказують на ризик TdP:** брадикардія (<60 уд./хв), включаючи нещодавнє відновлення СР після ФП, QTc >500 мс, збільшення QT >60 мс від базового рівня, альтернація зубця T, шлуночкова ектопія та нестійка ШТ, що виникають після паузи.

Синдром Бругада. ААП класу Ic широко використовуються для лікування ФП та інших суправентрикулярних ТА [7, 38]. У клінічній практиці необрані пацієнти, які лікуються пропafenоном або флекаїнідом, можуть демонструвати типовий патерн Бругада типу I з блокадою правої ніжки пучка Гіса (БПНПГ) та елевацією сегмента ST у правих прекардіальних відведеннях за відсутності симптомів, зумовлених синкопе, або сімейного анамнезу раптової серцевої смерті (РСС) чи зупинки серця. У 176 пацієнтів проводились послідовні ЕКГ до та після досягнення концентрацій пропafenону та флекаїніду (>5 періодів напіввиведення), і патерн ЕКГ Бругада був виявлений лише у 2,3 % пацієнтів [5]. Терапія продовжувалася незалежно від впливу препарату на сегмент ST або розвитку БНПГ, і під час подальшого спостереження у жодного пацієнта не виникло ША.

Ці дані свідчать про можливість перегляду специфічності патерну Бругада, індукованого препаратами класу Ic у безсимптомних пацієнтів. Рекомендації ESC щодо ША та РСС [38] чітко зазначають, що синдром Бругада діагностується у пацієнтів без інших захворювань серця та спонтанним патерном I, індукований препаратом, слід вважати менш специфічним, оскільки його можна спостерігати у 2–4 % здорових осіб без спонтанного патерну типу I. На думку експертної групи Рекомендацій ESC, індукований патерн Бругада типу I вимагає інших клінічних ознак, таких як шлуночкові ТА, аритмічне синкопе або відповідний сімейний анамнез для встановлення діагнозу синдрому Бругада [42]. Незважаючи на сприятливий

прогноз у цих випадках, рекомендується припинити прийом препарату, і тому важливо планувати контроль ЕКГ після початку прийому пропafenону або флекаїніду, як це вказано у рекомендаціях [40, 38].

Висновки. Зниження уваги до ААП через появу альтернативних методів лікування не применшує їхнього значення. Висока поширеність серцевих аритмій, спільна користь ААП у поєднанні з іншими методами лікування та їхня незамінність у терапії гострих епізодів підкреслюють важливість цих препаратів. У цьому контексті ААП все ще відповідають підходу **ABC**, виконуючи роль належної допоміжної та додаткової терапії в лікуванні серцевих аритмій.

Розуміння механізмів дії ААП є критично важливим для правильного вибору з необхідністю враховувати потенційно небезпечні взаємодії з іншими ліками або станами пацієнта. Цей практичний пропонує огляд знань, необхідних для призначення антиаритмічних засобів – інструментів, які є не тільки корисними, але й несуть потенціал тяжких побічних ефектів. Збереження цього балансу є надзвичайно важливим для оптимізації лікування серцевих аритмій.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Жарінов О. Електрокардіографія для сімейного лікаря. / О. Жарінов, В. Куць. – К., 2019. – С. 50–51.
2. Основы кардиологии: Принципы и практика (2-е издание) / под ред. проф. Клива Розендорффа. – Львів : Медицина світу, 2007. – 1064 с.
3. Allesie M. A. Atrial re-entry / Allesie M. A., Bonke F. I., Kirhhof C. J. Cardiac Electrophysiology, Nextbook / M. Rosen, M. Janse, AL Wit [eds.]. Mount Kisco. – NY: Futura Publishing Company INC, 1990. – P. 555–571.
4. Antzelevitch C. Cellular mechanisms underlying the long QT syndrome / C. Antzelevitch, W. Shimizu // Curr Opin Cardiol. – 2002. – No. 17. – P. 43–51. DOI: 10.1097/00001573-200201000-00007.
5. Beldner S. Flecainide and propafenone induced ST-segment elevation in patients with atrial fibrillation: clue to specificity of Brugada-type electrocardiographic changes / S. Beldner, D. Lin, F. E. Marchlinski // Am J Cardiol. – 2004. – No. 94. – P. 1184–1185. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.06.070.
6. Burashnikov A. Novel pharmacological targets for the rhythm control management of atrial fibrillation / A. Burashnikov, C. Antzelevitch // Pharmacol Ther. – 2011. – No. 132. – P. 300–313. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.08.002.
7. Antiarrhythmic drugs – clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP) / G. A. Dan, A. Martinez-Rubio, S. Agewall [et al.] // Europace. – 2018. – No. 20. – P. 731–732. DOI: 10.1093/EUROPACE/EUX373.
8. Indik J. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of antiarrhythmic drugs / J. Indik, R. Woosley // Card Electrophysiol Clin. – 2010. – No. 2. – P. 341–358. DOI: 10.1016/j.ccep.2010.06.001.
9. Issa Z. Clinical Arrhythmology and Electrophysiology: A comparison to Brounwald's Heart Disease / Z. Issa, J. Miller, D. Zipes, Saunders, 2012. – 744 p.
10. Frommeyer G. Drug-induced proarrhythmia: risk factors and electrophysiological mechanisms / G. Frommeyer, L. Eckardt // Nat Rev Cardiol. – 2015. – No. 13. – P. 1–12. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.110.
11. Grandi E. Antiarrhythmic mechanisms of beta blocker therapy / E. Grandi, C. M. Ripplinger // Pharmacol Res. – 2019. – No. 146. – P. 104274. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104274.
12. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression / J. Heijman, N. Voigt, S. Nattel, D. Dobrev // Circ Res. – 2014. – No. 114. – P. 1483–1499. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302226.
13. Heijman J. Investigational antiarrhythmic agents: promising drugs in early clinical development / J. Heijman, S. Ghezelbash, D. Dobrev // Expert Opin Investig Drugs. – 2017. – No. 26. – P. 897–907. DOI: 10.1080/13543784.2017.1353601.
14. Inefficacy and proarrhythmic effects of flecainide and encainide for sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation / J. M. Herre, C. Titus, M. Oeff [et al.] // Ann Intern Med. – 1990. – No. 113. – P. 671–676. DOI: 10.7326/0003-4819-113-9-671.
15. Enhanced Late Na and Ca Currents as Effective Antiarrhythmic Drug Targets / H. S. Karagueuzian, A. Pezhouman, M. Angelini, R. Olcese // Front Pharmacol. – 2017. – No. 8. – P. 36. DOI: 10.3389/fphar.2017.00036.
16. Kv1.5 blockers preferentially inhibit TASK-1 channels: TASK-1 as a target against atrial fibrillation and obstructive sleep apnea? / A. K. Kipper, S. Rinne, C. Rolfes [et al.] // Pflugers Arch. – Eur J Physiol. – 2015. – No. 467. – P. 1081–1090. DOI: 10.1007/s00424-014-1665-1.
17. Landstrom A. P. Calcium Signaling and Cardiac Arrhythmias / A. P. Landstrom, D. Dobrev, X. H. T. Wehrens // Circ Res. – 2017. – No. 120. – P. 1969–1993. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310083.
18. Flecainide How and When: A Practical Guide in Supraventricular Arrhythmias / C. Lavalle, M. Magnocavallo, M. Straito [et al.] // J Clin Med. – 2021. – No. 10. – P. 1456. DOI: 10.3390/jcm10071456.
19. Modernized Classification of Cardiac Antiarrhythmic Drugs / M. Lei, L. Wu, D. A. Terrar, CL-H. Huang // Circulation. – 2018. – No. 138. – P. 1879–1896. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033155.
20. Li M. Drug-Induced QT Prolongation And Torsades de Pointes / M. Li, L. G. Ramos // P T. – 2017. – No. 42. – P. 179–180.
21. Naccarelli G. V. Proarrhythmia / G. V. Naccarelli, D. L. Wolbrette, J. S. Luck // Med Clin North Am. – 2001. – 85. – P. 503–526, xii. DOI: 10.1016/s0025-7125(05)70324-2.
22. Nattel S. Antiarrhythmic drug classifications. A critical appraisal of their history, present status, and clinical relevance / S. Nattel // Drugs. – 1991. – No. 41. – P. 672–701. DOI: 10.2165/00003495-199141050-00002.
23. Nattel S. The molecular and ionic specificity of antiarrhythmic drug actions / S. Nattel // J Cardiovasc Electrophysiol. – 1999. – No. 10. – P. 272–282. DOI: 10.1111/j.1540-8167.1999.tb00673.x.
24. Molecular Basis of Atrial Fibrillation Pathophysiology and Therapy: A Translational Perspective / S. Nattel, J. Heijman, L. Zhou., D. Dobrev // Circ Res. – 2020. – No. 127. – P. 51–72. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316363.
25. Management of patients with drug-induced atrioventricular block / D. Osmonov, I. Erdinler, K. S. Ozcan [et al.] // Pacivg Clin Electrophysiol. – 2012. – No. 35. – P. 804–810. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2012.03410.x.
26. Amplification of flecainide-induced ventricular conduction slowing by exercise. A potentially significant clinical consequence of use-dependent sodium channel blockade / S. Ranger, M. Talajic, M. Lemery [et al.] // Circulation. – 1989. – No. 79. – P. 1000–1006. DOI: 10.1161/01.cir.79.5.1000.
27. Olmsted A [HARMONY Investigation et al.]. The HARMONY trial / J. A. Reiffel, A. J. Camm, L. Belardinelli [et al.] // Circ Arrhythm Electrophysiol. – 2015. – No. 8. – P. 1048–1056. DOI: 10.1161/CIRCEP.115.002856.
28. 25 years of basic and translational science in EP Europace: novel insights into arrhythmia mechanisms and therapeutic strategies / C. A. Remme, J. Heijman, A. M. Gomez [et al.] // Europace. – 2023. – No. 25. – P. euvad210. DOI: 10.1093/europace/euvad210.
29. Rosen M. R. Concept of the vulnerable parameter: the Sicilian Gambit revisited / M. R. Rosen, M. J. Janse // J Cardiovasc Pharmacol. – 2010. – No. 55. – P. 428–437. DOI: 10.1097/FJC.0b013e3181bfaddd.
30. Upstream therapies for the management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of cardiology guidelines. Part I: primary prevention / I. Savelieva, N. Kakouras, A. Kourliouros, A. J. Camm // Europace. – 2011. – No. 13. – P. 308–328. DOI: 10.1093/europace/eur002.
31. Upstream therapies for the management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of cardiology guidelines. Part II: secondary prevention / I. Savelieva, N. Kakouras, A. Kourliouros, A. J. Camm // Europace. – 2011. – No. 13. – P. 610–625. DOI: 10.1093/europace/eur023.
32. Arrhythmia Recurrence and Rhythm Control Strategies After Catheter Ablation of Newly Diagnosed Atrial Fibrillation (ARRC-AF Study) / S. Saksena, J. Ken-Opurum, D. S. McKindley [et al.] // JACC Clin Electrophysiol. – 2025. – S2405-4500X(24)01027-2. DOI: 10.1016/j.jacep.2024.11.020.
33. Evaluation of electrophysiology 100 years after Eintoven: translational and computational innovations in rhythm control of atrial fibrillation / E. Schuijt, D. Scherr, G. Plank [et al.] // Europace. – 2024. – No. 27. – P. euae304. DOI: 10.1093/europace/euae304.
34. Shantsila E., Watson T., Lip G.Y.H. Drug-induced QT-interval prolongation and proarrhythmic risk in the treatment of atrial arrhythmias / E. Shantsila, T. Watson, G. Y. H. Lip // Europace. – 2007. – No. 9. – P. iv37. DOI: 10.1093/europace/eum169.

35. Schwartz P. J. Predicting the Unpredictable: Drug-Induced QT Prolongation and Torsades de Pointes / P. J. Schwartz, R. L. Woosley // *J Am Coll Cardiol.* – 2016. – No. 67. – P. 1639–1650. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.12.063.
36. Treatment of torsade de pointes with magnesium sulfate / D. Tzivoni, S. Banai, C. Schuger [et al.] // *Circulation.* – 1988. – No. 77. – P. 392–397. DOI: 10.1161/01.CIR.77.2.392.
37. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation / L. Valenbois, E. Audureau, A. Taceda [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2019. – No. 9. – P. CD005049. DOI:10.1002/14651858.CD005049.pub5.
38. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / I. C. Van Gelder, M. Rienstra, K.V. Bunting [et al.] // *Eur Heart J.* – 2024. – No. 00. – P. 1–101. DOI:org/10.1093/eurheartj/ehae176.
39. Vaughan Williams E.M. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs / E. M. Vaughan Williams // *J Clin Pharmacol.* – 1984. – No. 24. – P. 129–147. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1984.tb01822.x.
40. Yap Y.G., Behr E.R., Camm A.J. Drug-induced Brugada syndrome / Y. G. Yap, E. R. Behr, A. J. Camm // *Europace.* – 2009. – No. 11. – P. 989–994. DOI: 10.1093/europace/eup114
41. Zaza A. Pathophysiology and pharmacology of the cardiac late sodium current / A. Zaza, L. Belardinelli, J. C. Shryock // *Pharmacol Ther.* – 2008. – No. 119. – P. 326–339. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2008.06.001.
42. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death / K. Zeppenfeld, J. Tfelt-Hansen, M. Riva [et al.] // *Eur Heart J.* – 2022. – No. 43. – P. 3997–4126. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac262.

Summary

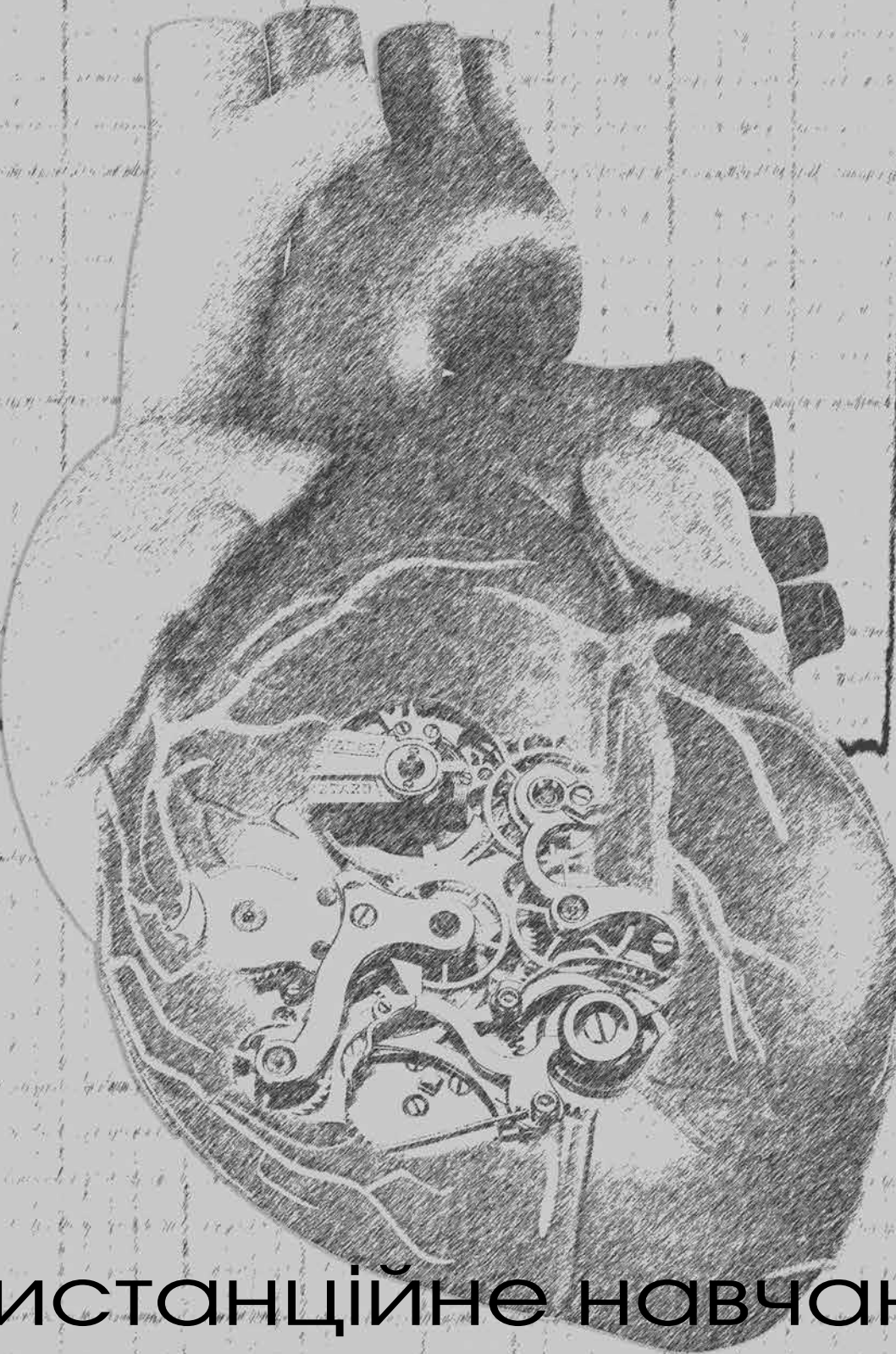
Features of pharmacotherapy for cardiac arrhythmias

H. M. Solovyan, T. V. Mikhaliyeva, L. O. Androsova

SI «National Scientific Center «The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

This review is devoted to the current use of antiarrhythmic drugs (AAD). The main mechanisms of arrhythmias, aspects of their occurrence, maintenance and termination are considered. The current data on the mechanisms of cardiac arrhythmias are summarized, including circulation of excitation (or re-entry) and abnormalities of excitation generation (automatism), as well as ectopic excitations in the form of trigger activity. One of the key aspects of the new paradigm of antiarrhythmic therapy is the search for and action on «vulnerable» arrhythmia parameters. Information about remodeling of ion channel properties is presented. The presented classifications of AAD summarize current views on their electrophysiological actions, allow for the existence of multiple drug targets/actions, as well as side effects, which helps to understand and treat cardiac arrhythmias clinically.

Key words: arrhythmia, action potential, ion channels, drug, mechanism of action, therapy, proarrhythmias



ДИСТАНЦІЙНЕ НАВЧАННЯ

фах – кардіологія

ВИПУСК 4/2025

УДК 616.131–008.331.1–085

Л. М. ЯКОВЛЕВА

/Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна/

Легенева артеріальна гіпертензія

Резюме

У статті з позиції рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2022) розглянуті питання визначення, патогенезу, класифікації та діагностики легеневої гіпертензії. Особливу увагу приділено показанням до проведення та інтерпретації результатів катетеризації правих порожнин серця з виділенням груп пацієнтів з прекапілярною, ізольованою післякапілярною та комбінованою легеневою гіпертензією. В статті оговорений діагностичний алгоритм для осіб з підозрюваною легеневою артеріальною гіпертензією, а також стратифікацію ризику пацієнтів із підтвердженим діагнозом. Розглянуті питання призначення специфічної медикаментозної терапії пацієнтам із легеневою артеріальною гіпертензією, ескалації терапії, в тому числі показання до трансплантації комплексу серце – легені.

Ключові слова: легенева гіпертензія, легенева артеріальна гіпертензія, хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія, катетеризація правих відділів серця, середній тиск у легеневій артерії, опір легневих судин, прекапілярна легенева гіпертензія, ізольована післякапілярна легенева гіпертензія

Легенева гіпертензія (ЛГ) – це патофізіологічний розлад, який включає численні клінічні стани та може бути пов'язаний із різними серцево-судинними та респіраторними захворюваннями.

У 2022 р. робоча група з діагностики та лікування ЛГ Європейського товариства кардіологів (ESC) визначила ЛГ як гемодинамічний і патофізіологічний стан, який діагностують при стійкому підвищенні середнього артеріального тиску (АТсер) в легеневій артерії (ЛА) ≥ 20 мм рт. ст. у стані спокою, яке вимірюється при прямій катетеризації правих порожнин серця (КППС). Нормальний АТсер у ЛА становить (14 ± 3) мм рт. ст.

КППС є інвазивною методикою, яка полягає у введенні плаваючого катетера типу Сван-Ганца у праві відділи серця для оцінювання параметрів центральної гемодинаміки. У класичному варіанті це чотиріпросвітний катетер із чотирма «хвостами»: венозним (проксимальним) портом, конектором термодатчика, портом для роздування балона та легневим (дистальним) портом.

КППС дає змогу виконати пряме вимірювання тиску в правому передсерді (ПП), який у нормі становить 0–8 мм рт. ст. Потім катетер просувається далі, вимірюють систолічний (20–30 мм рт. ст.), діастолічний (0–8 мм рт. ст.) тиск і АТсер. у правому шлуночку (ПШ), систолічний (20–30 мм рт. ст.), діастолічний (8–15 мм рт. ст.) тиск і АТсер у ЛА. При подальшому просуванні катетера крива тиску різко знижує амплітуду. Це так зване «заклинювання» ЛА, коли роздутий балончик катетера повністю перекриває просвіт легеневої судини. Тиск, який реєструють при заклинюванні легеневої артерії (ТЗЛА), опосередковано відображає тиск у лівому передсерді, який у нормі становить 8–12 мм рт. ст.

АТсер у ЛА розраховують за формулою: $\text{ТЛА сер} = \text{ДТЛА} + 1/3 (\text{СТЛА} - \text{ДТЛА})$, де ДТ – діастолічний тиск, СТ – систолічний тиск.

За рівнем АТсер у ЛА виділяють три ступені важкості ЛГ:

- 1 ступінь (помірна ЛГ) – 20–45 мм рт. ст.;
- 2 ступінь (середня ЛГ) – 45–65 мм рт. ст.;
- 3 ступінь (тяжка ЛГ) ≥ 65 мм рт. ст.

Дуже важливим показником КППС є також опір легневих судин (ОЛС), який вимірюють у одиницях Вуда (1 од. Вуда = 80 дін · с · см⁻⁵) і розраховують за формулою: $\text{ОЛС} = \text{ТЛАсер} - \text{ТЗЛА} / \text{СВ}$, де СВ – серцевий викид, вимірний методом термоделюції. Нормальне значення ОЛС знаходиться у межах 0,3–2 од. Вуда.

Відповідно до різних комбінацій АТсер у ЛА, ТЗЛА, та ОЛС, які оцінювалися в різних клінічних ситуаціях, можна поділити легеневу гіпертензію на прекапілярну, ізольовану післякапілярну, комбіновану пре- та посткапілярну (табл. 1).

Таблиця 1. Гемодинамічні визначення легеневої гіпертензії

Визначення	Характеристика	Клінічна група
Прекапілярна ЛГ	ТЛАсер >20 мм рт. ст. ТЗЛА ≤ 15 мм рт. ст. ОЛС >2 од. Вуда	1. Легенева артеріальна гіпертензія 2. ЛГ унаслідок легневих захворювань 3. Хронічна тромбоемболічна ЛГ 5. ЛГ з неясними або багатофакторними механізмами
Ізольована посткапілярна ЛГ	ТЛА сер >20 мм рт. ст. ТЗЛА >15 мм рт. ст. ОЛС ≤ 2 од. Вуда	2. ЛГ унаслідок захворювань лівих камер серця
Комбінована (пре- та посткапілярна) ЛГ	ТЛАсер >20 мм рт. ст. ТЗЛА ≤ 15 мм рт. ст. ОЛС >2 од. Вуда	2. ЛГ унаслідок захворювань лівих камер серця 5. ЛГ з неясними або багатофакторними механізмами
ЛГ навантаження	Нахил ТЛАсер/ СВ між станом спокою і фізичним навантаженням >3 мм рт. ст./л/хв	

Легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ) – це група захворювань, яка гемодинамічно характеризується наявністю прекапілярної ЛГ, що визначається при $\text{ТЗЛА} \leq 15$ мм рт. ст., $\text{ОЛС} > 2$ од. Вуда за відсутності інших причин прекапілярної ЛГ, таких як захворювання легень,

хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія та інші рідкісні захворювання. ЛАГ охоплює різні форми, які мають схожу клінічну картину та практично ідентичні патологічні зміни мікроциркуляції.

Окремо в рекомендаціях ESC, 2022 виділяють ЛГ навантаження, яку визначають при нахилі ТЛАСер/СВ між станом спокою і фізичним навантаженням >3 мм рт. ст./л/хв. А також наголошують, що деякі пацієнти з ЛГ мають підвищений ТЛАСер (>20 мм рт. ст.), але низький ОЛС (≤ 2 од. Вуда) і низький ТЗЛА (≤ 15 мм рт. ст.). Цей гемодинамічний стан може бути описаний терміном «некласифікована легенева гіпертензія».

Перша класифікація ЛГ була запропонована на нараді ВООЗ у 1973 р. Відповідно до цієї класифікації виділені первинна (ідіопатична) та набута (вторинна) ЛГ, які об'єднують цілу низку нозологічно неоднорідних захворювань. Чинна клінічна класифікація була оновлена у 2022 р. Відповідно до цієї класифікації виділяють п'ять клінічних груп ЛГ із різними патофізіологічними, терапевтичними та прогностичними ознаками.

Клінічна класифікація легеневої гіпертензії (ESC, 2022)

1 група. Легенева артеріальна гіпертензія.

1.1 Ідіопатична:

1.1.1 Із негативним вазореактивним тестом;

1.1.2 Із позитивним вазореактивним тестом.

1.2 Спадкова.

1.3 Асоційована з ліками та токсинами (табл. 2).

1.4 Асоційована з:

1.4.1 Захворюваннями сполучної тканини;

1.4.2 ВІА-інфекцією;

1.4.3 Портальною гіпертензією;

1.4.4 Вродженими вадами серця (табл. 3);

1.4.5 Шистосомозом.

1.5 ЛАГ з ознаками ураження вен/капілярів (вено-оклюзивна хвороба легень, гемангіоматоз легневих капілярів).

1.6 Персистентна легенева гіпертензія немовлят.

2 група. ЛГ, пов'язана з ураженням лівих відділів серця.

2.1 Серцева недостатність:

2.1.1 Зі збереженою фракцією викиду;

2.1.2 Зі зниженою або помірно зниженою фракцією викиду.

2.2 Клапанні вади серця.

2.3 Вроджені/набуті серцево-судинні захворювання, що призводять до посткапілярної ЛГ.

3 група. ЛГ, пов'язана із захворюваннями легень та/або гіпоксією.

3.1 Обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) або емфізема.

3.2 Рестриктивне захворювання легень.

3.3 Захворювання легень зі змішаною рестриктивною/обструктивною картиною.

3.4 Гіповентильційні синдроми.

3.5 Гіпоксія без захворювання легень (наприклад, на великій висоті).

3.6 Вади розвитку легень.

4 група. ЛГ, пов'язана з обструкцією легеневої артерії.

4.1 Хронічна тромбоемболічна ЛГ (ХТЕЛГ).

4.2 Інші обструкції легеневої артерії.

5 група. ЛГ з неясними та/або багатofакторними механізмами.

5.1 Гематологічні розлади.

5.2 Системні розлади.

5.3 Метаболічні розлади.

5.4 Хронічна ниркова недостатність з або без гемодіалізу.

5.5 Тромботична мікроангіопатія пухлини легень.

5.6 Фіброзуєчий медіастиніт.

Таблиця 2. Ліки та токсини, пов'язані з розвитком легеневої артеріальної гіпертензії

Повна асоціація	Можлива асоціація
Амінорекс Бенфлорекс Дазатиніб Дексфенфлурамін Фенфлурамін Метамфетаміни Токсична рапсова олія	Анкілюючі агенти (циклофосфамід, мітоміцин С) Амфетаміни Бозутиніб Кокаїн Діазоксид Противірусні засоби прямої дії проти вірусу гепатиту С (софосбувір) Індурубін (китайська трава Qing-Dai) Інтерферон альфа та бета Лефлуномід L-триптофан Фенілпропаноламін Понатиніб Селективні інгібітори протеасом (карфілзоміб) Розчинники (трихлоретилен) Звіробій

Таблиця 3. Клінічна класифікація вроджених системно-легневих шунтів, асоційованих з легеневою артеріальною гіпертензією

Синдром Ейзенменгера
Охоплює усі великі внутрішньо- та позасерцеві дефекти, які починаються як системно-легеневі шунти і з часом прогресують до серйозного підвищення ОЛС і утворення зворотного (легенево-системного) або двоспрямованого шунтування (ціаноз, еритроцитоз, кровохаркання, цереброваскулярні події, аритмії, правощлуночкова СН, раптова серцева смерть)
ЛАГ, пов'язана з системно-легневими шунтами, що переважають: яка корегується та яка не корегується
Охоплює помірні або незначні дефекти. ОЛС збільшено від незначного до помірного ступеня. Переважає системно-легеневе шунтування. У пацієнтів із помірними та вираженими дефектами (ціаноз у спокої)
ЛАГ за наявності незначних внутрішньосерцевих дефектів
Помітне підвищення ОЛС, а наявність малих дефектів (зазвичай шлуночкові септальні дефекти ≤ 1 см і передсердні септальні дефекти ≤ 2 см, виявлені при ЕхоКГ), які самі по собі не призводять до підвищення ОЛС (клінічна картина дуже схожа на ту, що й при ідіопатичній ЛГ. Закриття дефектів протипоказано)
ЛАГ після коригувальних кардіохірургічних втручань
Вроджена вада серця була усунута, але ЛАГ або не зникає після операції, або рецидивує після оперативного втручання або через кілька місяців або років після операції за відсутності значних післяопераційних гемодинамічних порушень

Згідно з МКХ-10, первинна ЛГ кодується I.27.0, інші уточнені форми ЛГ – I.27.8, інші неуточнені форми ЛГ – I.27.9, а ЛГ після тромбоемболії LA – I.26.

Епідеміологія легеневої артеріальної гіпертензії

Захворюваність на ЛАГ (1 група) становить 6 на 1 млн населення, а поширеність – 48–55 на 1 млн населення. Спадкова ЛАГ частіше зустрічається у молодих жінок. Але, за даними реєстрів

США та країн європейського Союзу, ЛАГ у віці понад 65 років трапляється з однаковою частотою як у жінок, так і в чоловіків. У більшості реєстрів ідіопатична ЛГ становить 50–60 % від усіх випадків ЛАГ, пов'язана із захворюваннями сполучної тканини займає 2 місце за поширеністю, асоційована з портальною гіпертензією – 3 місце.

Патогенез легеневої артеріальної гіпертензії

Унаслідок того, що до групи ЛАГ включені нозологічно неоднорідні захворювання, казати про єдину концепцію патогенезу не є можливим. Водночас, при всіх цих захворюваннях розвиваються обструктивні зміни в системі легеневої мікроциркуляції, що передбачає рівнозначні патофізіологічні процеси формування ЛАГ.

Основні патогенетичні механізми формування ЛАГ подані на рисунку 1. У процесі формування ЛГ різного ступеня на різних етапах хвороби беруть участь системи регуляції кровообігу, вазоактивні субстанції, фактори росту, медіатори запалення, тромбоцитарний фактор, компоненти системи згортання крові.

Клінічна картина

Клінічні прояви ЛГ залежать від характеру основного захворювання, які можуть переважати при помірному ступені вираженості ЛГ (табл. 4). Перші симптоми неспецифічні, що значно ускладнює ранню діагностику. Найчастішим симптомом є задишка при фізичному навантаженні (ФН), яка з часом наростає, що пояснюється обмеженням збільшення серцевого викиду під час фізичного навантаження через вираження обструкції легеневого русла. Задишку часто пояснюють нетренованістю пацієнта, що призводить до пізньої діагностики ЛГ.

На відміну від ЛАГ, легенева післякапілярна гіпертензія зазвичай виявляється також задишкою в горизонтальному положенні або уві сні (ортопное або пароксизмальна нічна задишка).

Залежно від стадії захворювання та ступеня декомпенсації правого шлуночка можуть бути такі симптоми, як непродуктивний кашель, біль у грудній клітці, серцебиття, підвищена стомлюваність або слабкість, непритомність або переднепритомний стан, пери-

феричні набряки та тяжкість у правому підребер'ї, рідко – кровохаркання. Усі симптоми вкрай неспецифічні та мають обов'язково оцінюватися разом з даними анамнезу та додатковими методами обстеження.

Таблиця 4. Симптоми у пацієнтів з легеневою гіпертензією

Симптоми	Рідкісні симптоми внаслідок розширення ЛА
<ul style="list-style-type: none"> • Задишка при ФН • Втома і швидке виснаження • Задишка при нахилі вперед (бендопное) • Серцебиття • Кровохаркання • Здуття живота та нудота, спричинені ФН • Збільшення ваги (затримка рідини) • Синкопе (під час або незабаром після ФН) 	<ul style="list-style-type: none"> • Біль в грудях при ФН (через динамічне стиснення ЛКА дилатованою ЛА) • Хрипота (дисфонія) через здавлення лівого гортанного зворотнього нерва (кардіококальний, або синдром Ортнера) • Задишка, хрипи, кашель, інфекція нижніх дихальних шляхів, ателектаз через стиснення бронхів
Ознаки дисфункції ПШ	Ознаки низького наповнення ЛШ
<ul style="list-style-type: none"> • Розширення та пульсація яремних вен • Здуття живота • Гепатомегалія • Асцит • Периферичний набряк 	<ul style="list-style-type: none"> • Периферичний ціаноз (посиніння губ і кінчиків пальців) • Запаморочення • Блідість • Похолодання кінцівок • Тривале заповнення капілярів

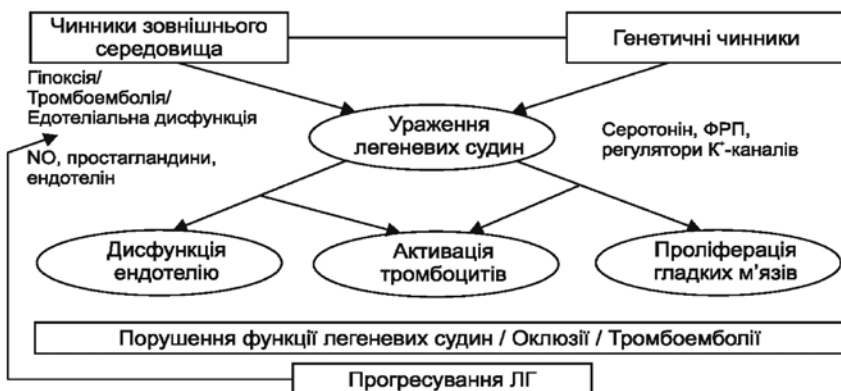
Таблиця 5. Функціональна класифікація хворих на ЛГ за ВООЗ (1998)

Функціональний клас	Симптоматика
I	Хворі на ЛГ без обмеження фізичної активності. Звичайні фізичні навантаження не призводять до появи задишки, втоми, болю у грудях і синкопальних станів
II	Хворі на ЛГ із незначним обмеженням у виконанні фізичного навантаження. У стані спокою симптоми відсутні. Звичайні фізичні навантаження викликають задишку, втому, біль у грудях або синкопальні стани
III	Хворі на ЛГ зі значним обмеженням фізичної активності. У стані спокою вони почуваються комфортно. Фізичні навантаження, менші, ніж звичайні, викликають у них значну задишку або втому, біль у грудях або синкопальні стани
IV	Хворі на ЛГ, які не можуть виконувати будь-яке фізичне навантаження без виникнення симптомів. У хворих є симптоми правобічної СН. Задишку та слабкість відзначають у стані спокою. Дискомфорт посилюється при будь-якій фізичній активності

Для оцінки функціональної здатності хворих використовують класифікацію ЛГ за ВООЗ, яка була запропонована на Всесвітньому конгресі з первинної ЛГ (Евіан, Франція, 1998 р.) (табл. 5). Простим, вельми важливим і чутливим тестом об'єктивізації функціональної здатності та щоденної активності пацієнтів є шестихвилинний тест із ходьбою (табл. 6).

Діагностика

Електрокардіографія (ЕКГ) мало може допомогти в ранній діагностиці ЛГ. Гіпертрофія правого шлуночка повинна бути значною, щоб електрична вісь серця відхилилася вправо і з'явилися вольтажні критерії гіпертрофії. Трохи раніше ЕКГ-



Примітка. ФРП – фактори росту пухлин.

Рис. 1. Сучасні уявлення про патогенез легеневої артеріальної гіпертензії (адаптовано за S. Stewart, 2005)

Таблиця 6. Об'єктивізація функціонального класу за даними тесту з шестихвилинною ходьбою

Дистанція, яку пацієнт здатний пройти за 6 хв (м)	Функціональний клас	Максимальне споживання кисню (мл/м ² за хв)
426–550	I	18,1–22,0
300–425	II	14,1–18,0
150–300	III	10,1–14,0
< 150	IV	<10

ознаки гіпертрофії правого шлуночка можуть з'явитися ознаки перевантаження правого передсердя.

Типовими змінами на ЕКГ при ЛГ є:

- P-pulmonale (P >0,25 mV у відведенні II);
- відхилення ЕОС праворуч або (вісь QRS >90° або невизначена);
- гіпертрофія ПШ (R/S >1, з R >0,5 mV у V1; R у V1 + S у відведенні V5 > 1 mV);
- блокада правої ніжки пучка Гіса – повна або неповна (схеми qR або rSR у V1);
- патерн розтягнення ПШ (депресія ST/інверсія зубця Т у правих прекардіальних V1–4 і нижніх II, III, aVF відведеннях);
- подовжений інтервал QTc (неспецифічний).

Порушення на ЕКГ можуть викликати підозру на ЛГ, надавати прогностичну інформацію та виявляти аритмії:

- незрозуміла задишка при ФН, нормальна ЕКГ та нормальне значення BNP/NT-proBNP – низька імовірність ЛГ;
- незрозуміла задишка при ФН та відхилення ЕОС вправо – висока діагностична імовірність.

Рентгенологічне дослідження ОГК. У 90 % випадків при ЛАГ можуть бути виявлені певні зміни. Відзначають підвищення прозорості легеневої поліви на периферії внаслідок збіднення легеневого малюнка, вибухання стовбура та лівої гілки ЛА, які формують II дугу по лівому контуру серця, розширення коренів легень і збільшення правих відділів серця. При рентгенологічному дослідженні можуть бути виявлені зміни легень і серця, які могли ініціювати розвиток ЛГ інших груп. Однак, нормальний результат рентгену ОГК не виключає ЛГ.

Таблиця 7. Рентгенологічні ознаки легеневої гіпертензії та супутніх захворювань

Ознаки ЛГ і супутні відхилення	Ознаки ураження лівих відділів серця/венозний застій	Ознаки захворювання легень
Збільшення правих відділів серця	Зниження прозорості	Сплющення діафрагми (ХОЗЛ/емфізема)
Збільшення ЛА (в ч. дилатація)	Потовщення міжчасточкової перегородки лінії «Керлі В»	Гіперпрозорість (ХОЗЛ/емфізема)
Обрізка периферичних судин	Плевральний випіт	Втрата об'єму легень (фіброзне захворювання легень)

Тестування функції легень та газів артеріальної крові:

- форсована спірометрія;
- плетизмографія тіла;
- дифузна здатність легень для монооксиду вуглецю;
- аналіз газів артеріальної крові.

Ці дослідження виконують із метою діагностики ступеня вентиляційної та дихальної недостатності, а також уточнення характеру порушень (обструктивні, рестриктивні). При ЛГ виявляють зниження paO_2 , $paCO_2$. Зниження легеневої обсягів і швидкісних показників вентиляційної функції, гіпоксемія визначаються при тяжкому перебігу ЛГ на ранніх стадіях захворювання.

Трансторакальна Ехо-кардіографія (Ехо-КГ). Незалежно від етіології, що лежить в основі, ЛГ призводить до перевантаження ПШ тиском і його дисфункції.

На думку експертів, дані ЕхоКГ не є цілком надійними при підозрі на ЛГ і рекомендації з використання методу сформульовані таким чином:

1. У хворих з клінічною підозрою на ЛАГ (неінвазивний метод скринінгу);
2. Цінний інструмент щодо виявлення причини підозрюваної або підтвердженої ЛГ;
3. У хворих з доведеною ЛАГ для оцінки динаміки СТАА і анатомічних змін (гіпертрофія і дилатація ПП і ПШ, гідроперикард);
4. У безсимптомних хворих з високим ризиком ЛАГ для визначення підвищеного СТАА.

ЕхоКГ визначення СТАА ґрунтується на результатах вимірювання максимальної швидкості трикуспідального потоку в систолу (V): $СТАА = 4 \times V^2 + \text{тиск у правому ПП (ТПП)}$. Визначення ТПП ґрунтується на респіраторних коливаннях діаметра нижньої порожнистої вени (НПВ). При діаметрі НПВ <2,1 та інспіраторному спаданні > 50 % ТПП становить 3 мм рт. ст. (діапазон від 0 до 3 мм рт. ст.), при діаметрі НПВ >2,1 см та інспіраторному спаданні > 50 %, ТПП становить до 8 мм рт. ст. (діапазон 5–10 мм рт. ст.), при діаметрі НПВ >2,1 см та інспіраторному спаданні <50 % ТПП становить до 15 мм рт. ст. (діапазон 10–120 мм рт. ст.). На точність розрахунків впливають варіабельність тиску в ПП, відсутність якісної локації систолічного потоку через трикулковий клапан і ціла низка інших показників. Тому в залежності від вимірної V, необхідно використовувати інші додаткові Ехо-КГ ознаки щодо оцінки імовірності ЛГ (рис. 2).

Згідно з алгоритмом, пацієнти з високою ймовірністю ЛАГ (V >3,4 м/с), повинні бути направлені на КППС. Рішення щодо ведення пацієнтів з проміжною (V 2,9–3,4 м/с) та низькою ймовірністю (V ≤2,8 м/с) приймають в залежності від наявності інших Ехо-КГ ознак, що вказують на ЛГ (табл. 8). Виходячи з ймовірності ЛГ за даними Ехо-КГ слід розглянути подальше обстеження в клінічному контексті (тобто оцінку симптомів та факторів ризику або супутніх станів для ЛАГ, або ХТЕЛГ).

При відсутності необхідних додаткових критеріїв пропонується або Ехо-КГ контроль, або розглядається альтернативний діагноз. У симптомних пацієнтів із проміжною Ехо-КГ ймовірністю ЛГ можна розглянути однофотонну емісійну комп'ютерну томографію (ОФЕКТ) для подальшого уточнення ймовірності ЛГ.

Вентиляційно-перфузійна сцинтиграфія (ВПСГ) найінформативніша при підозрі на ХТЕЛГ. Тому ВПСГ рекомендовано всім пацієнтам із ЛГ нез'ясованої природи для виключення ХТЕЛГ.

При ВПСГ визначаються дефекти перфузії в часткових і сегментарних зонах без порушення легеневої вентиляції. Чутливість методу в діагностиці тромбоемболії ЛА становить 90–100 %, специфічність – 94–100 %. У разі ЛГ при паренхіматозних захворюван-

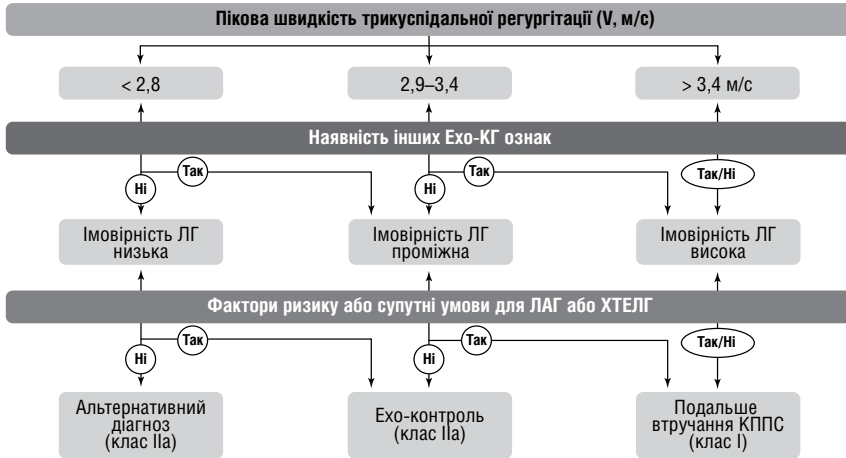


Рис. 2. Ехо-КГ імовірність легеневої гіпертензії і рекомендації щодо подальшої оцінки

нях легень ВПСГ дає змогу виявити дефекти перфузії, відповідні вентиляційним порушенням.

Метод комп'ютерної томографії (КТ) високої роздільної здатності з контрастуванням судин легень можна використовувати для оцінки стану судин, серця і легневих полів. Метод має важливе значення в диференційній діагностиці ЛГ при ураженні легеневої паренхіми при емфіземі легень, інтерстиціальних легневих хворобах. При контрастуванні судинного русла виявляють ознаки порушення легеневого кровообігу, зумовленого тромбоемболією ЛА.

Ознаки КТ, що вказують на наявність ЛГ:

- збільшення діаметра ЛА ≥ 30 мм;
- товщина стінки ПШ ≥ 6 мм;
- відхилення перегородки $\geq 140^\circ$, або співвідношення ПШ:ЛШ ≥ 1 .
- Ознаки КТ щодо визначення причин, які призвели до ЛГ:
- ХТЕЛ (чутливість 76 %, специфічність 96 %): дефекти наповнення (включаючи прилипання тромбу до стінки судин), ретракція/дилатація ЛА, мозаїчна перфузія та збільшені бронхіальні артерії);
- захворювання легень;
- серцево-судинні аномалії (внутрішньосерцеві шунти, відкрита артеріальна протока).

Магнітно-резонансна томографія є неінвазивним методом, який дає змогу отримати інформацію щодо структури та функцій серця і легневих судин. Метод застосовується для верифікації діагнозу ідіопатичної ЛГ, а також ЛГ, асоційованої з вродженими вадами серця та тромбоемболією ЛА.

Ультразвукове обстеження (УЗО) черевної порожнини є частиною комплексного діагностичного обстеження пацієнтів з уперше виявленою ЛГ. Основною метою використання методу є пошук захворюван-

ня печінки та/або портальної гіпертензії, або портокавального шунта (мальформації Абернеті).

Під час перебігу захворювання у пацієнтів з ЛГ може розвинути вторинна органна дисфункція печінки та нирок. У цих пацієнтів УЗД черевної порожнини необхідне для диференційної діагностики та оцінки ступеня ураження органів.

Лабораторне обстеження при підозрі на ЛГ включає:

- аналіз крові клінічний (в тому числі з оцінкою рівнів гемоглобіну, електролітів сироватки);
- оцінку функції нирок (креатинін, розрахунок швидкості клубочкової фільтрації);
- вміст сечової кислоти у крові;
- показники функції печінки (АСТ, АЛТ, лужна фосфатаза, γ -ГТ, білірубін);
- статус заліза (сироваткове залізо, насичення трансферину та феритин);

- BNP або NT-proBNP;
- тестування на віруси гепатиту та ВІЛ;
- базове імунологічне лабораторне дослідження (скринінгові тести на антинуклеарні антитіла, антицентромерні антитіла та анти-Ro);
- скринінг біологічних маркерів антифосфоліпідного синдрому (для пацієнтів із ХТЛГ);
- тиреотропний гормон;
- генетичне тестування.

Катетеризація правих порожнин серця (КППС) була й залишається «золотим» стандартом у діагностиці ЛГ, насамперед ідіопатичної ЛАГ, а також ЛА, асоційованої з вродженими вадами серця, колагенозами, портальною гіпертензією, ВІЛ-інфекцією і застосуванням деяких лікарських засобів, а також показана при ХТЕЛГ. КППС повинна проводитися також у пацієнтів при підозрі на 5 групу ЛГ, а також кожного разу при незрозумілій причині тяжкої ЛГ (табл. 9).

Використання КППС вимагає експертних знань, ретельної методології відповідно до стандартизованих протоколів і повинно проводитися в спеціальних експертних центрах. При проведенні в центрах ЛГ частота серйозних побічних ефектів становить 1,1 %, смертність, пов'язана з процедурою – 0,055 %. Найнебезпечнішим ускладненням КППС є перфорація ЛА.

Протипоказаннями до проведення КППС є:

- відомий тромб або пухлина в ПШ або ЛА;
- нещодавно імплантований електрокардіостимулятор (<1 місяця);
- механічний правий серцевий клапан;
- гостра інфекція або інфекційний ендокардит.

Таблиця 8. Додаткові Ехо-КГ ознаки, що вказують на легеневу гіпертензію

А: шлуночки	В: легенева артерія	С: НПВ і ПП
Співвідношення базальних діаметрів ПШ і лівого шлуночка (ЛШ) $>1,0$	Час прискорення потоку в тракті, що вносить ПШ з використанням доплерографії <105 мс та/або наявність середньосистолічної виїмки	Діаметр НПВ >21 мм у поєднанні з її зменшенням або інспіраторним спаданням (<50 % при глибокому вдиху або >20 % при спокійному вдиху)
Ущільнення міжшлуночкової перегородки (індекс ексцентричності ЛШ $>1,1$ у систолу і/або діастолу)	Швидкість легеневої регургітації у ранню діастолу $>2,2$ м/с	Площа ПП >18 см ²
Співвідношення TAPSE/СТЛА $<0,55$ мм/мм рт. ст.	Діаметр ЛА >25 мм	

У рекомендаціях зазначено, що співвідношення ризик/користь слід оцінювати індивідуально перед кожним обстеженням і обговорювати з пацієнтом.

Метою проведення гострого тесту з вазодилататорами є виявлення вазореспондентів, яким підходить лікування високими дозами антагоністів кальцію. Пробу з вазодилататором проводять тільки пацієнтам із ідіопатичною, спадковою ЛГ або ЛГ, пов'язаною з прийомом токсичних агентів. В рекомендаціях оговорюється використання трьох препаратів для проведення вазореактивного тесту (табл. 11).

Таблиця 9. Рекомендації з катетеризації правих порожнин серця та з проведення вазореактивного тестування

Показання	Клас	Рівень
Рекомендується проводити КППС для підтвердження діагнозу ЛГ (особливо ЛАГ або ХТЕЛГ) і підтримки рішень щодо лікування	I	B
Пацієнтам із підозрюваною або відомою ЛГ рекомендовано проводити КППС у експертному центрі	I	C
Рекомендовано, щоб КППС містила повний набір гемодинамічних параметрів та проводилася відповідно до стандартизованих протоколів (табл. 10)	IIa	C

Таблиця 10. Гемодинамічні показники, що повинні бути отримані при КППС

Параметри, що вимірюються	Нормальне значення
Тиск у правому передсерді, середній (RAP)	2–6 mmHg
Тиск у легеневій артерії, систолічний (sPAP)	15–30 mmHg
Тиск у легеневій артерії, діастолічний (dPAP)	4–12 mmHg
Тиск у легеневій артерії, середній (mPAP)	8–20 mmHg
Тиск заклинювання легеневої артерії, середній (PAWP)	≤15 mmHg
Серцевий викид (CO)	4–8 л/хв
Змішана венозна сатурація киснем (SvO ₂)	65–80 %
Насичення артеріальної крові киснем (SaO ₂)	95–100 %
Системний артеріальний тиск	120/80 мм рт. ст.
Розраховані параметри	Нормальне значення
Легеневий судинний опір (PVR)	0,3–2,0 WU
Індекс опору легневих судин (PVRI)	3–3,5 Втм ²
Загальний легеневий опір (TPR)	<3 WU
Серцевий індекс (CI)	2,5–4,0 л/хв·м ²
Ударний об'єм (УВ)	60–100 мл
Індекс ударного об'єму (IУО)	33–47 мл/м ²
Податливість легеневої артерії (PAC)	>2,3 мл/мм рт. ст.

Таблиця 11. Препарати для гострого вазодилататорного тесту та методика його проведення

Препарат	Шляхи введення	Період напіввиведення	Доза	Тривалість введення
Епопростенол	В/в інфузія	3 хв	2–12 нг/кг/хв	10 хв
Оксид азоту	Інгаляційно	5–30 с	10–80 ppm	5–10 хв
Ілопрост	Інгаляційно	30 хв	5–10 мг	5–10 хв

Проба з вазодилататором вважається позитивною, якщо середній АТ у ЛА знижується ≥ 10 мм рт. ст. і досягає рівня ≤ 40 мм рт. ст. за умови, що серцевий викид збільшується або не змінюється. У пацієнтів, які є вазореспондентами і лікуються високими дозами антагоністів кальцію, кожні 3–6 міс. необхідна обов'язкова неінвазивна оцінка ефективності терапії, що проводиться, оскільки може відбуватися втрата чутливості до цих препаратів.

Лікування пацієнтів з ЛАГ

Підхід до лікування пацієнтів із ЛАГ (1 клінічна група) суттєво відрізняється від лікування хворих з іншими групами ЛГ. Загальні рекомендації, спрямовані на зниження ризику погіршення перебігу захворювання у хворих 1 клінічної групи, включають:

- фізичні тренування під наглядом рекомендовані пацієнтам із ЛАГ під час медикаментозної терапії (клас I, рівень A);
- психосоціальна підтримка (клас I, рівень C);
- імунізація пацієнтів проти SARS-CoV-2, грипу та *Streptococcus pneumoniae* (клас I, рівень C);
- при наявності ознак недостатності ПШ та затримки рідини рекомендується лікування діуретиками (клас I, рівень C);
- довгострокова киснева терапія рекомендована пацієнтам із ЛАГ, у яких тиск кисню в артеріальній крові < 8 kPa (60 mmHg) (клас I, рівень C);
- за наявності залізодефіцитної анемії рекомендована корекція статусу заліза (клас I, рівень C);
- за відсутності анемії у пацієнтів із ЛАГ із дефіцитом заліза можна розглянути можливість відновлення заліза (клас IIb, рівень C);
- антикоагулянти зазвичай не рекомендовані пацієнтам з ЛАГ, але можуть розглядатися в індивідуальному порядку (фібриляція передсердь, венозний тромбоемболізм) (клас IIb, рівень C);
- застосування інгібіторів АПФ, сартанів, сакубітрілу/валсартану, БАБ або івабрадину не рекомендовано пацієнтам із ЛАГ, якщо цього не вимагають супутні захворювання (наприклад, АГ, ІХС, ХСН або аритмії) (клас III, рівень C);
- введення кисню під час польоту рекомендується пацієнтам, які використовують кисень, або пацієнтам, у яких тиск кисню в артеріальній крові < 8 kPa (60 mm рт. ст.) на рівні моря (клас I, рівень C);
- для втручань, що вимагають анестезії, слід розглянути міждисциплінарну консультацію в центрі ЛГ для оцінки ризику та користі (клас IIa, рівень C).

Вагітність і пологи несприятливо відображаються на перебігу захворювання та суттєво погіршують прогноз, тому експертна думка щодо жінок дітородного віку з ЛАГ полягає у призначенні консультацій щодо ризиків і невизначеностей, пов'язаних із вагітністю. Це має включати поради щодо запобігання вагітності та направлення на психологічну підтримку (клас I, рівень C). Рекомендується також надати чіткі поради щодо контрацепції, враховуючи, що наслідки неефективності контрацепції є значними (клас I, рівень C). Рекомендовано також жінкам, які планують завагітніти або завагітніли, отримувати негайну консультацію в досвідченому центрі ЛГ, щоб полегшити генетичне консультування та спільне прийняття рішень, а також надати психологічну підтримку пацієнтам та їхнім сім'ям, якщо це необхідно (клас I, рівень C).

Жінкам із ЛАГ, які мають перервати вагітність, рекомендується проводити це в центрах ЛГ із психологічною підтримкою, як пацієнток, так і їхніх сімей (клас I, рівень C). На думку експертів, для жінок з ЛАГ, які бажують мати дітей і якщо це можливо, може бути розглянуте усиновлення та сурогатне материнство з генетичним консультуванням до зачаття (клас IIb, рівень C).

Оскільки на доклінічних моделях повідомлялося про тератогенний потенціал антагоністів рецепторів ендотеліну та ріоцигуату, ці препарати не рекомендуються під час вагітності у пацієнток з ЛАГ (клас III, рівень C).

Перед призначенням специфічної терапії для пацієнтів з ЛАГ та прийняттям рішення щодо подальшого продовження лікування або ескалації терапії необхідно проводити регулярну оцінку ризику. Згідно з тристратовою моделлю, необхідно оцінити у пацієнтів наявність клінічних ознак ПШ серцевої недостатності, прогресування симптомів, наявність синкопе, ФК за ВООЗ (табл. 5), результат тесту з 6-хв ходьбою, дані серцево-легеневого тесту, рівні BNP або NT-proBNP, результати Ехо-КГ, МРТ серця та параметри гемодинаміки. Залежно від отриманих результатів пацієнтів з ЛАГ поділяють на три групи: низького ризику (ризик смертності протягом року <5%), проміжного ризику (ризик смертності 5–20%), високого ризику (>20%). Мета ведення пацієнтів – знизити ризик до низького та утримувати його на медикаментозній терапії, ескалація терапії при неможливості досягти цієї мети, спрямування пацієнтів до хірургічних методів лікування або трансплантації комплексу серце – легені.

Але простішою та зручнішою є спрощена модель оцінки ризику REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management) (табл. 12).

Таблиця 12. Критерії, що використовуються для розрахунку спрощеної оцінки ризику у хворих на ЛАГ (REVEAL)

Детермінанти прогнозу	Низький ризик	Середньо-низький ризик	Середньо-високий ризик	Високий ризик
Присвоєні бали	1	2	3	4
ФК за ВООЗ	I або II	–	III	IV
Тест з 6-хв ходьбою, м	>440	320–440	165–319	<165
BNP або NT-proBNP, ng/L	<50 <300	50–199 300–649	200–800 650–1100	

Для лікування пацієнтів з ЛАГ, які є вазореспондентами, рекомендують використовувати амлодипін у стартовій дозі 5 мг, максимальна доза становить 15–30 мг, дилтіазем (стартова доза 60 мг двічі на добу, максимальна 120–360 мг двічі на добу), фелодипін (стартова доза 5 мг, максимальна доза 15–30 мг на добу) а також ніфедипін (стартова доза 10 мг двічі на добу, максимальна 20–60 мг двічі на добу). Верапаміл для лікування ЛАГ не використовується через виражений негативний інотропний ефект і, як наслідок, прогресування правощлуночкової серцевої недостатності.

Для лікування пацієнтів з ЛАГ, які не є вазореспондентами, можна використовувати аналоги простацикліну (простаноїди), що гальмують процеси ремоделювання легеневої судин і зменшують прояви ендотеліальної дисфункції та мають вазодилататорну, антипроліферативну й антиагрегаційну дію. Результати спостережень за ефективністю показали, що й у випадках негативної гострої проби на вазодилататорну, аналоги простацикліну помітно покращують перебіг ЛГ у пацієнтів 1 і 4 клінічних груп.

Інгібітори фосфодіестерази 5 типу (силденафіл, тадалафіл, варденафіл) мають легеневий вазодилататорний ефект, який швидко розвивається, чинить вазодилататорну й антипроліферативну дію на клітини гладких м'язів судин. Можуть використовуватися для лікування 1 і 4 клінічних груп ЛГ. Застосування антагоністів рецепторів ендотеліну (амбрисентан, мацитентан) ґрунтується на обмеженні ефектів ендотеліну-1, який експресується в легенях, і, як наслідок, ослаблення його вазоконстрикторного та мітогенного ефектів. Тривале застосування представників цієї групи препаратів приводить до покращення толерантності до фізичного навантаження та поліпшення гемодинамічних показників. Однак у клінічній практиці застосування антагоністів рецепторів ендотеліну обмежується можливістю появи таких значущих побічних ефектів, як анемія, затримка рідини, підвищення рівня трансаміназ і можлива тестикулярна атрофія.

Медикаментозні препарати, які показані для специфічного лікування пацієнтів з ЛАГ, наведені в таблиці 13.

Таблиця 13. Дозування препаратів для лікування легеневої артеріальної гіпертензії у дорослих

Препарат	Стартова доза	Максимально рекомендована доза
Блокатори рецепторів ендотеліну-1 (p/o)		
Амбрисентан	5 мг 1 раз	10 мг 1 раз
Босентан	62,5 мг 2 рази	125 мг 2 рази
Мацитентан	10 мг 1 раз	10 мг 1 раз
Інгібітори фосфодіестерази 5 типу (p/o)		
Силденафіл	20 мг 3 рази	20 мг 3 рази
Тадалафіл	20 або 40 мг 1 раз	40 мг 1 раз
Аналоги простацикліну (p/o)		
Берапрост натрію	20 мг 3 рази	До макс. переносимої дози 40 мг 3 рази
Берапрост пролонгованої дії	60 мг 2 рази	До макс. переносимої дози 120 мг 2 рази
Трепростиніл	0,25 2 рази або 0,125 мг 3 рази	До макс. переносимої дози
Селективний агоніст рецепторів простацикліну (p/o)		
Селіксіпаг	200 мг 2 рази	До макс. переносимої дози 1600 мг 2 рази
Стимулятори гуанілатциклази		
Ріоцигуат	1 мг 3 рази	2,5 мг 3 рази
Аналоги простацикліну (інгаляційні)		
Ілопрост	2,5 мг 6-9 разів	5,0 мг 6–9 разів
Трептостеніл	18 мг 4 рази	54–72 мг 4 рази
Аналоги простацикліну (в/в або п/ш)		
Епопростенол в/в	2 нг/кг/хв	Визначення толерантності і ефективності; типова доза протягом року 16 нг/кг/хв
Трептостеніл в/в	1,25 нг/кг/хв	Визначення толерантності і ефективності; типова доза протягом року 25–60 нг/кг/хв

Алгоритм лікування пацієнтів з ідіопатичною, спадковою або пов'язаною з прийомом лікарських засобів ЛАГ без кардіопульмональної коморбідності з визначеним низьким або проміжним ризиками стартово розпочинається з двокомпонентної специфічної терапії, яка включає блокатор рецептора ендотеліну-1 та інгібітора фосфодіестерази 5 типу (табл. 14). Необхідно регулярно, щонайменше 1 раз на 2–6 міс. проводити оцінку терапії, що проводиться. Пацієнтам з ЛАГ, які на тлі терапії досягли статусу низького ризику (табл. 10) після початкової терапії рекомендується продовжити лікування в тому ж обсязі. У пацієнтів із проміжним низьким ризиком, незважаючи на терапію з використанням блокатора рецептора ендотеліну-1 та інгібітора фосфодіестерази 5 типу, слід розглянути можливість додавання селексіпагу для зменшення ризику клінічного погіршення (клас IIa). У цих пацієнтів також можна розглянути можливість переходу з інгібітора фосфодіестерази 5 типу на ріоцигуат (клас IIb).

Таблиця 14. Рекомендації щодо початкової р/о комбінованої терапії препаратами для пацієнтів з ідіопатичною, спадковою або пов'язаною з прийомом лікарських засобів ЛАГ без супутніх серцево-легеневих захворювань

Рекомендація	Клас	Рівень
Рекомендована початкова комбінована терапія амбрізентаном і тадалафілом	I	B
Рекомендується початкова комбінована терапія мацїтентаном і тадалафілом	I	B
Слід розглянути початкову комбіновану терапію з іншими блокаторами рецептора ендотеліну-1 та інгібітора фосфодіестерази 5 типу	IIa	B
Початкова комбінована терапія мацїтентаном, тадалафілом і селексіпагом не рекомендована	III	B

Стартова терапія пацієнтів високого ризику розпочинається з блокатора рецептора ендотеліну-1 та інгібітора фосфодіестерази 5 типу з додаванням в/в або п/ш епопростенолу або трепростинілу та подальшим направленням на оцінку ефективності терапії (клас IIa). Якщо додавання в/в або п/ш аналогів простацикліну є неможливим, можна розглянути додавання селексіпагу або переходу з інгібітора фосфодіестерази 5 типу на ріоцигуат (клас IIa).

При наявності у пацієнтів з ідіопатичною, спадковою або пов'язаною з прийомом лікарських засобів ЛАГ кардіолегеневої коморбідності, стартову терапію слід розпочинати з одного препарату, блокатора рецептора ендотеліну-1 або інгібітора фосфодіестерази 5 типу (клас IIa).

При неефективності медикаментозного лікування слід розглянути інтервенційне або хірургічне лікування. З цією метою може проводитися декомпресія правих відділів серця зі збереженням системного кровотоку: балонна передсердна септостомія або шунт Поттса (з'єднання лівої ЛА та низхідної артерії). Може також розглядатися проведення радіочастотної денервації ЛА, що забезпечує нівелювання ефектів симпатoadреналової системи щодо звуження і ремоделювання легеневої судин через баро-

рефлекс, опосередкований рецепторами розтягування.

Критеріями направлення пацієнтів з ЛАГ на трансплантацію комплексу легені – серце є:

- потенційно відповідні пацієнти, для яких трансплантація комплексу серце – легені може бути варіантом у разі неефективності медикаментозного лікування;
- пацієнти з проміжним або високим ризиками, оцінка ризику REVEAL > 7 балів на оптимальній медикаментозній терапії;
- прогресування захворювання або нещодавня госпіталізація з приводу погіршення перебігу ЛАГ;
- необхідність в/в або п/ш терапії аналогами простацикліну;
- відомі або підозрювані варіанти високого ризику, такі як вено-оклюзивна хвороба легень або легенева капілярна гемангіоматоз, системний склероз або великі та прогресуючі аневризми легеневої артерії;
- ознаки вторинної дисфункції печінки або нирок внаслідок ЛАГ або інших потенційно небезпечних для життя ускладнень, таких як повторне кровохаркання.

Таким чином, до листа очікування вносять пацієнтів, які повністю обстежені та підготовлені до трансплантації, з високим ризиком або оцінкою ризику REVEAL > 10 при медикаментозному лікуванні ЛАГ, яке зазвичай включає в/в або п/ш аналоги простацикліну. Це пацієнти з прогресуючою гіпоксемією, прогресуючою, але не кінцевою стадією дисфункції печінки або нирок унаслідок ЛАГ або кровохарканням, що загрожує життю.

Наведений алгоритм лікування є специфічним для 1 клінічної групи ЛГ і не повинен екстраполюватися на пацієнтів інших клінічних груп. З огляду на особливості патогенезу вторинних ЛГ, лікувальні заходи мають бути спрямовані на лікування основного захворювання.

Клінічний приклад

Пацієнт Х, 36 р. При зверненні скаржить на задуху при незначному фізичному навантаженні (100–150 м), набряки нижніх кінцівок, збільшення живота за обсягом, мерзлякуватість пальців рук та ніг при $t + 20-18^{\circ}\text{C}$, дигітальні виразки.

З анамнезу хвороби відомо, що клінічно значуща задуха з'явилася приблизно 3 місяці тому. Протягом останнього тижня значно знизилася толерантність до фізичного навантаження, з'явилися набряки. Близько 5 років наявні мерзлякуватість пальців рук, блідість, ціаноз, еритема, потім дигітальні виразки.

При об'єктивному обстеженні встановлені наявність у пацієнта периферійного ціанозу та симптом тривалого заповнення капілярів. При аускультатії легень вислуховується жорстке дихання. Межі відносної серцевої тупості не розширені. При аускультатії серця тони ритмічні, нормальної звучності, акцент II тону на ЛА. АТ 115/66 мм рт. ст. ЧСС 80 уд/хв. Печінка виступає на 1 см з-під краю реберної дуги. Набряк гомілок.

Результати лабораторного обстеження. Дані аналізу крові свідчать про наявність у пацієнта еритроцитозу (еритроцити – $6,7 \times 10^{12}/\text{л}$) зі збільшенням рівня гемоглобіну до 173 г/л, а також підвищення ШОЕ до 33 мм/год без лейкоцитозу та без зсуву форми крові ліворуч. Також привертає увагу підвищення маркера запалення СРБ до 20 мг/л. Рівень NT-proBNP становить 2000 пг/л.



Рис. 3. ЕКГ пацієнта X.

Результати ЕКГ (рис. 3) свідчать про наявність у пацієнта гіпертрофії правого передсердя та правого шлуночка: P-pulmonale (виокий трикутний Р у II, III та aVf відведеннях; електрична вісь серця відхилена праворуч (кут α 120); у грудних відведеннях зміщення перехідної зони ліворуч та комплекс QRS у V1 у вигляді qR та у V6 – rS.

Наявність гіпертрофії та переважання правих відділів серця підтверджують результати Ехо-КГ: поперековий розмір ПП – 5,1 см, ПШ – 5,8 см; товщина стінки ПШ – 1,3 см. Також за даними Ехо-КГ встановлено, що вірогідність легеневої гіпертензії у пацієнта є дуже високою: швидкість регургітації на тристулковому клапані 3,5 м/с; СТ ЛА 65 мм рт. ст. Є також гідроперикард.

Враховуючи наявність у пацієнта клінічних проявів синдрому Рейно проведено лабораторне обстеження на системні захворювання сполучної тканини. Виявлено підвищення рівня антинуклеар-

Таблиця 15. Рекомендації щодо медикаментозної терапії при легеневій артеріальній гіпертензії, асоційованій із захворюваннями сполучної тканини (ESC, 2022)

Рекомендація	Клас	Рівень
Пацієнтам із ЛАГ, асоційованою зі СЗСТ, рекомендовано лікування основного захворювання відповідно до чинних рекомендацій	I	A
Пацієнтам із ЛАГ, асоційованим зі СЗСТ, рекомендований той самий алгоритм лікування, що й для пацієнтів з ІЛАГ	I	C

Summary

Pulmonary arterial hypertension

L. M. Yakovleva

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

The article, based on the recommendations of the European Society of Cardiology (2022), discusses the issues of definition, pathogenesis, classification and diagnosis of pulmonary hypertension. Particular attention is paid to the indications for conducting and interpreting the results of catheterization of the right heart chambers, with the allocation of groups of patients with precapillary, isolated postcapillary and combined pulmonary hypertension. The article outlines a diagnostic algorithm for individuals with suspected pulmonary arterial hypertension, as well as risk stratification of patients with a confirmed diagnosis. The issues of prescribing specific drug therapy for patients with pulmonary arterial hypertension, escalation of therapy, including indications for heart-lung complex transplantation, are considered.

Key words: pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, right heart catheterization, mean pulmonary artery pressure, pulmonary vascular resistance, precapillary pulmonary hypertension, isolated postcapillary pulmonary hypertension

Стаття надійшла в редакцію: 01.11.2025
Стаття пройшла рецензування: 07.11.2025
Стаття прийнята до друку: 14.11.2025

Received: 01.11.2025
Reviewed: 07.11.2025
Published: 14.11.2025

них антитіл (ANA Screen), антитіла Ig G 1,9 (індекс антитіл) та центромеру B (ANA Screen) антитіла Ig G > 8,0 (індекс антитіл). Надалі при консультації ревматолога у пацієнта встановлений діагноз: системна склеродермія, хронічний перебіг, II (генералізована) стадія, II ступінь активності з ураженням шкіри: набряк кистей, атрофія дрібних судин, синдром Рейно. Дифузний пневмосклероз.

Пацієнт був спрямований до експертного центру легеневої гіпертензії, де йому була проведена КППС: ТЛАСер 44 мм рт. ст., ТЗ ЛА 6 мм рт. ст. та ОЛС 4 од. Вуда.

Отже, у пацієнта доведена наявність прекапілярної легеневої ЛАГ (I група), асоційованої з СЗСТ (1.4.1).

Згідно з рекомендаціями ESC, 2022 (табл. 15), пацієнту була призначена подвійна специфічна терапія, а саме силденафіл 20 мг 3 рази; мацитантан 10 мг 1 раз. А також, для усунення набрякового синдрому, – спіронолактон 25 мг та торасемід 20 мг.

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

- 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG) // European Heart Journal. – 2022. – No. 43. – P. 3618–3731 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>.
- European Respiratory Society clinical practice guidelines: methodological guidance / B. Nagavci, T. Tonia, N. Roche [et al.] // ERJ Open Res. – 2022. – No. 8. – P. 0655–2021.
- Pulmonary vascular resistance and clinical outcomes in patients with pulmonary hypertension: a retrospective cohort study / B. A. Maron, E. L. Brittain, E. Hess [et al.] // Lancet Respir Med. – 2020. – No. 8. – P. 873–884.
- Diagnostic, prognostic and differential-diagnostic relevance of pulmonary hemodynamics during exercise - a systematic review / K Zeder., C. Banfi, G. Steinrisser-Allex [et al.] // Eur Respir J. – 2022. – No. 2. – P. 103181.
- Exercise pulmonary hypertension predicts clinical outcomes in patients with dyspnea on effort / J. E. Ho, E. K. Zern, E. S. Lau [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2020. – No. 75. – P. 17–26.
- Echocardiographic probability of pulmonary hypertension: a validation study / M. D'Alto, M. Di Maio, E. Romeo [et al.] // Eur Respir J. – 2022. – P. 2102548. doi:10.1183/13993003.02548-2021. Epub ahead of print.
- Курс лекцій з клінічної кардіології / О. О. Бутко, К. М. Єщенко, А. В. Жадан та ін. / за редакцією проф. В. Й. Целуйко. – Київ, 2020. – 592 с.

Проект «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

Випуск 4/2025

Фах: кардіологія

Модератор: кафедра кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна

Термін відправлення відповідей: протягом одного місяця з дати отримання журналу

Надсилати лише оригінали тестів

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ В. Н. КАРАЗИНА

Анкета учасника проекту «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

1. ПІБ _____
Прізвище, ім'я, по батькові

2. Лікарська атестаційна категорія (на даний момент) _____

3. Професійні дані

Спеціальність _____ Звання _____ Посада _____

Останнє удосконалення (вид) _____ Останнє удосконалення (років) _____

4. Місце роботи

Повна назва закладу _____

Повна адреса закладу _____

Відомча належність (підкреслити): МОЗ, МШС, МО, СБУ, МВС, АМН, ЛОО або ін. _____

5. Домашня адреса

Індекс _____ Область _____ Район _____ Місто _____

Вулиця _____ Будинок _____ Корпус _____ Квартира _____

6. Контактні телефони

Домашній _____ Робочий _____ Мобільний _____

7. E-mail _____

Особистий підпис _____

Я, _____ (П.І.Б.), даю свій дозвіл на обробку моїх, вказаних вище, персональних даних відповідно до сформульованої в анкеті (учасника проекту) мети

_____ Ваш підпис

Правила відповідей на тести:

Позначайте правильну відповідь на запитання.

Ви можете вказати один або декілька правильних варіантів відповідей.

Журнал «Ліки України» Ви і Ваші колеги можуть придбати:

1. Шляхом передплати через Укрпошту (передплатний індекс 40543).

2. На медичних заходах, де представлено журнал «Ліки України».

3. За сприяння представників фармацевтичних компаній, з якими Ви співпрацюєте.

Тестові питання для самоконтролю

1. Найінформативніший метод верифікації ідіопатичної легеневої гіпертензії:

- а) катетеризація правих порожнин серця;
- б) доплер-Ехо-кардіографія;
- в) рентгенографія органів грудної клітки.

2. Ідіопатична ЛГ частіше трапляється:

- а) у жінок;
- б) у чоловіків;
- в) у осіб похилого віку.

3. Діагностичний критерій ЛГ за даними катетеризації правих порожнин серця:

- а) підвищення середнього тиску в легеневій артерії (ЛА) ≥ 20 мм рт. ст. при навантаженні;
- б) підвищення середнього тиску в ЛА ≥ 20 мм рт. ст. у спокої;
- в) підвищення середнього тиску в ЛА ≥ 25 мм рт. ст. при навантаженні.

4. У патогенезі ЛАГ важливу роль відіграють:

- а) ендотеліальна дисфункція з розвитком тромбозу *in situ*;
- б) проліферація інтими та гіпертрофія гладком'язових клітин;
- в) усе перелічене.

5. При ЛАГ тиск заклинювання в легеневих капілярах:

- а) менше 15 мм рт. ст.;
- б) більше 15 мм рт. ст.;
- в) більше 25 мм рт. ст.

6. Найбільш ранній клінічний прояв ЛГ:

- а) кашель;
- б) запаморочення;
- в) задишка при фізичному навантаженні.

7. Метою проведення гострого тесту з вазодилаторами є оцінка:

- а) структурного ураження міокарда;
- б) наявності рубцевих змін;
- в) виявлення групи пацієнтів, яким підходить лікування високими дозами антагоністів кальцію.

8. Синдром Ейзенменгера є результатом:

- а) скидання крові зліва направо;
- б) скидання крові справа наліво або двоспрямованого скидання;
- в) не залежить від системно-легеневих шунтів.

9. Морфологічні зміни судин легень при ЛАГ характеризуються:

- а) дилатацією просвіту легеневої артерії;

б) поступовим звуженням просвіту дрібних і середніх судин системи легеневої артерії внаслідок потовщення внутрішньої судинної оболонки;

- в) поступовою дилатацією просвіту дрібних і середніх судин системи легеневої артерії.

10. Проба з вазодилаторами короткої дії вважається позитивною, якщо:

- а) середній артеріальний тиск (АТ) в ЛА знижується ≥ 10 мм рт. ст. і досягає рівня ≤ 40 мм рт. ст. за умови, що серцевий викид збільшується або не змінюється;
- б) середній АТ в ЛА підвищується ≥ 10 мм рт. ст. за умови, що серцевий викид збільшується або не змінюється;
- в) середній АТ в ЛА знижується ≥ 10 мм рт. ст. за умови, що серцевий викид зменшується.

11. На ЕКГ при ІЛГ можуть спостерігатися такі зміни:

- а) блокада правої ніжки пучка Гіса;
- б) S I Q III;
- в) відхилення осі серця вправо, ознаки гіпертрофії правого шлуночка.

12. Блокатори β -адренорецепторів можуть бути призначені:

- а) пацієнтам усіх клінічних груп ЛГ;
- б) пацієнтам 1 клінічної групи ЛГ;
- в) пацієнтам 2 клінічної групи ЛГ.

13. Показання до операції:

- а) неефективність консервативних способів лікування;
- б) рання стадія ІЛГ;
- в) наявність тиску в легеневій артерії понад 65 мм рт. ст.

14. Найефективнішою групою для лікування артеріальної ЛАГ є:

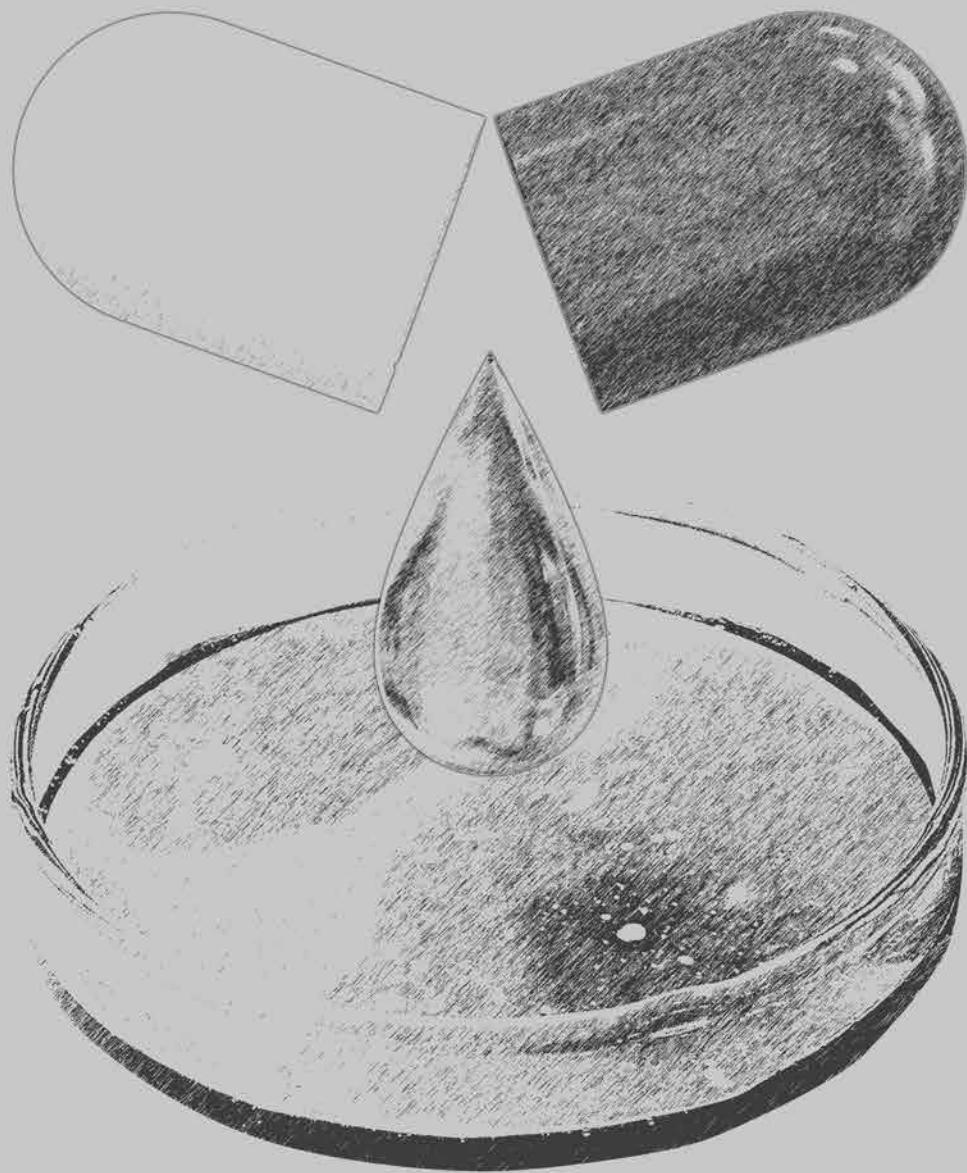
- а) вазодилатори й аналоги простацикліну;
- б) інгібітори АПФ і сартани;
- в) бета-блокатори.

15. Аналоги простацикліну (простаноїди) можна застосовувати:

- а) лише у пацієнтів 1 та 4 клінічних груп;
- б) лише у пацієнтів 4 клінічної групи;
- в) лише у пацієнтів 1 та 2 клінічних груп.

16. Інгібітори фосфодіестерази 5 типу (силденафіл, тадалафіл, варденафіл) можна застосовувати:

- а) при будь-якій клінічній групі ЛГ;
- б) лише у пацієнтів 1 та 4 клінічних груп;
- в) лише у пацієнтів 1 та 2 клінічних груп.



Оригінальні дослідження,
клінічні випадки

УДК 616.127-005.8:575.174.015.3

Н. Є. МІЩУК, К. І. КОВАЛЕНКО, В. Й. ЦЕЛУЙКО

/Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна/

Інфаркт міокарда у монозиготних близнюків: містика чи генетика?

Резюме

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є провідною причиною смертності у світі та має складну багатофакторну природу, в якій поєднуються генетичні й середовищні чинники. Особливу цінність для оцінки ролі спадковості в розвитку ІХС мають дослідження монозиготних близнюків. У статті наведено клінічний випадок розвитку гострого інфаркту міокарда у монозиготних братів-близнюків із майже одночасною маніфестацією захворювання (з інтервалом у 3 місяці), подібною анатомічною будовою коронарних артерій, типом атеросклеротичного ураження та клінічним перебігом. В обох пацієнтів діагностовано трисудинне ураження, оклюзію правої коронарної артерії, дисліпідемію 2-б типу за класифікацією Фредріксона, надлишкову масу тіла та тривалий стаж куріння. Обговорено можливий внесок спадкових факторів, зокрема холестеринового навантаження протягом життя, у розвитку ІХС. Представлене спостереження підтверджує значну роль генетичної схильності у розвитку та перебігу коронарного атеросклерозу, а також демонструє потребу у своєчасному обстеженні і профілактичному лікуванні близнюків із сімейною історією ІХС, навіть за відсутності клінічних симптомів.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, монозиготні близнюки, генетична схильність, атеросклероз, фактори ризику

Ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається провідною причиною передчасної смерті в усьому світі. ІХС є багатофакторним захворюванням, у розвитку і перебігу якого доведена участь численних факторів зовнішнього середовища та генетичних чинників. Важливу роль у розвитку ІХС відіграє спадковість, внесок якої оцінюють у 40–60 % [1,2]. За даними Фремінгемського дослідження, наявність передчасної смерті в сімейному анамнезі визначала збільшення вірогідності розвитку ІХС більше ніж удвічі, після урахування традиційних факторів ризику (ФР) [3]. При вивченні спадкових чинників особливу цінність мають дослідження монозиготних близнюків, які надають унікальну можливість оцінити відносний вплив зовнішніх і генетичних факторів на розвиток ІХС, анатомічну будову коронарних артерій (КА) та їх атеросклеротичне ураження. Монозиготні близнюки мають однакову хромосомну послідовність ДНК, за винятком дуже невеликих похибок при її реплікації [4]. Крім того, близнюки поділяють однакові умови внутрішньоутробного розвитку, дату народження і однакові умови зовнішнього середовища на ранніх стадіях життя. Розуміння генетичних передумов розвитку ІХС є важливим для клінічної практики, оскільки відкриває шлях до виявлення захворювання на ранніх стадіях, що передують розвитку симптомів і незворотних ускладнень [5]. У цій роботі представлений клінічний випадок розвитку інфаркту міокарда (ІМ) у монозиготних близнюків з подібною анатомічною будовою коронарних артерій, їх атеросклеротичним ураженням та клінічним перебігом захворювання.

Клінічний випадок інфаркту міокарда у монозиготних близнюків

Хворий О. М., 48 років, відчув інтенсивний стискаючий біль за грудниною після емоційного стресу 30.01.2018. Біль супроводжу-

вався слабкістю, пітливістю, відчуттям нестачі повітря. Бригада швидкої медичної допомоги (ШМД) доправила пацієнта до відділення інтервенційної кардіології з діагнозом «Гострий коронарний синдром (ГКС) з елевацією сегмента ST». При коронарографії виявлено трисудинне ураження КА: тромботичну оклюзію середньої третини правої коронарної артерії (ПКА), 80 % стеноз середньої третини передньої міжшлуночкової гілки (ПМШГ) лівої коронарної артерії (ЛКА), 70 % стеноз дистального відділу огинаючої гілки (ОГ) ЛКА (рис. 1А, 5А). У ПКА встановлений стент без лікувального покриття Integrity BMS з відновленням просвіту і кровотоком TIMI 3 (рис. 1В). Медикаментозна терапія після стентування: тикагрелор – 90 мг × 2 рази на добу, аспірин – 100 мг, раміприл – 2,5 мг, розувастатин – 40 мг, пантопразол – 40 мг, бісопролол – 2,5 мг.

Із анамнезу: біль у грудній клітці з'явився вперше. В минулому значущих захворювань не було. Служив у десантних військах, брав участь у бойових діях, добре переносив великі фізичні навантаження. Підвищення артеріального тиску (АТ) не зафіксовано. Стаж куріння – близько 18 років, 1–2 пачки цигарок на добу. Алкоголь практично не вживав. Останнім часом працював у сфері транспортної логістики, з складними умовами праці (стреси, нічні зміни). Багато часу проводив за кермом. У сімейному анамнезі: у матері гіпертонічна хвороба (ГХ), інсульт в 56 років; батько помер у 60 років, документована причина смерті – «коронарний атеросклероз». Брат-близнюк, В.М., у минулому також офіцер-десантник, вважає себе здоровим.

Зріст – 184 см, вага – 95 кг, індекс маси тіла (ІМТ) – 28,1 кг/м². Кліренс креатиніну – 122 мл/хв.

ЕКГ 01.02.2018 – синусовий ритм з ЧСС 69/хв, еволюція Q-позитивного нижнього інфаркту міокарда з залученням задньо-базальних відділів лівого шлуночка (ЛШ) (рис. 2). В гострій фазі ІМ у пацієнта спостерігався пароксизм фібриляції передсердь.

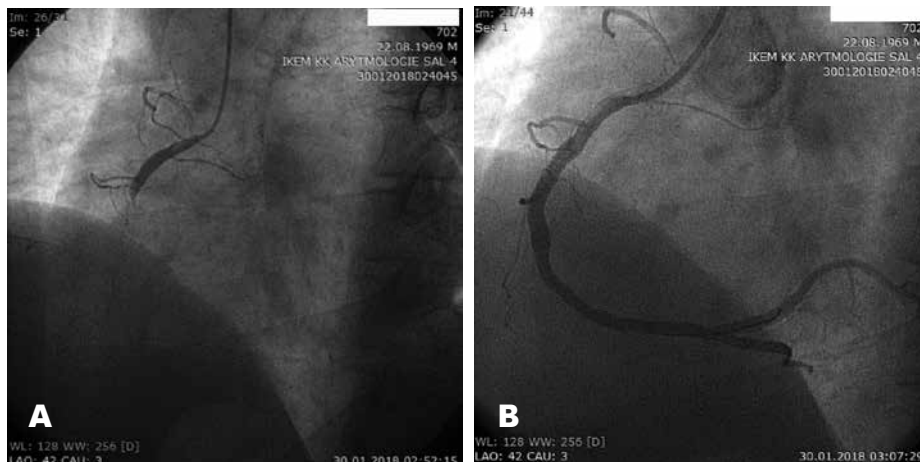


Рис. 1. Ангіографія правої коронарної артерії хворого О. М. до (А) і після (В) стентування 30.01.2018

Ехокардіографія 15.02.2018: ліве передсердя (ЛП) – 4,0 см, кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ – 5,2 см, кінцево-сistolічний розмір (КСР) ЛШ – 3,7 см, товщина міжшлуночкової перегородки (МШП) – 1,1 см, товщина задньої стінки ЛШ – 1,1 см, фракція викиду (ФВ) – 55 %. Легка гіпокінезія задньої стінки ЛШ.

За даними ліпідограми – дисліпідемія 2-б типу за класифікацією Фредріксона (табл. 1).

У інфарктному відділенні пацієнта відвідував брат-близнюк, В. М., зовні дуже схожий на нього. Усвідомлюючи, що подібність братів може бути не тільки зовнішньою, В. М. розпитали щодо можливих коронарних симптомів, рекомендували відмовитися від куріння і запропонували зняти ЕКГ і визначити ліпідний спектр крові. Посилаючись на



Рис. 2. ЕКГ хворого О. М. у 12 стандартних відведеннях і додаткових за Слопаком



Рис. 3. ЕКГ хворого В. М. у 12 стандартних відведеннях і додаткових відведеннях за Слопаком

обмеження часу він обіцяв зробити це пізніше.

Обстеження В. М. було проведено через 3 місяці за ургентними показаннями. Вранці 03.05.2018 у нього з'явилися інтенсивний тиснучий біль у ділянці серця, відчуття нестачі повітря, слабкість. Через 1 годину бригадою ШМД доставлений до МКЛ № 8 м. Харкова з діагнозом: «ГКС з елевацією сегмента ST».

На ЕКГ – елевація ST у відведеннях II, III, aVF, депресія ST в I, aVL, V2-V6 (максимально в V2-V3), елевація ST у додаткових відведеннях за Слопаком S1-S4. Часті ранні шлуночкові екстрасистоли на тлі синусового ритму з ЧСС 65/хв (рис. 3).

При коронарографії виявлене трисудинне ураження КА: оклюзія ПКА у середній третині, 50 % стеноз ПМШГ ЛКА проксимально до середньої третини, 60 % стеноз ОГ ЛКА (рис. 4А, 5В). Проведена реканалізація ПКА, встановлений стент без лікувального покриття CHROMA BMS (рис. 4В).

Медикаментозна терапія після стентування: тикагрелор – 90 мг × 2 рази на добу, аспірин – 100 мг, раміприл – 2,5 мг, розувастатин – 40 мг, пантопразол – 40 мг, небіволор – 2,5 мг.

Із анамнезу: біль у грудній клітці з'явився вперше. У 2015 р. – ниркова коліка, інших значущих захворювань не було. Служив у десантних військах, брав участь у бойових діях, добре переносив великі фізичні навантаження. АТ не підвищувався. Стаж куріння – 18 років, 1–2 пачки цигарок на добу. Алкоголь практично не вживав. Останнім часом працював фельдшером ШМД, робота пов'язана зі стресами, нічними змінами, епізодично – фізичними навантаженнями.

Зріст – 185 см, вага – 102 кг, ІМТ – 29,8 кг/м². Кліренс креатиніну – 142 мл/хв.

Ехокардіографія 08.05.2018: ЛП – 4,1 см, КДР ЛШ – 5,5 см, КСР ЛШ – 4,3 см, товщина МШП – 0,9 см, товщина задньої стінки ЛШ – 1,0 см, ФВ – 44 %. Гіпокінезія в нижньому базальному сегменті ЛШ.

За даними ліпідограми – дисліпідемія 2-б типу за класифікацією Фредріксона (табл. 1).

Таб. 1. Показники ліпідного обміну братів-близнюків О.М. і В.М.

Показник ліпідного обміну	О. М.	В. М.
Загальний холестерин, ммоль/л	6,29	6,18
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,86	0,90
Тригліцериди, ммоль/л	2,41	2,69
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,09	1,22
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,34	4,06
Коефіцієнт атерогенності	6,31	5,86

При подальшому спостереженні у першого пацієнта, О.М., розвинулась стабільна стенокардія II ФК, і в серпні 2018 року в плановому порядку проведено стентування ПМШГ і ОГ ЛКА (стен-ти з лікувальним покриттям). Після втручання стан пацієнта покращився, він відмовився від куріння, продовжував в повному обсязі призначену медикаментозну терапію.

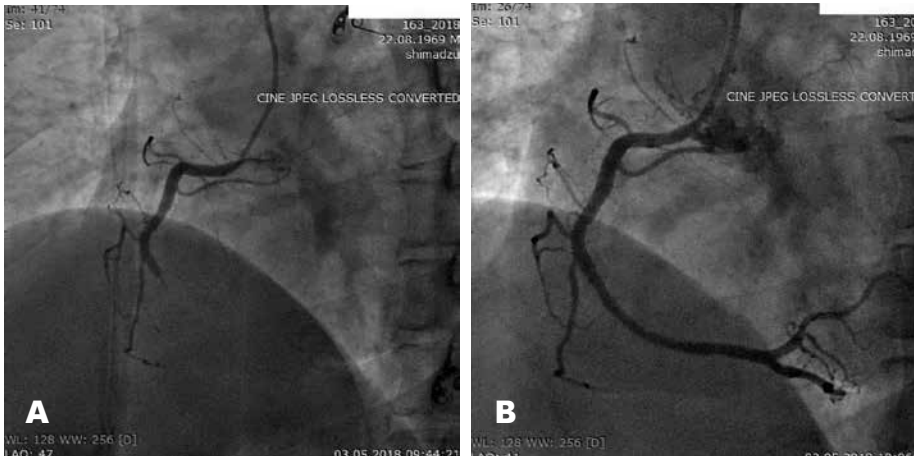


Рис. 4. Ангіографія правої коронарної артерії хворого В. М. до (А) та після (В) стентування 03/05/2018

З початку повномасштабного вторгнення в лютому 2022 року О. М. неодноразово виїжджав до зони бойових дій, брав участь у відновленні пошкодженого озброєння. На фоні зміни способу життя, нерегулярного прийому ліків, поновлення куріння підвищився АТ і повернулись напади стенокардії. В серпні 2022 року госпіталізований до кардіологічного відділення з нестабільною (прогресуючою) стенокардією, а в лютому 2023 року при проходженні військово-лікарської експертизи визнаний непридатним до військової служби з виключенням з військового обліку. Через 1 рік, 13 лютого 2024 року, пацієнт О. М. раптово помер на фоні тривалого ангінозного нападу. Ця подія стала тяжкою психологічною травмою для його брата-близнюка і приводом для його обстеження.

Після першого інфаркту, перенесеного в травні 2018 року, В. М. повернувся до роботи, скарг на біль у грудній клітці не було, але турбувала задишка при фізичному навантаженні вище середнього рівня. Призначені препарати приймав нерегулярно, продовжував курити. Двічі, в листопаді 2018 і червні 2019 року, був госпіталізований до кардіологічного відділення з діагнозом нестабільна (прогресуюча) стенокардія, а в березні 2021 року переніс повторний задній ІМ, в гострому періоді якого було імплантовано 2 стенти (точних даних немає).

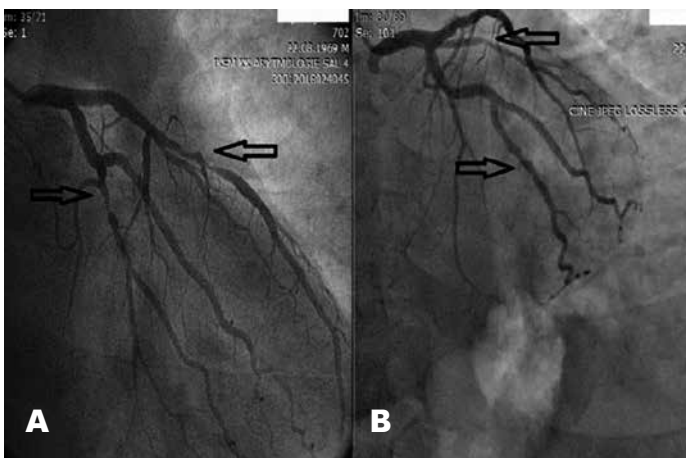


Рис. 5. Ангіографія лівої коронарної артерії пацієнтів О. М. (А, 30.01.2018) і В. М. (В, 03.05.2018) (стрілками відзначені стенозовані ділянки)

З перших днів війни В.М. брав участь у бойових діях на території Харківської області в лавах НГУ. На момент обстеження після раптової смерті брата в лютому 2024 року періодично приймав лише бісопролол. Відмічав підвищення систолічного тиску до 180 мм рт. ст., задишку при фізичному навантаженні, багато куриє. Тест з навантаженням (велоергометрія) не завершений через появу вираженої задишки на початку ступеня 125 вт. (середня толерантність до фізичного навантаження). Пацієнт отримав рекомендації відновити прийом статинів і аспірину, були призначені бісопролол і раміприл.

Через рік при контрольному огляді – значне погіршення самопочуття: напади інтенсивного болю в лівій половині грудної клітки, задишка при помірному фізичному навантаженні, напади серцебиття, набряки нижніх кінцівок, підвищення АТ, відчуття тривоги і страху. Протягом року постійно приймав бісопролол 5 мг і комбінацію аспірин 100 мг/розувастатин 10 мг. Переніс документований напад фібриляції передсердь з медикаментозним відновленням ритму. При обстеженні – порушення процесів реполяризації в задньо-бокових відділах ЛШ, фіброзні зміни та гіпокінез нижньо-бокових сегментів ЛШ, помірно знижена ФВ (41 %). За даними велоергометрії – тест позитивний за клінічними критеріями, толерантність до фізичного навантаження середня, часта шлуночкова екстрасистолія, асоційована з фізичним навантаженням.

Коронарографія 13.03.2025 р.: субоклюзія ПМШГ АКА 99 % на межі проксимального і медіального сегментів; ОГ АКА – початкові атеросклеротичні зміни; друга діагональна гілка ОГ АКА – стенований сегмент прохідний, без ознак рестенозу, стеноз перед стентом 50 %; ПКА – стеноз в проксимальному сегменті 50 %, стенований сегмент непрохідний, в гирлі стенованого сегмента рестеноз 100 %. Проведене стентування ПМШГ АКА послідовно двома стентами («stent by stent») DES Resolute Integrity з покриттям зотаролімум, реканалізація і стентування хронічної оклюзії ПКА, DES Inspiron з покриттям сіролімум (рис. 6, 7).

Медикаментозна терапія: тикагрелор 90 мг 2 рази на день, Аспірин 100 мг, Розувастатин 30 мг, Езетиміб 10 мг, Бісопролол 5 мг, Емпагліфлозин 10 мг, Ранолазин 500 мг 2 рази на день. Стан пацієнта суттєво покращився. Наразі після тривалого лікування і відпустки продовжує військову службу в лавах НГУ. Добре переносить помірні фізичні навантаження, стенокардія не рецидивує.

Обговорення

Розвиток ІХС відбувається під впливом численних генетичних чинників і факторів зовнішнього середовища. Наразі встановлено щонайменше 36 локусів, які пов'язані з виникненням ІХС через одноступінчастий поліморфізм. Вважають, що генетична схильність до ІХС частіше пов'язана не з рідкісними варіантами генів високого ризику, а з кумулятивним ефектом декількох алелей з невеликим індивідуальним ризиком [3]. Завдяки дослідженням близнюків встановлений зв'язок генетичних чинників із низкою відомих факторів

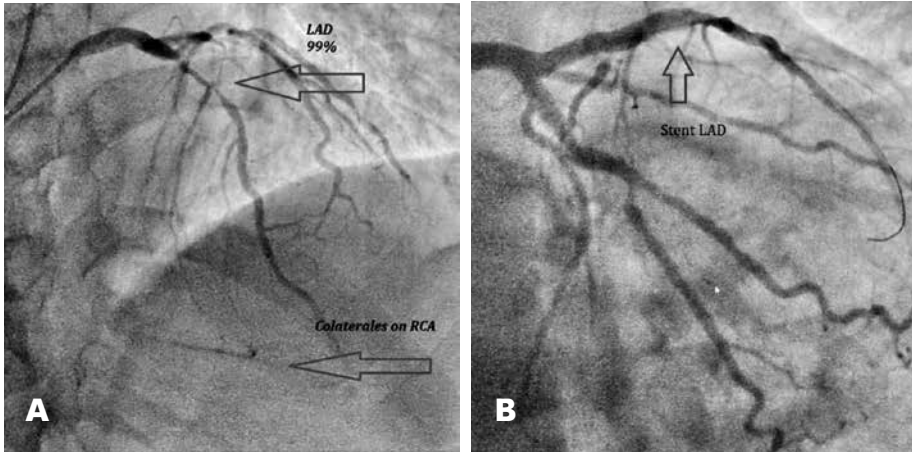


Рис. 6. Ангіографія лівої коронарної артерії хворого В. М. до (А) та після (В) перкутанного втручання 13.03.2025 р.

ризик ІХС, в тому числі рівнем ліпідів, АТ, курінням, індексом маси тіла, фізичною активністю, рівнями С-реактивного протеїну і гомоцистеїну плазми та діабетом [6]. Близнюковий дизайн досліджень продемонстрував значний вплив генетичних факторів на концентрацію в плазмі атерогенних ліпопротеїдів, гемостатичних протеїнів та менш відомих модюляторів атеротромбозу [7, 8]. Монозиготні близнюки поділяють спільний геном і нерідко спільні ФР, що визначає високу вірогідність паралельного розвитку ІХС протягом життя.

Генетична схильність до смерті від ІХС була продемонстрована в класичному дослідженні близнюків Swedish Twin Registry (Шведському реєстрі близнюків) на підставі спостереження більше 20 тисяч близнюків протягом 26 років [1]. Встановлено, що якщо один із чоловіків-близнюків помирає від ІМ, його живий брат має 50 % вірогідність смерті від ІХС у віці до 55 років, що в 20 разів вище за відповідний ризик у загальній популяції. Генетичний вплив на розвиток ІХС у живого близнюка тим більший, чим молодшим був його брат на час розвитку фатального інфаркту; у випадках більш пізньої смерті відповідно збільшується вплив факторів навколишнього середовища. Дані щодо жінок-близнюків демонструють подібні тенденції [1, 5, 9].

У дослідженні Danish Twin Concordance Study (Датське дослідження конкордатності близнюків) встановлена вища ймовірність

коронарних артерій (об'єм атеросклеротичних бляшок і індекс коронарного кальцію) значною мірою генетично детерміновані, в той час як на об'єм некальцифікованих бляшок переважно впливали фактори зовнішнього середовища [12].

Внесок спадковості у ризик розвитку атеросклеротичного ураження коронарних артерій відрізняється в залежності від локалізації процесу. За даними Fisher et al. (2005), отриманими при вивченні когорти 882 братів і сестер, ураження стовбура лівої коронарної артерії та проксимальна локалізація атеросклерозу переважно генетично детерміновані, на відміну від дистальних уражень, які більшою мірою залежать від зовнішніх факторів [13].

Дослідження коронарного кровотоку у монозиготних близнюків в цілому нечисленні і представлені переважно окремими спостереженнями. В деяких із повідомлень спостерігали подібність анатомічної будови і атеросклеротичного ураження коронарних артерій, інші ж знаходили значні відмінності коронарного кровообігу між близнюками. В одному із відносно великих спостережень Frings et al. (2000) порівнювали коронарний кровообіг у 3 монозиготних і 3 дизиготних пар близнюків, і встановили кращу відповідність домінантності коронарних артерій у дизиготних близнюків. Автори дійшли до висновку, що патерн коронарного крово-

постачання не є однозначно детермінованим спільними генами, а скоріше визначається локальними факторами, які діють під час формування серця [14].

Існують повідомлення про близьку за часом маніфестацію ІХС у близнюків, насамперед монозиготних, коли прояви ІХС виникали з різницею в декілька місяців, причому анатомія і атеросклеротичне ураження КА були подібними [15, 16]. Більше того, нещодавно К. Kassab і V. Gupta (2023) опублікували перше повідомлення про одночасний ГКС з елевацією сегмента ST у монозиготних близнюків [17]. Двоє братів, монозиготних близнюків віком 54 роки, перебували у спортзалі, де у одного з них виник інтенсивний ангінозний біль,

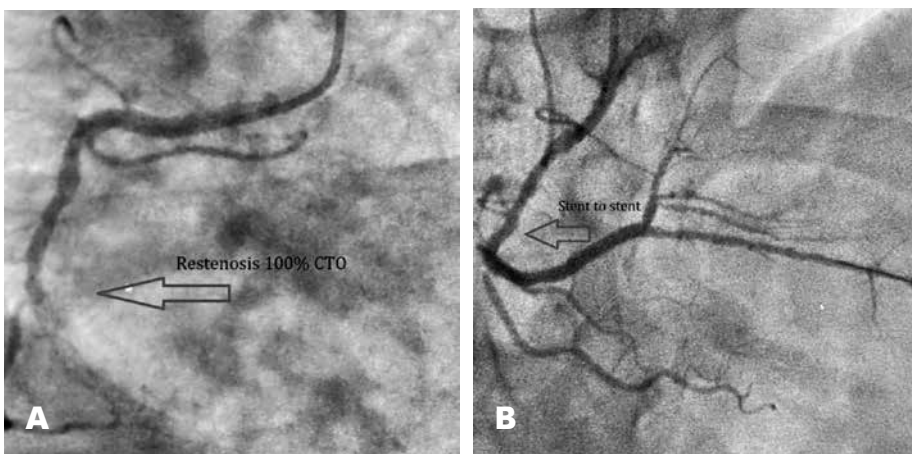


Рис. 7. Ангіографія правої коронарної артерії хворого В. М. до (А) та після (В) перкутанного втручання 13.03.2025 р.

який став тригером для подібних симптомів у брата. На ЕКГ в обох випадках була зафіксована елевація сегмента ST. Автори повідомлення звертають увагу на тісний емоційний та соціальний зв'язок, що існує між близнюками, на додаток до спільних генетичних передумов розвитку коронарного атеросклерозу [17].

У 2020 р. дослідники із Туреччини [18] представили спостереження монозиготних 36-річних братів-близнюків з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією (ГСГХ), високим рівнем Lp(a) і раннім розвитком ІХС (ІМ в 32 роки у одного з близнюків, стенокардія з 33 років і ІМ в 36 років у другого). У сімейному анамнезі близнюків були виявлені випадки перших серцево-судинних подій приблизно в такому ж віці, 32–34 роки. Автори вважають, що цей аспект може бути важливим у родинах з ГСГХ, коли після досягнення певного віку кумулятивна експозиція ЛПНЩ перевищує поріг серцево-судинних подій. На думку авторів, це спостереження свідчать на користь гіпотези холестеринового навантаження протягом життя [18]. Згідно з цією гіпотезою, умовою розвитку серцево-судинних захворювань є перевищення теоретичного рівня накопичення ЛПНЩ, який протягом життя має досягти 6000–9000 мг/дл [19]. Розрахунок авторів спостереження демонструє, що близнюки в цій родині досягли зазначеного рівня у віці близько 30 років [18]. Розуміння гіпотези холестеринового навантаження може бути корисним при проведенні первинної та вторинної профілактики у родинах з ГСГХ.

У публікації Kamzolas O. та співавт. (2023) узагальнені дані літератури щодо одночасного розвитку ІХС у монозиготних близнюків; автори провели систематичний огляд літератури і відібрали для аналізу 25 повідомлень про відповідні клінічні випадки (31 пара монозиготних близнюків, включно із власним спостереженням авторів) [20]. Середній вік пацієнтів становив 45 ± 12 років, чоловіків було 81 %. Основні висновки аналізу: 1) майже одночасний розвиток захворювання, переважно у вигляді ГКС, спостерігався у 81 % пацієнтів; 2) у всіх досліджених близнюків був щонайменше 1 фактор серцево-судинного ризику, найчастіше ІХС в родинному анамнезі; 3) генетичний аналіз дозволив встановити мутації, пов'язані з розвитком ІХС, у 5 з 6 обстежених цим методом пар близнюків; 4) конкордантна анатомічна будова коронарного русла спостерігалась у 79 % пар; 5) конкордантність коронарних уражень встановлена у 77 % обстежених, переважна більшість із них поділяла однакові фактори ризику; 6) у 84 % близнюків були виявлені тільки проксимальні ураження коронарних артерій [20].

Представлений нами клінічний випадок розвитку ІМ у монозиготних близнюків наочно ілюструє роль спадковості в розвитку і перебігу ІХС. Пацієнти поділяли також спільні ФР (обтяжений сімейний анамнез, дисліпідемія, надлишкова вага, куріння). В обох близнюків відзначалася дисліпідемія 2-б типу за класифікацією Фредріксона, зі збігом більшості показників ліпідограми в цілих числах (таб. 1). Розрахунок холестеринового навантаження протягом життя (48 років на час першого ІМ) становив 8054 мг/дл для О. М. і 7536 мг/дл для В. М., тобто знаходився в діапазоні порогових значень для розвитку серцево-судинних захворювань, і виявився вищим у близнюка, який першим переніс ІМ.

У нашому спостереженні ГКС з елевацією сегмента ST розвинувся у братів з інтервалом всього в 3 міс. При порівнянні результатів першої коронарографії, що була проведена кожному з них

у гострому періоді ІМ, очевидно подібність анатомії коронарного русла з оклюзією ПКА на тлі трисудинного ураження (ПКА, ПМШГ та ОГ ЛКА). Картина ЕКГ в обох випадках відображала формування ІМ задньої локалізації. В подальшому у братів спостерігався прогресуючий перебіг ІХС з повторними госпіталізаціями і втручаннями. Результати обстеження пацієнта В. М. в 2025 році, через 1 рік після раптової смерті його брата-близнюка, вказували на високий ризик раптової смерті і в нього (субоклюзія ПМШГ ЛКА, часта шлуночкова екстрасистоля, асоційована з фізичним навантаженням). На жаль, в жодного з братів не був визначений рівень Lp(a), відомого як потужний фактор розвитку ІХС у молодому віці і чинник прогресуючого перебігу захворювання.

Водночас потрібно відзначити, що й умови життя братів-близнюків, чинники ризику також були багато в чому схожими: служба в десантних військах, тривалий стаж куріння, гіподинамія та стреси перед розвитком першого інфаркту. З великою частотою впевненості можна припустити, що своєчасні активні профілактичні заходи (призначення статинів і антитромбоцитарних препаратів, відмова від куріння) могли б запобігти розвитку ІМ у другого брата-близнюка. Немає також сумніву в тому, що умови війни з суттєвою зміною способу життя та відсутністю можливостей для послідовного лікування значною мірою відповідальні за раптову смерть одного з братів і швидке прогресування коронарного атеросклерозу в іншого.

Висновки

Розвиток ІХС у монозиготних близнюків значною мірою генетично детермінований і відрізняється наявністю в них спільних факторів ризику, зі значною вірогідністю подібної анатомічної будови коронарних артерій і їх атеросклеротичного ураження. Маніфестація захворювання в парі близнюків може відбуватись майже одночасно. В клінічному плані це означає потребу в ретельному обстеженні і спостереженні близнюків зі встановленою ІХС, в тому числі в молодому віці і за відсутності симптомів, оскільки ефект генетичного ризику може бути зменшений за рахунок модифікації способу життя і своєчасно призначеної терапії.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

Список використаної літератури

1. Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins / M. E. Marenberg, N. Risch, L. F. Berkman [et al.] // *N Engl J Med.* – 1994. – 330(15). – P. 1041–1046. doi: 10.1056/NEJM199404143301503.
2. Heritability of death from coronary heart disease: a 36-year follow-up of 20 966 Swedish twins / S. Zdravkovic, A. Wienke, N. L. Pedersen [et al.] // *J Intern Med.* – 2002. – No. 252 (3). – P. 247–254. doi: 10.1046/j.1365-2796.2002.01029.x.
3. McPherson R. Genetics of Coronary Artery Disease / R. McPherson, A. Tybjaerg-Hansen // *Circ Res.* – 2016. – No. 118 (4). – 564–578. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306566.
4. The Genetics of Coronary Heart Disease: The Contribution of Twin Studies / A. Evans, G. C. M. van Baal, P. McCarron [et al.] // *Twin Res.* – 2003. – No. 6. – P. 432–441.
5. Twinning: Coronary Artery Disease in Monozygotic Twins / M. C. Smith, J. R. Baker, E. Gleaves [et al.] // *Cureus.* – 2023. – No. 13 (7). – P. e16139. DOI 10.7759/cureus.16139
6. Non-identical yet similar: presentation of coronary artery disease in dizygotic twins / S. Patil, R. Ramalingam, K. Subramanyam [et al.] // *Cardiovasc Diagn Ther.* – 2015. – No. 5 (2). – P. 145–149. doi: 10.3978/j.issn.2223-3652.2015.01.11.
7. The genetics of haemostasis: A twin study / M. deLange, H. Snieder, R. A. Ariëns [et al.] // *Lancet.* – 2001. – 357. – P. 101–105.

8. Lipoprotein(a) in women twins: Heritability and relationship to apolipoprotein(a) phenotypes / M. A. Austin, C. Sandholzer, J. Selby [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 1992. – No. 51. – P. 829–840.
9. Turley A. J. Simultaneous presentation of coronary heart disease in identical twins / A. J. Turley, V. Chen, J.A. Hall // *Postgrad Med J.* – 2008. – No. 84. – P. 100–102. doi: 10.1136/pgmj.2007.064493.
10. Coronary artery disease in twins / D. R. Holmes, A. J. Kennel, H. C. Smith [et al.] // *Br. Heart J.* – 1981. – No. 45. – P. 193–197.
11. Coronary artery disease in identical twins / L. E. Samuels, F. S. Samuels, M. P. Thomas [et al.] // *Ann Thorac Surg.* – 1999. – No. 68. – P. 594–600. doi: 10.1016/s0003-4975(99)00629-3.
12. Heritability of Coronary Artery Disease: Insights From a Classical Twin Study / Z. D. Drobni, M. Kolossvary, J. Karady [et al.] // *Circ Cardiovasc Imaging.* – 2022. – No. 15 (3). – P. e013348. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.121.013348.
13. Distinct heritable patterns of angiographic coronary artery disease in families with myocardial infarction / M. Fischer, U. Broeckel, S. Holmer [et al.] // *Circulation.* – 2005. – No. 111. – P. 855–862.
14. Comparative coronary anatomy in six twin pairs with coronary artery disease / A. M. Frings, B. Mayer, W. Böcker [et al.] // *Heart.* – 2000. – No. 83 (1). – P. 47–50. doi: 10.1136/heart.83.1.47.
15. Enigma of Twins: Identical Presentation and Angiographic Lesion in Monozygotic Twins / A. P. Singh, A. Raj, B. Bankar, R. K. Nath // *J Saudi Heart Assoc.* – 2022. – No. 34 (1). – P. 6–10. doi: 10.37616/2212-5043.1291.
16. Déjà vu: coronary artery disease in monozygotic twins / W. Grabowicz, K. Masiarek, I. Warchol [et al.] // *Kardiol Pol.* – 2019. – No. 77 (9). – P. 86–887. doi: 10.33963/KP.14910.
17. Kassab K. Simultaneous ST-elevation myocardial infarction in monozygotic twins: a case report of entangled twins / K. Kassab, V. Gupta // *European Heart Journal – Case Reports.* – 2023. – No. 7. – P. 1–7 <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytad050>.
18. Monozygotic twins with familial hypercholesterolemia and high lipoprotein(a) levels leading to identical cardiovascular outcomes: Case report and review of the literature / M. Kayıkçıoğlu, H. G. Uzun, A. Tetik Vardarlı, L. Tokgözoğlu // *Türk Kardiyol Dern Ars.* – 2020. – No. 48 (5). – P. 531–538. English. doi: 10.5543/tkda.2020.62185.
19. Establishing a national screening programme for familial hypercholesterolaemia in Lithuania / Z. Petrulioniene, U. Gargalskaite, S. Kutkiene [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2018. – No. 277. – P. 407–412.
20. Concomitant Coronary Artery Disease in Identical Twins: Case Report and Systematic Literature Review / O. Kamzolas, A. S. Papazoglou, E. Gemousakakis [et al.] // *J Clin Med.* – 2023. – No. 12 (17). – P. 5742. doi: 10.3390/jcm12175742.

Summary

Myocardial Infarction in Monozygotic Twins: Mystery or Genetics?

N. Ye. Mishchuk, K. I. Kovalenko, V. Y. Tseluyko

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

Ischemic heart disease (IHD) remains the leading cause of mortality worldwide and represents a multifactorial disorder influenced by both genetic and environmental factors. Studies involving monozygotic twins are of particular value for assessing the role of heredity in IHD development. The article presents a clinical case of acute myocardial infarction (MI) in monozygotic twin brothers with nearly simultaneous manifestation of the disease (within a 3-month interval), similar coronary artery anatomy, type of atherosclerotic lesions, and clinical course. Both patients were diagnosed with three-vessel coronary disease, right coronary artery occlusion, type IIb dyslipidemia according to the Fredrickson classification, overweight, and long-term smoking history. The possible contribution of hereditary factors, particularly lifetime cholesterol burden, to IHD pathogenesis is discussed. This observation supports the significant role of genetic predisposition in the development and progression of coronary atherosclerosis and highlights the importance of early screening and preventive treatment for twins with a family history of IHD, even in the absence of clinical symptoms.

Key words: ischemic heart disease, myocardial infarction, monozygotic twins, genetic predisposition, atherosclerosis, risk factors

УДК 616.94-053.2/.5-008-07-08-037.72

І. М. ЯЧНИК^{1,2}, Н. П. КАРПЕНКО², О. В. МЕТЛЕНКО², Р. В. РЕГОТУН³, Є. Л. МАРКІН², Є. А. ЛИСЕНКО²¹Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, Україна²Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», Київ, Україна³Медичний центр державної служби України з надзвичайних ситуацій, Київ, Україна/

Використання кетаміну в хірургії та інтенсивній терапії

Резюме

У статті розглянуто історію відкриття, фармакологічні властивості та сучасне клінічне застосування кетаміну в хірургії та інтенсивній терапії. Автори простежують еволюцію використання препарату, підкреслюючи його унікальність як дисоціативного анестетика та неконкурентного антагоніста NMDA-рецепторів, що забезпечує анальгезію без значного пригнічення дихання чи серцево-судинної діяльності. Висвітлено клінічні дослідження, які доводять ефективність застосування субанестетичних доз кетаміну, наведено дані мета-аналізів, що підтверджують користь комбінування кетаміну з опіоїдами у післяопераційному періоді без істотного підвищення ризику побічних ефектів. Зазначено, що кетамін залишається важливим компонентом мультимодальної анальгезії у хірургічній та реанімаційній практиці, поєднуючи ефективність, безпечність і широкий терапевтичний потенціал у дорослих і дітей.

Ключові слова: кетамін, дисоціативна анестезія, NMDA-рецептори, мультимодальна анальгезія, опіоїд-індукована гіпералгезія

Кетамін був створений у 1962 році і отримав широке міжнародне визнання завдяки відмінним властивостям швидкодіючого анестетика. Через декілька десятиліть поява нових внутрішньовенних та інгаляційних анестетиків, а також потужних синтетичних опіоїдних анальгетиків короткої дії призвела до суттєвого зниження потреби в кетаміні у розвинених країнах. Активні дослідження в сфері блокади NMDA-рецептора (глутамат N-метил D-аспартат кальцієвого каналу) наприкінці XX сторіччя встановили, що кетамін є його неконкурентним антагоністом прямої дії. Це призвело до зміни парадигми в лікуванні периопераційної та інших категорій болю і повернення кетаміну в якості «антигіпералгезивного» препарату. Сьогодні зацікавленість до кетаміну поступово повертається й зростає і він займає своє місце в лікувальному арсеналі розвинених країн.

Мета – використання знань про впровадження в практику та активного використання кетаміну як в інтенсивній терапії, так і в хірургічній практиці.

Матеріали і методи дослідження

Історія кетаміну почалася з робіт двох вчених із великої фармацевтичної компанії Parke – Davis в середині XX століття (на теперішній час ця компанія входить до складу Pfizer (Детройт, Мічиган, США), які шукали серед циклогесіамінів «ідеальний» анестетик із знеболювальними властивостями.

Медичний хімік V. Maddox у 1956 році синтезував фенциклідин, а фармаколог G. Chen і співавтори в 1958 році досліджували його на тваринах. Під час лапаротомії у мавп фенциклідин показав сильний анальгезивний ефект, але тварини перебували в каталепсії з відкритими очима, а нейром'язовий блок був слабо виражений. G. Chen визначав каталепсію як акінетичний стан із втратою орто-

статичних рефлексів, але без втрати свідомості, при якому кінцівки паралізовані через недостатність моторної і сенсорної функцій.

Клінічні випробування були визнані успішними, і фенциклідин зареєстрували для використання у людей. У 1958 році перші результати застосування фенциклідину у людей опубліковані F. Greifenstein і співавторами у журналі «Anesthesia and Analgesia». Препарат викликав підвищення рівня артеріального тиску, частоти дихання і хвилинного об'єму дихання зі збереженням рогівкового і гортанних рефлексів. Відмічались ністагм і слинотеча. У 30 із прооперованих 64 пацієнтів досягнуто адекватну анестезію і амнезію протягом усього периопераційного періоду, але із каталептичним станом. У 13 випадках введення фенциклідину стан супроводжувався розвитком тяжкого і тривалого делірію: 10 пацієнтів не піддавались керуванню в післяопераційному періоді, а деяким потрібне було тривале післяопераційне відновлення (від 3 до 18 годин). При цьому дані електроенцефалографії (ЕЕГ) відрізнялись від результатів ЕЕГ після введення барбітуратів і не відповідали запису сну.

У 1959 р. M. Johnstone і співавтори опублікували свої дані в British Journal of Anaesthesia, проаналізували інформацію та зробили висновок, що «Серніл, безумовно, є найпотужнішим знеболювальним засобом у сучасній клінічній медицині». Автори також підкреслюють, що перевагою фенциклідину перед іншими седативними і анальгезивними засобами є відсутність пригнічення серцево-судинної і дихальної функцій, а також глоткового і гортанного рефлексів, можливість використання у пацієнтів похилого віку. Але «корисність» препарату обмежується післяопераційним делірієм, який у ряді випадків зберігається більше 12 годин після одноразового введення. Автори також описали психотичні реакції у пацієнтів, які отримували «Серніл».

Таким чином, у міру накопичення клінічних даних ставало зрозуміло, що фенциклідин не підходить для анестезії в дорослій та

дитячій практиці. Це спонукало до пошуку подібних за дією сполук з надією зменшити побічні ефекти фенциклідину.

Один із препаратів, який синтезував у 1962 році С. Stevens, продемонстрував відмінні властивості швидкодіючого анестетика. Автор обрав для експерименту у людей препарат під кодом: CI-581 [(0-хлорофеніл)-2-метиламіно циклогексанон] і оскільки він є кетоном разом із аміном, то і назвали його кетаміном.

У 1964 році компанія Parke – Davis під керівництвом E. Domino і професора анестезіології Мічиганського університету G. Corssen провели серію досліджень на 20 добровольцях. Результати показали, що кетамін є швидким, ефективним і безпечним анагетиком і анестетиком в дозах від 1,0 до 2,0 мг на 1 кг маси тіла; при внутрішньовенному введенні препарат починає діяти протягом 1 хвилини, а ефект тривав від 5 до 10 хвилин в залежності від використаної дози і індивідуальних особливостей. При повторному введенні не спостерігалось тахіфілаксії. Пригнічення дихання було незначним і короткотривалим, також були відсутні дані про нефротоксичність і гепатотоксичність; разом з цим відмічався розвиток гіпертонії, тахікардії і психічних реакцій. Свідомість відновлювалась протягом 10 хвилин, хоча за даними ЕЕГ повне відновлення ритму бадьорості фіксувалося через 1–2 години. Враховуючи, що більшість добровольців описували свої переживання, як «відчуття ширяння у відкритому космосі» разом із втратою чутливості в кінцівках, «роз'єднання свідомості із тілом», дослідники відмітили кетамін, як «дисоціативний анестетик». Пізніше «дисоціативна анестезія» описана, як електрофізіологічна і функціональна дисоціативна між таламокортикальною і лімбічною системами.

Фармацевтична компанія Parke – Davis запатентувала кетамін в 1966 році для застосування у людей та тварин, він став доступний за рецептом.

У 1970 році кетамін був офіційно узгоджений із Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA) США. Після цього він отримав широке розповсюдження і застосовувався в усьому світі.

Паралельно із роботами G. Corssen і E. Domino клінічні дані про застосування кетаміну у людей невдовзі опублікували німецькі, італійські, японські, французькі і датські дослідники.

Аналгезивна властивість кетаміну в невеликих, так званих субанестетичних, дозах, визнана впродовж десятиліть. В інструкції до застосування кетаміну FDA (США) індукційна доза анестетика визначена в діапазоні від 1 до 4,5 мг на 1 кг ваги тіла, в середньому 2 мг на 1 кг ваги тіла. Відмічається також, що він показаний в якості моноанестетика для хірургічних маніпуляцій, які не потребують міорелаксації. Відомо, що кетамін забезпечує аналгезію при концентраціях у плазмі від 100 до 200 нг/мл, що відповідає невеликій дозі його виявлення в плазмі після доз загальної анестезії (9000–5000 нг/мл).

Загальноприйнятою «субанестетичною» дозою кетаміну, яка використовується в клінічній практиці, є доза 0,3–0,5 мг на 1 кг ваги тіла, введення внутрішньовенно болюсно з приєднанням інфузії або без неї (зазвичай починають з 0,1–0,2 мг на 1 кг ваги тіла за годину) в залежності від тривалості аналгезії, яка необхідна пацієнту. В дослідженнях показано, що застосування «субанестетичної» дози кетаміну спонукає до зниження доз наркотичних анальгетиків, як в інтраопераційному і ранньому післяопераційному

періодах, включаючи пацієнтів, які знаходяться на штучній вентиляції легень, так і протягом декількох тижнів після втручання. Це ж підтверджено в роботі подвійного сліпого плацебоконтрольованого дослідження V. Gherghina і співавторів, в якому застосовувались низькі дози кетаміну для зниження післяопераційного болю після абдомінальних операцій (апендектомія, холецистектомія, герніотомія). В дослідженні брали участь 60 пацієнтів у віці від 18 до 75 років, які були поділені на групи. Оцінювали седатцію, біль у спокої та при рухах, наявність нудоти, блювання, галюцинацій тощо. Було доведено, що внутрішньовенне введення кетаміну в низьких дозах (0,5 мг/кг) ефективно знижує післяопераційний біль і зменшує післяопераційну потребу в опіоїдах протягом 24 годин після операції ($p < 0,05$).

У мета-аналізі 14 рандомізованих досліджень, до якого увійшло 649 пацієнтів, A. Pendi і співавтори показали, що застосування «субанестетичних» доз кетаміну асоціювалося із більш низькими показниками болю і меншим післяопераційним застосуванням морфіну протягом 24 годин після операції на хребті. При цьому болюсні дози кетаміну варіюють від 0,15 до 10 мг на 1 кг ваги тіла, а швидкість інфузії – від 0,06 до 5,0 мг на 1 кг тіла за годину. Ксикодон широко застосовується або в комбінації із парацетамолом, або як чиста речовина.

У Кокранівському огляді E. Brinck і співавторів (2018), до складу його входив 8341 пацієнт (кетамін отримували 4588 людей) із 130 досліджень, отримані зіставні дані: периопераційне внутрішньовенне введення кетаміну болюсно від 0,25 мг до 1 мг та інфузійне від 2 до 5 мг на 1 кг ваги тіла за хвилину знижувало післяопераційну потребу анальгетиків і інтенсивність болю.

Автори консенсусу рекомендують, щоб болюсні дози кетаміну не перевищували 0,35 мг на 1 кг ваги тіла, а інфузії при гострому болю не перевищували 1 мг на 1 кг ваги тіла за годину в умовах без інтенсивного моніторингу, хоча і визнають, що індивідуальні фармакокінетичні і фармакодинамічні відмінності, а також інші фактори (наприклад, попередня дія кетаміну) можуть обумовлювати дозування поза цим діапазоном. Побічні ефекти кетаміну можуть заважати деяким пацієнтам переносити більш високі дози в умовах гострого болю, і, на відміну від терапії хронічного болю, можуть бути потрібні більш низькі дози (0,1–0,5 мг 1 кг ваги тіла за годину) для досягнення адекватного балансу знеболення і зменшення побічних ефектів.

Описані протипоказання до застосування кетаміну ґрунтуються на його анестезувальному застосуванні у високих дозах і включають погано контрольовані серцево-судинні захворювання, вагітність і печінкову недостатність. Слід зазначити, що клінічні дослідження зі застосування кетаміну в субанестетичних дозах практично не містять даних відносно протипоказань, і в жодному з них не повідомлено про розвиток тяжких негативних випадків, у зв'язку з чим клінічне значення цих протипоказань нез'ясоване.

Консенсус рекомендує виключити або обмежити застосування кетаміну у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю (наприклад, при цирозі печінки), ішемічною хворобою серця високого ризику, зі складно контрольованими психічними станами, які пов'язані із психозом, такими, як шизофренія, підвищеним рівнем внутрішньочерепного і внутрішньоочного тиску, а також при вагітності.

Автори підкреслюють, що всі лікарські речовини, включаючи кетамін, повинні постійно контролюватися за профілем безпеки і

ефективності із оцінкою співвідношення ризику і користі, протягом усього лікування, а також застосовуватись при умові необхідної кваліфікації персоналу, який проводить лікувальні заходи. При прискіпливому спостереженні за пацієнтом кетамін може бути використаний безпечно для лікування гострого болю, не дивлячись на деякі традиційні протипоказання. Лікування побічних ефектів кетаміну, який використовувався в умовах гострого болю, може бути реалізоване за допомогою бензодіазепінів або клонідину.

Говорячи про форму введення, слід зазначити, що на теперішній час кетамін схвалений FDA в якості анестетика тільки для парентерального введення – внутрішньовенно і внутрішньом'язово.

Кетамін відрізняється низькою біодоступністю при прийомі всередину, але такі роботи існують, вони обмежуються малою кількістю учасників (до 107 пацієнтів), але демонструють позитивний клінічний ефект.

Декілька невеликих рандомізованих досліджень показали хорошу переносимість і ефективне знеболювання протягом 30–60 хвилин при застосуванні кетаміну інтраназально, але ці дані повинні бути перевірені в більшій вибірці пацієнтів. Єдина інтраназальна форма, схвалена в 2019 році FDA – назальний спрей ескетамін (Spravato (Johnson & Johnson, США)), що застосовується для лікування депресії.

Розглядаючи переваги монотерапії кетаміном (який вводиться внутрішньовенно) гострих станів, у порівнянні із аналгезією, яка включає наркотичні анагетика, слід відмітити обмеженість наявних даних результатів декількох досліджень лікування педіатричного нейропатичного болю, травматичного болю у людей похилого віку, болю від опіків.

Проводилось вивчення ефективності порівняння результатів терапії післяопераційного болю при поєднанні застосування кетаміну (в дозах від 1 до 5 мг на 1 кг маси тіла болюсом внутрішньовенно) і наркотичного анагетика (морфін, фентаніл, гідроморфон або трамадол), представлені в двох недавніх мета-аналізах, показали перевагу в додаванні до терапії кетаміну до опіоїдів, як при купіруванні 24-годинного болю і післяопераційного відтермінованого больового синдрому і без ризиків частоти виникнення галюцинацій, так і в зменшенні потреби в опіоїдах, як мінімум до 96 годин без підвищення частоти розвитку затримки сечі, нудоти і шкірних проявів (свербіж шкіри).

Summary

Use of ketamine in surgery and intensive care

I. M. Yachnyk^{1,2}, N. P. Karpenko², O. V. Metlenko², R. V. Regotun³, E. L. Markin², E. A. Lysenko²

¹P. L. Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²National Children's Specialized Hospital «OKHMATDYT», Kyiv, Ukraine

³Medical Center of the State Emergency Service of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The article reviews the history of the discovery, pharmacological properties, and modern clinical use of ketamine in surgery and intensive care. The authors trace the evolution of the drug's use, emphasizing its uniqueness as a dissociative anesthetic and non-competitive NMDA receptor antagonist that provides analgesia without significant respiratory or cardiovascular depression. Clinical studies are highlighted that prove the effectiveness of using subanesthetic doses of ketamine, and meta-analyses are presented that confirm the benefits of combining ketamine with opioids in the postoperative period without a significant increase in the risk of side effects. It is noted that ketamine remains an important component of multimodal analgesia in surgical and intensive care practice, combining efficacy, safety, and broad therapeutic potential in adults and children.

Key words: ketamine, dissociative anesthesia, NMDA receptor, multimodal analgesia, opioid-induced hyperalgesia.

Висновки

Хоча минуло більше півстоліття після створення кетаміну, потреба в ньому зберігається. Його цінність і безпечність в хірургії, анестезіології та інтенсивній терапії болю продемонстровані на тисячах пацієнтах. У кетаміні є велика потреба в клінічній практиці, як у дорослих, так і в дітей. Він посідає значне місце в сучасному мультимодальному анагетичному арсеналі, тому, що успішно поєднується із іншими анестетиками в субанестетичних дозах для лікування періопераційного та постопераційного болю. Велика кількість досліджень дає впевненість у безпечності та ефективності його використання. Фармакологи та хіміки в пошуках нових шляхів та форм використання кетаміну. Дослідження продовжуються і це дає змогу поглянути на застосування кетаміну у різній категорії пацієнтів.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Adams M. P. Single – and multiple – done pharmacokinetic and done – proportionality study of oxymorphone immediate – release tablets / M. P. Adams, H. Ahdich // Drugs R.D. – 2005. – Vol. 6. No. 2. – P. 91–99.
2. Arbutck D. Management of opioid tolerability and adverse effects / D. Arbutck // J.Medicine. – 2010. –Vol. 3, No. 1. – P. 1–10.
3. High done of buprenorphine in terminally ill patient with liver failure / A. Ciccozzi, Angeletti [et al.] // J. Opioid Manag. – 2012. – Vol. 8, No. 4. – P. 253–259.
4. Dean I. Tramadol Therapy and CYP2D6 Genotype / I. Dean // Medical Genetic Summaries, September 10, 2015.
5. Systematic review of tapentadol in chronic severe pain / R. Riesma, C. Forbes [et al.] // Curr. Med. Res. Opin. – 2011. – Vol. 27, No. 10. – P. 2907–1930.
6. Davis M. P. Opioids for cancer pain. (2 edition) / M. P. Davis. – Oxford UK: Oxford University Press, 2009. – 487 p.
7. Current knowledge of buprenorphine and its unique pharmacological profile / Pergolizzi J., Aloisi A.M. [et al.] // Pain Practitioner. – 2019. – Vol. 10, No. 5. – P. 428–450.
8. The effectiveness of low-dose ketamine in reducing postoperative pain after abdominal surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / Gherghina V., Cindea I. [et al.] // European Journal of Anaesthesiology. – 2025, Vol. 42. – P. 35.
9. Campher M. The effect of adding intrathecal ketamine to spinal anaesthesia on postoperative pain in patients undergoing major colorectal surgical procedures / M. Campher, T. Kirkwood // European Journal of Anaesthesiology. – 2025. – Vol. 42. – P. 63.
10. Das P. K. Effect of dexmedetomidine versus subanaesthetic ketamine infusions on postoperative cognitive function in patients undergoing major abdominal surgeries: a randomized controlled trial / P. K. Das, P. B. Rao // European Journal of Anaesthesiology. – 2025. – Vol. 42. – P. 101.

Вимоги до статей

Загальні положення

До друку приймаються завершені наукові статті за всіма напрямками клінічної медицини та фармації, описи клінічних випадків з практики, лекції, огляди літератури, рецензії, короткі повідомлення тощо, які раніше не публікувалися і не перебувають на розгляді до друку в інших редакціях.

Мова робіт: українська, російська, англійська.

Автори при підготовці та оформленні статей мають керуватися положеннями, розробленими редакцією на підставі рекомендацій Державної атестаційної колегії МОН України та «Єдиних вимог до рукописів, які подаються у біомедичні журнали. Правила написання та редагування матеріалів», розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations, formerly the Uniform Requirements for Manuscripts); <http://www.icmje.org>).

Порядок до подання рукописів

Для розгляду питання про публікацію статті до редакції збірника необхідно надіслати поштою або представити особисто:

- 1) рукопис (роздруковку) статті українською/російською або англійською мовою, підписаний на останній сторінці всіма авторами, в двох примірниках;
- 2) відомості про всіх авторів із зазначенням прізвища, імені та по батькові, наукового ступеня, вченого звання, посади та місця роботи (українською/російською та англійською мовами);
- 3) оригінал експертного висновку про можливість відкритого опублікування статті;
- 4) супровідний лист-клопотання з організації, де була виконана робота (або лист автора);
- 5) рецензію від відомого фахівця в даній галузі науки. Підпис рецензента обов'язково має бути завірений;
- 6) диск з такими файлами:
 - електронні версії статті двома мовами, повністю ідентичні роздруковці; назву файлу треба вказувати латинськими літерами, відповідно до прізвища першого автора;
 - відомості про авторів;
 - рисунки у графічному форматі.

Електронні версії статті можна надіслати електронною поштою на адресу редакції.

Рецензування

Усі статті проходять обов'язкове рецензування за профілем наукового дослідження членами редакційної колегії або незалежними експертами. Рецензування проводиться конфіденційно як для автора, так і для рецензентів. Рукопис направляється рецензенту без зазначення імен авторів і назви установи. Редакція електронною поштою повідомляє автору результати рецензування. Якщо рецензент робить висновок про можливість публікації статті і не робить значущих зауважень – стаття приймається для подальшої роботи. Коли рецензент вказує на необхідність виправлення рукопису, редакція направляє рукопис статті і рецензію автору з пропозицією врахувати рекомендації рецензента при підготовці нового варіанту статті або аргументовано їх відхилити. Перероблена автором стаття повторно надсилається рецензенту, і в разі, коли всі зауваження враховані, стаття приймається для подальшої роботи.

Якщо рецензент робить висновок про неможливість публікації статті, стаття спеціально розглядається редколегією і у випадку її згоди з думкою рецензента відхиляється як така, що не відповідає рівню або профілю публікацій збірника. Відхиливши рукопис, редакція залишає один її примірник в архіві.

Рукописи статей не повертаються.

Оригінали рецензій зберігаються в редакції впродовж 1 року з моменту публікації.

Остаточне рішення про доцільність публікації статей приймає редакційна колегія.

Вимоги до оформлення наукових статей в журналі «Ліки України»

Обсяг матеріалів (оригінальні дослідження – 15–18 тис. знаків, оглядові дослідження – 20–25 тис. знаків).

Текст має бути набраний у текстовому редакторі Microsoft Word, шрифт Times New Roman, кегль – 14, міжрядковий інтервал – 1,5. Формат файлу – .DOC або .RTF. Поля: верхнє та нижнє – 2 см, лівє – 3 см, правє – 1,5 см.

Текст набирається без переносів слів. Абзацні відступи формуються в матеріалі, а не завдяки використанню пробілів і табулятора. Таблиці розміщуються в текстовому файлі.

Інформація про УДК вказується в лівому верхньому куті без відступу. У наступному рядку справа – прізвища та ініціали авторів, а також організація, де була виконана робота. Через інтервал – назва статті (14 кеглем, виділена напівжирним шрифтом, відцентрована відносно тексту). Через інтервал – назва статті, резюме і 6–8 ключових слів українською, російською, англійською мовами. **В резюме** обов'язково необхідно зазначити ініціали та прізвища усіх авторів статті, організацію(ї), де була виконана робота, повну назву статті. Анотація оригінальної статті (не більше 300 слів) має бути структурована, тобто в ній повторюються заголовки рубрик статті: а) мета дослідження; б) матеріали і методи; в) результати; г) висновки. Анотації оглядових статей неструктуровані (до 100–150 слів). Далі – текст статті.

Оригінальна стаття має містити виділені жирним шрифтом такі розділи: 1) вступ (актуальність проблеми); 2) мета дослідження; 3) методологія, методи і методики із вказанням способу(-ів) статистичного опрацювання матеріалу); 4) результати та їх обговорення; 5) висновки та/чи практичні рекомендації; 6) список використаної літератури.

Посилання оформлюють у квадратних дужках. Наприклад: [5].

Формули та рівняння розташовують посередині сторінки безпосередньо після тексту, в якому вони згадуються. Вище і нижче кожної формули або рівняння повинно бути залишено один вільний рядок. Формули та рівняння виділяються в окремий рядок з подальшим поясненнями до них.

Терміни слід писати згідно з анатомічною та гістологічною номенклатурою, **назви хвороб** – згідно з діючою Міжнародною класифікацією хвороб, **лікарські препарати** – згідно з Міжнародними непатентованими назвами (INN).

Ілюстрації позначаються словом «Рисунок». Ілюстрації повинні мати назву і нумеруватися в порядку їх розміщення в тексті: Рис. 1, Рис. 2 тощо. При посиланні на ілюстрацію варто зазначити її номер, наприклад: «На рисунку 1 наведено...», а повторні посилання на ілюстрацію необхідно давати зі скороченим словом «див.», наприклад, «(див. рис. 1)». Доцільно пояснення щодо рисунка подавати перед ним.

Таблиці повинні мати змістовний заголовок, у якому відображаються дані або показники, які відповідають назві таблиці. Назву розміщують після слова «Таблиця» над відповідною таблицею. Слово «Таблиця» та її заголовок починають із великої літери. Напис «Таблиця» розміщують над лівим верхнім кутком таблиці з абзацу із зазначенням номера. Нумеруються таблиці в межах розділу арабськими цифрами. Заголовки граф і рядків таблиці повинні починатися з великих літер, підзаголовки – із малих, якщо вони самостійні. Заголовки вказуються в однині. Поділяти шапку таблиці над боковиком по діагоналі не рекомендується. За необхідності нумерації даних у таблиці порядкові номери вказують у графі перед їх найменуванням. У таблицях дозволяється використання 12 кегля та вертикального напрямку.

При переносі таблиці на іншу сторінку заголовки не повторюють, а повторюють лише шапку і зверху праворуч розміщують слова «Продовження таблиці ...»

Розміщують таблицю після першого згадування про неї у тексті. При посиланні на таблицю по тексту (без дужок) вказують слово «таблиця» або, якщо посилання надається у дужках, зазначають скорочене слово «табл.» і номер таблиці, наприклад: «Як свідчать дані таблиці 1...» або ж «Дані, наведені далі..... (табл. 1)». Повторні посилання на таблиці варто давати зі скороченим словом «див.», наприклад: «...(див. табл. 1)».

«Список використаної літератури» вказується наприкінці тексту через інтервал. Джерела і література оформляти згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 «Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання»; Бюлетень ВАК України. – 2008. – № 3. – С. 9–13.

Повні імена авторів, академічні звання та професійні посади (регалії), повні адреси повинні бути представлені на окремій сторінці. Необхідно також вказати поштову адресу, електронну адресу, телефон і факс автора, який отримуватиме кореспонденцію.

Редакційна колегія залишає за собою право відхилити не відредаговані та недбало оформлені тексти, вносити незначні скорочення і редакційні правки, які не впливають на зміст публікації.

Автори опублікованих матеріалів несуть повну відповідальність за достовірність і точність наведених фактів, цитат, статистичних даних, власних імен та інших відомостей. Думки авторів статей можуть не збігатися з позицією редколегії.

Етичні питання

Авторство. Всі особи, позначені як «автори», мають відповідати критеріям цього поняття. Участь кожного учасника в роботі повинна бути достатньою для того, щоб взяти на себе відповідальність за її зміст. Право називатися автором ґрунтується на значному вкладі в концепцію і дизайн дослідження або в аналіз і інтерпретацію даних; підготовці тексту статті або внесенні принципових змін; остаточному затвердженні версії, яка подається до друку. Участь, що полягає тільки в забезпеченні фінансування або підборі матеріалу для статті, не виправдовує включення до складу авторської групи. Загальне керівництво дослідницьким колективом також не вважається достатнім для авторства.

Порядок, в якому будуть вказані автори, визначається їх спільним рішенням.

Всі члени колективу, які не відповідають критеріям авторства, повинні бути перераховані за їх згодою у розділі «Вираз вдячності».

Редактори мають право запитати у авторів, який внесок кожного з них у написання статті; ця інформація може бути опублікована.

Конфлікт інтересів. Конфлікт інтересів, що стосується конкретного рукопису, виникає в тому випадку, коли один із учасників процесу рецензування або публікації – автор, рецензент або редактор – має зобов'язання, які могли б вплинути на його або її думку (навіть якщо це і не відбувається насправді) через наукове суперництво, інтелектуальні пристрасті, особисті або фінансові відносини.

У рукописі повинні бути згадані всі особи та організації, що сприяли виконанню дослідження (фінансова підтримка, інший матеріальний чи особистий внесок у збір, аналіз та інтерпретацію даних).

Учасники процесу рецензування та публікації повинні повідомляти про наявність конфлікту інтересів. Автори повинні вказувати імена тих, кому, на їх думку, не слід направляти рукопис на рецензію у зв'язку з можливим, як правило професійним, конфліктом інтересів. Автори при поданні рукопису несуть відповідальність за розкриття своїх фінансових та інших конфліктних інтересів, здатних вплинути на їх роботу.

Рецензенти повинні повідомляти редакції про всі конфлікти інтересів, які можуть вплинути на їх думку про рукописи; вони повинні відмовитися від рецензування конкретної статті, якщо вважають це виправданим. У свою чергу, редакція повинна мати можливість оцінити об'єктивність рецензії і вирішити, чи не варто відмовитися від послуг даного рецензента.

Редколегія може використовувати інформацію, представлену в повідомленнях про наявність конфлікту інтересів і про фінансовий інтерес, як основу для прийняття редакційних рішень.

Редактори, які приймають рішення про рукописи, не повинні мати особистого, професійного чи фінансового інтересу/участі в будь-якому питанні, яке вони можуть вирішувати.

Дотримання прав хворих та конфіденційність. Хворі мають право на збереження конфіденційності, яку не можна розкривати без їх згоди. Інформація, що дозволяє встановити особу, включаючи імена хворих, ініціали, номери лікарень та історій хвороби, не повинна публікуватися у вигляді письмових описів, фотографій і родоводів, якщо тільки ця інформація не представляє велику наукову цінність або якщо хворий (або батько, або опікун) не надасть (нададуть) письмову згоду на публікацію. Автори повинні повідомити хворим, чи існує ймовірність того, що матеріал, який дозволяє встановити особу, після публікації буде доступний через Інтернет. Автори повинні надати до редакції письмову інформовану згоду хворого на поширення інформації та повідомити про це в статті.

Захист людини і тварин при проведенні наукового дослідження. Якщо в статті є описи експериментів за участі людини/людей, автори повинні вказати, чи проводилися вони відповідно до етичних стандартів комітету, відповідального за експерименти за участі людини/людей (що входить до складу установи або національного) і Гельсінкської декларації 1975 року та її переглянутого варіанту 2000 року. У сумнівних випадках автори повинні представити обґрунтування їхніх підходів і доказ того, що експертна рада установи затвердила аспекти дослідження, які викликають сумніви.

При описі експериментів за участі тварин автори повинні вказати, чи виконувалися вимоги «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин» та правил установи щодо утримання і використання лабораторних тварин.

Публікація негативних результатів. Багато досліджень, що показують негативні результати, насправді є незавершеними/неостаточними. Можливість публікації неостаточних результатів досліджень розглядається редколегією в особливому порядку, оскільки часто такі статті не мають біомедичної цінності.

Множинні публікації. Редакція не розглядає рукописи, одночасно представлені для публікації в інші журнали, а також роботи, які в основному вже були опубліковані у вигляді статті або стали частиною іншої роботи, представлені або прийняті для публікації іншим друкованим виданням або електронним засобом масової інформації. Це не виключає можливості розгляду статті, не прийнятої до публікації іншим журналом, або повного опису, представленого після публікації попередніх результатів, тобто тез або постерних повідомлень, представлених на наукових конференціях.

Редакція залишає за собою право на наукове та літературне редагування статті.

Статті, оформлення яких не відповідає вказаним вимогам, розглядатися не будуть.

Авторам надсилаються авторські екземпляри збірника.