

М.І. Яловенко
О.О. Ханюков

Державний заклад
«Дніпропетровська медична
академія Міністерства охоро-
ни здоров'я України»




Надійшла: 17.11.2018

Прийнята: 20.12.2018

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2018.4.104-115>

УДК: 616.125-008.313-06-085

ВИБІР ОПТИМАЛЬНОЇ МЕДИКАМЕН- ТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ З ФІБРИ- ЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ ТА КОМОРБІД- НОЮ ПАЛОГІЄЮ

Yalovenko M.I.  , Khaniukov O.O.  The choice of optimal drug therapy in patients with atrial fibrillation and comorbid pathology.

SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro, Ukraine


ABSTRACT. Background. Nowadays, atrial fibrillation is considered as a potentially fatal arrhythmia, because of the wide range of its negative outcomes associated not only with a significant deterioration in the patient's life quality, but also with a significant increase in the rate of fatal complications. **Objective.** The aim of the work was to determine the effectiveness of drug treatment in patients with persistent atrial fibrillation, hypertension and ischemic heart disease. **Methods.** The study included 42 patients (mean age - 63.5 ± 2.3 ; men - 21 (50 %)), with persistent atrial fibrillation, arterial hypertension and chronic ischemic heart disease (stable angina pectoris, classes II-III). All patients had arterial hypertension II-III degree. Patients were divided into groups comparable by age, sex and clinical characteristics. Rivaroxaban 20 mg per day or warfarin (under the control of international normalized ratio), losartan 50-100 mg per day, bisoprolol 5-10 mg per day and atorvastatin - 40 mg per day were administered to the patient of the main group (n = 21). Nitric oxide donor («Tivortini» 100 ml intravenously) was prescribed in addition to complex therapy. Rivaroxaban at a dose of 20 mg per day or warfarin (under the control of international normalized ratio), ramipril 5-10 mg per day, bisoprolol 5-10 mg per day and atorvastatin - 20 mg per day were administered to the patient of the control group (n = 21). **Results.** The use of losartan and ramipril showed the equal antihypertensive effect in patients with atrial fibrillation, ischemic heart disease, and arterial hypertension, which was determined by a significant decrease of systolic and diastolic blood pressure. 19 (90.47 %) patients of losartan group and 17 (80.95 %) - of ramipril one reached the target level of the blood pressure (BP < 140 and 90 mm. hg). A significant improvement in glomerular filtration rate indices and a decrease in uric acid levels were determined in patients treated with losartan. **Conclusion.** Combination therapy in patients with persistent atrial fibrillation, arterial hypertension and ischemic heart disease consisting of losartan, high doses of atorvastatin and nitric oxide donor contributed to control of the blood pressure, reducing the number and duration of angina attacks, exercise tolerance improving, and also led to a significant decrease in a total cholesterol level, low - density lipoprotein - cholesterol, triglycerides, atherogenic index and uric acid levels. **Keywords:** arterial hypertension, atrial fibrillation, coronary artery disease, treatment.


Citation:

Yalovenko MI, Khaniukov OO. [The choice of optimal drug therapy in patients with atrial fibrillation and comorbid pathology]. Morphologia. 2018;12(4):104-15. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2018.4.104-115>

 Yalovenko M.I. 0000-0001-5258-6478

 Khaniukov O.O. 0000-0003-4146-0110

 Y.marusia@gmail.com

© SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», «Morphologia»

Вступ

На артеріальну гіпертензію (АГ) страждає більше 30 % населення світу [1]. АГ – один із найвагоміших факторів серцево-судинного ризику (ССР). В клінічній практиці найбільш часто зустрічаються пацієнти з поєднанням двох і більше факторів ризику серцево-судинних захворювань, що в умовах коморбідності призводить до погіршення віддаленого прогнозу.

Наявність АГ асоціюється з 1,5-кратним

підвищенням ризику виникнення фібриляції передсердь (ФП). ФП – найпоширеніша серцева аритмія, частота якої збільшується з віком. Серед європейської популяції ризик розвитку ФП після 40 років становить 26% серед чоловіків та 23% серед жінок [2]. В світі 33 мільйона людей страждають на ФП [3]. За даними Фремінгемського дослідження інсульт у пацієнтів з ФП виникає в 5 разів частіше, ніж у осіб з синусовим ритмом.

Ризик розвитку ФП збільшується у пацієнтів

з неконтрольованими систолічним артеріальним тиском (САТ) [4]. Навіть високий нормальний САТ - предиктор виникнення ФП у здорових чоловіків [5] і жінок [6] середнього віку. Підвищення пульсового тиску також розглядається як фактор розвитку ФП [7]. Тому рівень артеріального тиску (АТ) - незалежний, але потенційно зворотний фактор ризику розвитку ФП [8].

Ремоделювання серця, що виникає при АГ, є також причиною розвитку ФП. Гіпертензивні моделі на тваринах показали, що підвищений САТ та діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) сприяють формуванню передсердного субстрату ФП за рахунок збільшення тиску в лівому передсерді, стимулюють розвиток інтерстиціального фіброзу та запальних інфільтратів [9].

Роль АГ в виникненні ФП підтверджена в декількох масштабних клінічних дослідженнях: STOP-2, CAPP, LIFE. В дослідженнях RACE та AFFIRM встановлено, що поєднання ФП та АГ збільшує ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень, в тому числі інсульту, не зважаючи на терапію антикоагулянтами [10].

Активация ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) – важлива ланка патогенезу АГ [11]. Можливість впливу на активність РААС у даний час привертає увагу багатьох дослідників у зв'язку з її значенням в розвитку та прогресуванні ФП та хронічної серцевої недостатності (ХСН) [12]. В фізіологічних умовах підвищення активності РААС направлено на підтримання АТ, що сприяє захисту клубочкової фільтрації за умови ниркової гіперперфузії. Але тривала активність РААС призводить до порушення функції нирок шляхом прямої системної вазоконстрикції з боку симпатичної нервової системи та за рахунок виділення вазопресину [11].

Ангіотензин II визнано ключовим компонентом гуморальних систем, що приймає участь не тільки в регуляції АТ, а й в проліферації фіброblastів, гіпертрофії кардіоміоцитів, пригнічує активність колагеназ та розвиток міокардіального фіброзу [13]. При цьому має значення не тільки активність циркулюючого ангіотензину II, але і тканинного, що синтезується кардіоміоцитами [14]. Ангіотензин II підвищує тиск та напруження у лівому передсерді, призводить до зниження швидкості проведення імпульсу по передсердях [15]. Такі зміни в передсердях обумовлюють розвиток електричного та структурного ремоделювання ФП, посилюється «жорсткість» лівого шлуночку (ЛШ), що стимулює розвиток діастолічної дисфункції. За даними Фремінгемського дослідження встановлено, що збільшення товщини стінки ЛШ на 4 мм підвищує ризик ФП на 28%, а збільшення діаметра лівого передсердя на 5 мм - на 39% відповідно [16]. У свою чергу, дилатація передсердь, що виникає на тлі гіпертрофії лівого шлуночку (ГЛШ), також призводить до активації тканинної РААС.

Визначено, що РААС впливає і на електрофізіологічні властивості міокарду передсердь. Це пояснюється тим, що рецептори до ангіотензину II 1-го типу в мембрані клітин розташовані поруч з калієвими каналами, і ангіотензин II блокує калієвий струм. Одним із доказів цього факту, що РААС приймає участь в ремоделюванні передсердь та розвитку ФП є той факт, що у хворих на постійну форму ФП існує виражена експресія ангіотензинперетворюючого ферменту [11].

Тканинний ангіотензин II є суттєвим стимулятором фіброзу міокарда передсердь завдяки активації хронічного запалення та посилення оксидантного стресу. Ангіотензин II приймає участь в формуванні «гіпертензивного» серця за рахунок стимуляції локального запалення та периваскулярного фіброзу. Розвиток ФП на тлі гіперактивності РААС може бути обумовлений тим, що щільність рецепторів ангіотензину II в передсердях більше, ніж в шлуночках [17].

Структурне ремоделювання передсердь при ФП проявляється у порушенні клітинної структури і зміні нормальної архітекtonіки міокарду передсердь, проліферації фіброblastів, внаслідок чого розвивається фіброз ЛП з наростанням його дилатації, що клінічно проявляється поступовим переходом до постійної форми ФП [18]. Тому медикаментозна терапія ФП та АГ повинна включати засоби, дія яких направлена на зменшення активності системного хронічного запалення, пригнічення активності РААС.

При постійній формі ФП лікувальна стратегія спрямована на профілактику тромбоемболічних ускладнень, контроль частоти шлуночкових скорочень (ЧШС) та АТ [19]. Досягнення цільового рівня АТ - провідний напрямок щодо профілактики первинних та вторинних серцево-судинних ускладнень [20].

На сьогодні групи препаратів, що здатні пригнічувати активність РААС, рекомендовані у лікуванні АГ, комплексному лікуванні ХСН, попередженні розвитку рецидивів та стабілізації стану у хворих з ФП. Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) і блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) пригнічують аритмогену дію ангіотензину II.

Оскільки ангіотензин II – найважливіший фактор ремоделювання ЛП, виникло припущення, що препарати, які здатні блокувати РААС, (а саме: БРА, іАПФ, антагоністи альдостерону та прямі блокатори реніну) можуть попереджувати розвиток і стабілізацію ФП у хворих на АГ. Цей напрямок терапії отримав назву «up-stream» терапія, терапія «проти течії» захворювання. Аргументом призначення на користь БРА є не тільки краща переносимість у порівнянні з іАПФ, а також менша частота розвитку гіпотензії при їх призначенні [12].

Результати багатоцентрового дослідження VALUE, що включало більше 15 тисяч пацієнтів

з АГ високого ризику, які отримували терапію валсартаном у порівнянні з амлодіпіном, показало, що терапія на основі БРА дозволяє зменшити ризик розвитку ФП у пацієнтів з АГ [19].

В дослідженні LIFE, в яке було включено 9193 пацієнти віком 55-80 років з АГ та ГЛШ порівнювалась ефективність терапії БРА лозартаном (основна група) та бета-блокатором атенололом (група порівняння) у середньому протягом 4,8 року. В окрему групу виділили 342 пацієнта з ФП. 157 пацієнтів приймали лозартан, 185 – атенолол. Отримано дані, що терапія на основі лозартану знижувала ризик серцево-судинних подій у порівнянні з атенололом у хворих з ФП: на 42 % знизилася серцева-судинна смертність, на 45 % - частота інсульту [19]. Цей факт дослідники пояснювали у тому числі й впливом лозартану на об'єм передсердь та гіпертрофію ЛШ.

Згідно з результатами дослідження ACTIVE I застосування ірбесартану у 9016 пацієнтів з ФП не призвело до зниження сумарної частоти інсульту, інфаркту міокарда та судинної смерті, але значно знизило частоту госпіталізацій з приводу ХСН [19].

Вторинний аналіз досліджень у пацієнтів з АГ та ГЛШ [20], продемонстрував, що молекули лозартану та валсартану дозволяють запобігти розвитку перших епізодів ФП порівняно з бета-блокаторами (атенолол) або антагоністами кальцію (амлодіпін). Дані дослідження узгоджуються з аналогічними аналізами даних у пацієнтів із СН [21]. Подібні результати були підтвержені результатами бази даних Великобританії, згідно з якими прийом іАПФ та БРА був пов'язаний з більш низьким ризиком розвитку ФП порівняно з антагоністами кальцію [22].

Такими чином, препарати, що здатні блокувати активність РААС, можуть розглядатися як пріоритетні антигіпертензивні засоби в пацієнтів з АГ та ФП за рахунок можливості жорсткого контролю АТ, попередження розвитку електричного та структурного-функціонального ремоделювання серця.

Мета дослідження. Оцінити ефективність та безпечність комплексного медикаментозного лікування у пацієнтів з фібриляцією передсердь, артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця.

Матеріали і методи. Було проведено рандомізоване контрольоване дослідження, до якого залучено 42 хворих (середній вік – $63,5 \pm 2,3$ роки; чоловіків – 21 (50 %)), з постійною формою фібриляції передсердь, артеріальною гіпертензією і хронічною ішемічною хворобою серця (стабільна стенокардія напруги II-III функціонального класу). Всі хворі страждали на артеріальну гіпертензію 2-3 ступеня тяжкості. Серед пацієнтів 15 (35,71 %) були курцями зі стажем (досвід паління становив у середньому $12,3 \pm 4,7$ року). Відбір хворих проводили на базі кардіологічного та те-

рапевтичного відділень КЗ «Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 11» Дніпропетровської обласної ради.

Верифікацію діагнозу АГ проводили згідно з наказом МОЗ України № 384 від 24.02.2012 р. та клінічної настанови «Артеріальна гіпертензія». Діагноз ІХС (стабільна стенокардія) - згідно з наказом МОЗ України № 152 від 29.12.2015 р. та рекомендаціями Української асоціації кардіологів та Європейського товариства кардіологів. Верифікацію діагнозу ФП проводили відповідно до наказу МОЗ України № 597 від 15.06.2016 та рекомендацій Робочої групи з порушень серцевого ритму Українського наукового товариства кардіологів (рис. 1).

Критерії виключення з дослідження: хворі на хронічну СН IV ФК за NYHA; гострий коронарний синдром, перенесений інфаркт міокарда за останні 6 місяців; гостре порушення мозкового кровообігу; гемодинамічно значущі вади серця; швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < $60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$; попередня терапія донатором оксиду азоту протягом останніх 3-х місяців; хворі з низькою прихильністю до лікування; особи, що зловживають алкоголем та сильнодіючими психотропними речовинами.

На момент включення у дослідження всім хворим проводили збір скарг, даних анамнезу, фізикальне обстеження, вимірювали АТ, розраховували індекс маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле, визначали лабораторні показники (загальний аналіз крові та сечі, біохімічне дослідження крові), реєстрували 12-канальну електрокардіографію (ЕКГ). За допомогою трансторакальної ехокардіографії (Ехо-КГ) визначали структурно-функціональні зміни серця (рис. 2).

Для оцінки вираженості клінічних симптомів, пов'язаних з ФП, використовували шкалу Європейської асоціації серцевого ритму (EHRA), де I клас відзначався при відсутності симптомів, II клас – легкі симптоми, що не порушують повсякденну активність, III клас – тяжкі симптоми, що порушують активність, IV клас – інвалідизуючі симптоми, що виключають повсякденну активність.

Оцінку ефективності лікування проводили на підставі покращення клінічного перебігу захворювання, досягнення цільових цифр АТ та частоти шлуночкових скорочень (ЧШС), зменшення кількості нападів стенокардії та їх тривалості, позитивній динаміці ліпідного комплексу та ехокардіографічних показників.

Переносимість призначеної терапії оцінювали таким чином: «відмінно» - побічні ефекти протягом періоду спостереження не виникали; «добре» - виникали побічні ефекти, які не потребували відміни лікування; «незадовільно» - виникали побічні ефекти, що вимагали відміни лікування.



Рис. 1. ЕКГ пацієнтів з фібриляцією передсердь основної (а) та контрольної (б) групи.

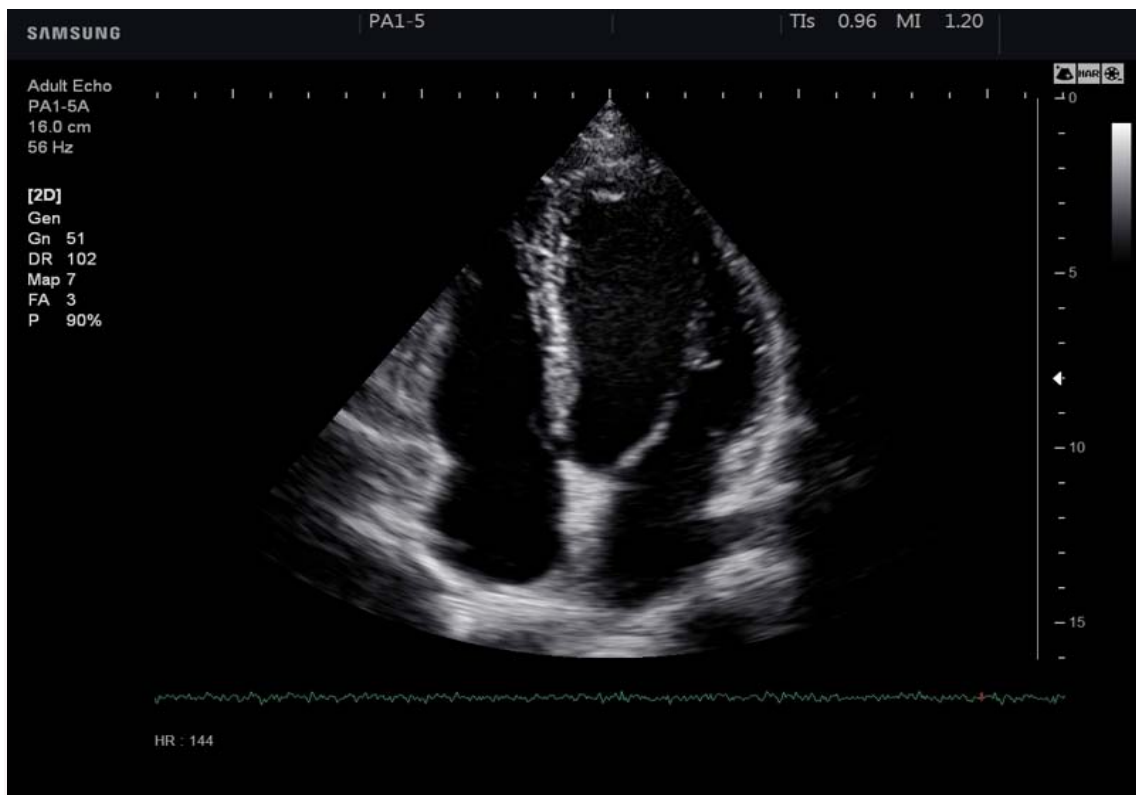


Рис. 2. ЕхоКГ пацієнта К. з фібриляцією передсердь. Чотирьохкамерна проекція серця в В-режимі.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою пакета статистичних програм Statistica 6.1®. Гіпотезу щодо нормальності розподілу кількісних ознак перевіряли за критеріями Ліллієфорса і Шапіро-Уїлка. Описова статистика представлена у вигляді середнього арифметичного (M), його стандартної похибки (m) і стандартного відхилення (SD). Достовірність відмінностей середніх величин оцінювали за t-критерієм Стьюдента для незалежних вибірок з врахуванням гомо-/гетероскедастичності дисперсій (критерій Фішера); відносних величин – за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2) і точним критерієм Фішера (ТКФ). Оцінка взаємозв'язку між факторами проводилась за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена (r). Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$, тенденцію визначали при $p < 0,10$.

Обстежених пацієнтів було поділено на 2 групи. Хворим основної групи (n=21) було рекомендовано: ривароксабан у дозі 20 мг на добу або варфарин (під контролем міжнародного нормалізованого відношення (МНО), терапевтичний інтервал 2-3), лозартан 50-100 мг на добу в залежності від вихідних цифр АТ, бісопролол 5-10 мг на добу в залежності від вихідного темпу ЧСШ і

аторвастатин – 40 мг на добу. Додатково до медикаментозного лікування був призначений донатор оксиду азоту «Тівортін» 100 мл розчину на добу внутрішньовенно крапельно курсом лікування 10 днів з продовженням прийому препарату на амбулаторному етапі перорально по 5 мл 3 рази на добу загальною тривалістю курсу 30 днів із обов'язковим поновленням прийому препарату на 3-й та 6-й місяць амбулаторного лікування.

Пацієнти контрольної групи (n=21) приймали ривароксабан у дозі 20 мг на добу або варфарин (під контролем МНО, терапевтичний інтервал 2-3), раміприл 5-10 мг на добу в залежності від вихідних цифр АТ, бісопролол 5-10 мг на добу в залежності від вихідного темпу ЧСШ, і аторвастатин – 20 мг на добу.

Всім пацієнтам, які палили і були залучені до дослідження, рекомендували відмовитися від паління.

Період спостереження склав 6 місяців.

Результати та їх обговорення

Детальна клінічна, функціональна та лабораторна характеристика обстежених хворих наведена в таблиці 1 та таблиці 2.

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів із ФП, АГ та ІХС

Показник	Основна група (n=21)	Контрольна група (n=21)	Достовірність різниці між групами
Чоловіки / жінки, абс. (%)	10/11 (47,62% / 52,38%)	10/11 (47,62% / 52,38%)	н/д
Вік, роки, M±m (SD)	66,63±1,62 (7,21)	70,31±1,77 (7,74)	н/д*
ІМТ, кг/м ² , M±m (SD)	28,54 ± 1,33 (6,09)	31,37±1,38 (6,33)	н/д*
Курці, абс. (%)	8 (38,09%)	7 (33,33%)	н/д
Тривалість АГ, роки, M±m (SD)	11,95±0,76 (3,47)	13,95±0,93 (4,27)	н/д*
Тривалість аритмії, роки, M±m (SD)	9,29±0,74 (3,38)	11,14±0,91 (4,19)	н/д*
Стенокардія, ФК			
I	-	-	-
II	7 (33,33%)	6 (28,57%)	н/д
III	14 (66,67%)	15 (71,43%)	н/д
Кількість нападів стенокардії за день	6,38±0,25 (1,16)	5,76±0,24 (1,10)	н/д*
Рівень САТ, мм.рт.ст, M±m (SD)	160,53±2,45 (11,02)	155,52±1,99 (9,10)	н/д*
Рівень ДАТ, мм.рт.ст, M±m (SD)	95,01 ± 0,72 (3,26)	92,63±0,96 (4,21)	н/д*
Ступінь АГ			
1	10 (47,62%)	10 (47,62%)	н/д
2	11 (52,38%)	11 (52,38%)	н/д
3	-	-	-
ЧШС, хв, M±m (SD)	104,48 ± 1,01 (4,64)	102,57 ± 0,95 (4,37)	н/д*
ЕНРА, абс. (%)			
I	5 (23,81%)	9 (42,86%)	н/д
II	6 (28,57%)	9 (42,86%)	н/д
III	10 (47,62%)	3 (14,28)	д

Примітки: * – за t-критерієм Стьюдента, в інших випадках – за критерієм Хі-квадрат Пірсона; н/д – недостовірні різниці між групами, д – достовірні різниці між групами.

Таблиця 2
Функціональна та лабораторна характеристика
обстежених пацієнтів із ФП, АГ та ІХС

Показник	Основна група (n=21)	Контрольна група (n=21)	Достовірність різниці між групами
ФВ, %, (SD)	43,86 ± 0,55 (2,51)	45,18 ± 0,46 (2,11)	н/д
Розмір ЛП, см, (SD)	5,67 ± 0,16 (0,31)	5,40 ± 0,08 (0,11)	н/д
ІММ ЛШ, г/м ² , (SD)	171,52 ± 6,72 (7,88)	164,85 ± 4,56 (5,16)	н/д
ТЗС ЛШ, см, (SD)	1,35 ± 0,03 (0,06)	1,33 ± 0,01 (0,05)	н/д
Загальний холестерин, ммоль/л, (SD)	5,81 ± 0,22 (0,57)	5,33 ± 0,18 (0,37)	д
ЛПНЩ, ммоль/л, (SD)	4,16 ± 0,09 (0,44)	3,93 ± 0,09 (0,42)	н/д
ЛПВЩ, ммоль/л, (SD)	0,84 ± 0,02 (0,12)	0,90 ± 0,02 (0,11)	н/д
ТГ, ммоль/л, (SD)	2,79 ± 0,13 (0,13)	2,59 ± 0,12 (0,09)	д
ІА, (SD)	6,00 ± 0,21 (1,03)	4,96 ± 0,15 (0,64)	д
ШКФ, (SD)	66,10 ± 1,63 (2,90)	69,09 ± 1,56 (2,58)	н/д
Сечова кислота, ммоль/л, (SD)	313,14 ± 14,94 (68,50)	301,14 ± 11,62 (53,26)	н/д

Примітки: Н/д – недостовірні різниці між групами, д – достовірні різниці між групами.

Клінічні групи дослідження статистично не відрізнялись за гендерним та віковим складом пацієнтів. Більшість хворих були старше 65 років (32 – 76,19 %), з них 11 (26,19 %) – були у віці 75 і старше. За даними анамнезу, кожний третій пацієнт палив (15 – 35,71 %). Хворі не відрізнялися за тривалістю АГ та тривалістю аритмії. Клінічні групи були статистично порівняними за цими показниками.

За рівнями початкового АТ, ЧШС та функціонального класу стенокардії пацієнти були порівнянні між собою.

У хворих основної та контрольної групи

спостерігалась тенденція до зниження фракції викиду лівого шлуночку (ФВ ЛШ), збільшення розмірів лівого передсердя (ЛП), індексу маси міокарда лівого шлуночку (ІММ ЛШ) та товщини задньої стінки лівого шлуночка (ТЗС ЛШ). При аналізі ліпидограми виявлена атерогенна дисліпідемія: підвищення рівнів загального холестерину (ЗХ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ) та індексу атерогенності (ІА), зниження ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). Також у обстежених осіб виявлено зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ).

За час проведення дослідження 7 з 21 (33,33 %) хворих основної та 5 з 21 (23,81 %) контрольної групи, які палять, повністю відмовились від цієї звички.

На початку лікування середні показники САТ і ДАТ основної групи становили 160,53 ± 2,45 мм.рт.ст. і 95,01 ± 0,72 мм.рт.ст. Після 6 місяців прийому лозартану у середній дозі 73,8 мг спостерігалось достовірне зниження САТ до 128,14 ± 0,86 мм.рт.ст. та ДАТ до 73,83 ± 0,54 мм.рт.ст. (p < 0,001). Цільового рівня АТ у цій групі досягли 19 (90,48 %) хворих.

На початку лікування контрольної групи середні показники САТ і ДАТ становили 155,52 ± 2,01 мм.рт.ст. та 92,63 ± 0,86 мм.рт.ст. Після 6 місяців прийому раміпрілу у середній дозі 6,67 мг зафіксовано достовірне зниження САТ до 131,25 ± 1,37 мм.рт.ст. та ДАТ до 75,46 ± 0,76 мм.рт.ст. (p < 0,001). Цільового рівня АТ досягли 17 (80,95 %) хворих. Препарати продемонстрували приблизно порівнянну ефективність зниження САТ та ДАТ (табл. 3).

Після 6 місяців прийому бісопрололу в середній дозі 5,5 мг на добу у основній групі та 5,3 мг на добу у контрольній виявлено достовірне зниження ЧШС: у основної групі – з 104,48 ± 1,01 до 62,38 ± 0,38 за хвилину (p < 0,001), у контрольній групі - з 102,57 ± 0,95 до 66,52 ± 0,84 за хвилину (p < 0,001). ЧШС наприкінці лікування достовірно не відрізнялась між групами (табл. 3, рис. 3).

У хворих основної та контрольної групи виявлено достовірне зменшення кількості ангінозних нападів (з 6,38 ± 0,25 до 2,04 ± 0,14 та з 5,76 ± 0,24 до 3,19 ± 0,11 на день, p < 0,001) та потреби в короткодіючих нітратах (з 4,90 ± 0,19 до 0,67 ± 0,12 та з 4,62 ± 0,17 до 2,61 ± 0,13 на добу, p < 0,001), але у осіб основної групи наприкінці перебігу спостереження вищезазначені показники були достовірно меншими, ніж у хворих контрольної групи (p < 0,001), (рис. 4).

Використання аторвастатину в добовій дозі 40 мг в комплексному лікуванні пацієнтів основної групи призвело до достовірного зниження рівнів загального холестерину крові (з 5,81 ± 0,22 ммоль/л до 4,12 ± 0,03 ммоль/л, p < 0,001), ЛПНЩ (з 4,16 ± 0,09 ммоль/л до 1,79 ± 0,03

ммоль/л, $p < 0,001$), ТГ (з $2,79 \pm 0,13$ ммоль/л до $1,28 \pm 0,03$ ммоль/л, $p < 0,001$), ІА (з $6,00 \pm 0,21$ до $3,63 \pm 0,14$, $p < 0,001$); збільшення ЛПВЩ (з

$0,84 \pm 0,03$ ммоль/л до $1,31 \pm 0,02$ ммоль/л, $p < 0,001$).

Таблиця 3

Динаміка показників АТ, ЧШС у хворих основної та контрольної групи

Показник	Основна група (n=21)		Контрольна група (n=21)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
САТ, мм.рт.ст., (SD)	$160,53 \pm 2,45$ (11,02)	$128,14 \pm 0,86^1$ (3,77)	$155,52 \pm 2,01$ (9,10)	$131,25 \pm 1,37^{2,3}$ (6,27)
ДАТ, мм.рт.ст., (SD)	$95,01 \pm 0,72$ (3,26)	$73,83 \pm 0,54^1$ (2,27)	$92,63 \pm 0,86$ (2,56)	$75,46 \pm 0,76^{2,3}$ (3,04)
ЧШС, уд/хв., (SD)	$104,48 \pm 1,01$ (4,64)	$62,38 \pm 0,38^1$ (1,75)	$102,57 \pm 0,95$ (4,37)	$66,52 \pm 0,84^{2,3}$ (3,86)

Примітки: ¹ – достовірна різниця між показниками основної групи до та після лікування ($p < 0,001$); ² – достовірна різниця між показниками контрольної групи до та після лікування ($p < 0,001$); ³ – недостовірна різниця між показниками основної та контрольної групи після лікування ($p > 0,05$).



Рис. 3. ЕКГ пацієнта Н. основної групи, через 6 місяців лікування

У пацієнтів контрольної групи, що приймали 20 мг аторвастатину на добу також визначалось достовірне зниження показників загального холестерину крові (з $5,33 \pm 0,18$ ммоль/л до $4,51 \pm 0,11$ ммоль/л, $p < 0,001$), ЛПНЩ – (з $3,93 \pm 0,09$ ммоль/л до $2,02 \pm 0,04$ ммоль/л, $p < 0,001$), ТГ –

(з $2,59 \pm 0,12$ ммоль/л до $2,37 \pm 0,02$ ммоль/л, $p < 0,001$), ІА (з $4,96 \pm 0,15$ до $2,84 \pm 0,12$, $p < 0,001$); збільшення ЛПВЩ – (з $0,90 \pm 0,02$ до $1,18 \pm 0,02$ ммоль/л, $p < 0,001$), але динаміка показників ліпідного комплексу була достовірно кращою у хворих основної групи (рис. 5).

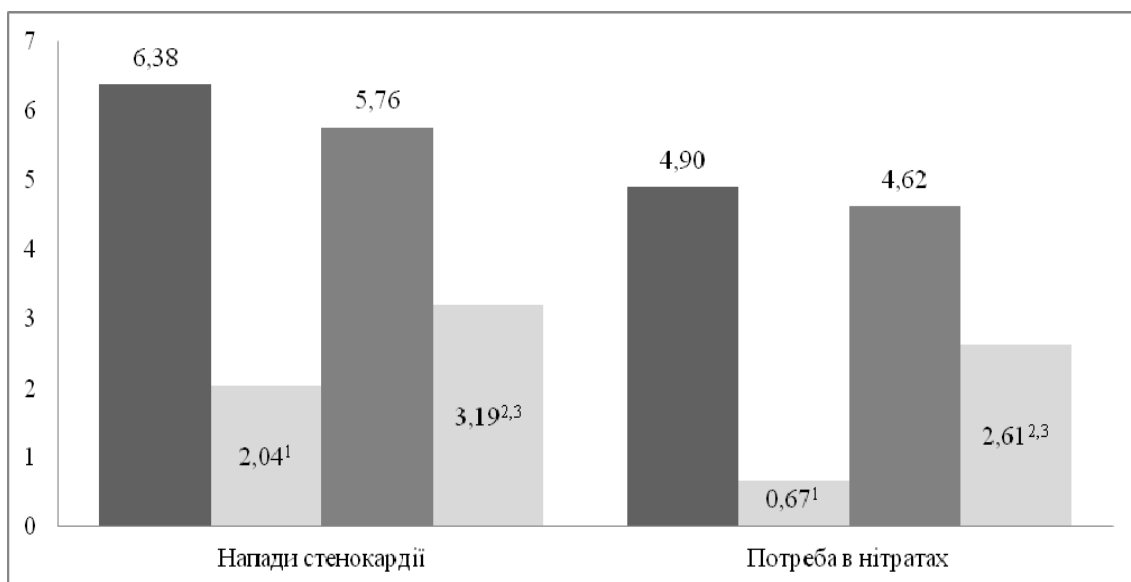


Рис. 4. Вплив терапії на перебіг стенокардії у хворих основної та контрольної групи.

Примітки: ¹ – достовірна різниця між показниками основної групи до та після лікування ($p < 0,001$); ² - достовірна різниця між показниками контрольної групи до та після лікування ($p < 0,001$); ³ - достовірна різниця між показниками основної та контрольної групи після лікування ($p < 0,001$).

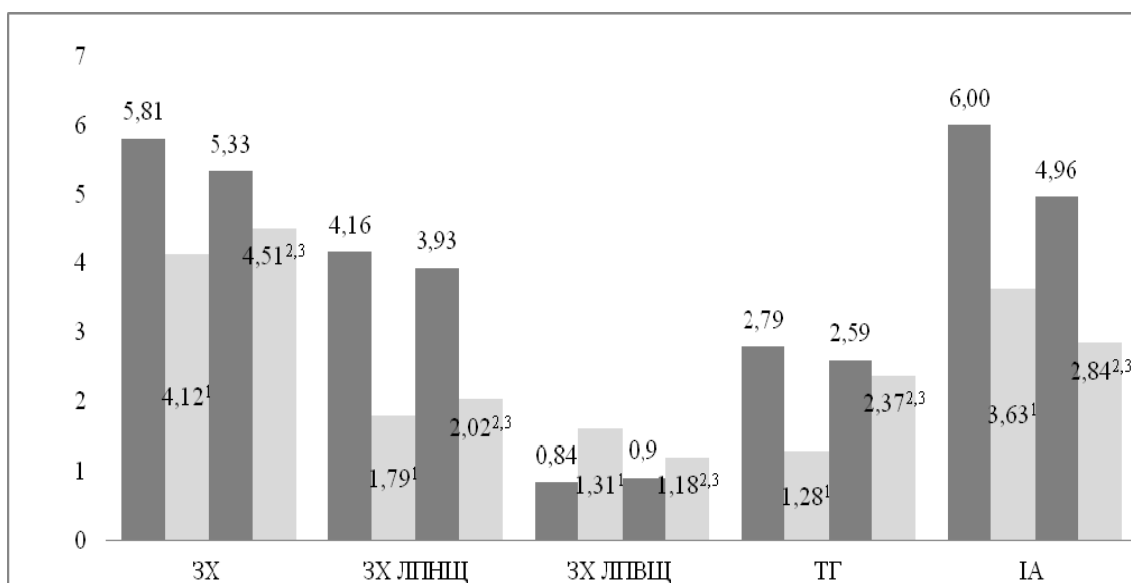


Рис. 5. Вплив терапії на ліпідний профіль хворих основної та контрольної групи

Примітки: ¹ – достовірна різниця між показниками основної групи до та після лікування ($p < 0,001$); ² - достовірна різниця між показниками контрольної групи до та після лікування ($p < 0,001$); ³ - достовірна різниця між показниками основної та контрольної групи після лікування ($p < 0,001$).

На тлі рекомендованої терапії у пацієнтів основної групи відзначалось достовірне підвищення ФВ ЛШ (з $43,86 \pm 0,55$ до $50,48 \pm 0,39$ %, $p < 0,001$), достовірне зниження розміру ЛП (з $5,67 \pm 0,16$ до $4,90 \pm 0,07$ см, $p < 0,001$), ІММ ЛШ (з $171,52 \pm 6,72$ до $133,52 \pm 3,17$ г/м², $p < 0,001$), ТЗС ЛШ (з $1,35 \pm 0,03$ до $1,20 \pm 0,01$ см, $p < 0,001$, рис. 6).

Через 6 місяців лікування у хворих контрольної групи спостерігалось достовірне підвищення ФВ ЛШ (з $45,19 \pm 0,46$ до $48,71 \pm 0,43$ %, $p < 0,001$), достовірне зниження розміру ЛП (з $5,40 \pm 0,08$ до $5,18 \pm 0,05$ см, $p < 0,001$), ІММ ЛШ (з $164,85 \pm 4,56$ до $145,71 \pm 2,34$ г/м², $p < 0,001$) та ТЗС ЛШ (з $1,33 \pm 0,01$ до $1,25 \pm 0,01$ см, $p < 0,001$).

Слід зазначити у осіб основної групи зафіксовано достовірне підвищення показників ФВ та достовірне зниження ІММЛШ, ТЗСЛШ, розміру ЛП у порівнянні із хворими групи контролю (табл. 4).

Слід зазначити у осіб основної групи зафіксовано достовірне підвищення показників ФВ та достовірне зниження ІММЛШ, ТЗСЛШ, розміру ЛП у порівнянні із хворими групи контролю (табл. 4).

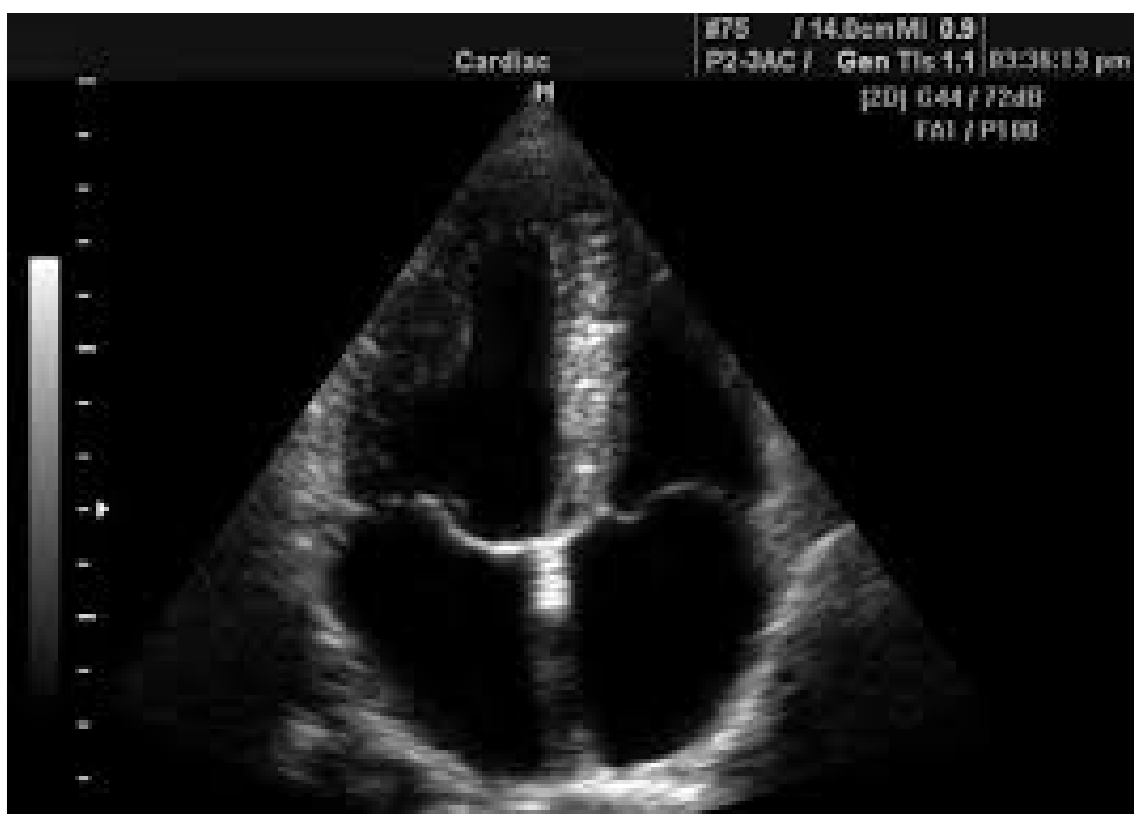


Рис. 6. ЕхоКГ хворого Н. основної групи через 6 місяців лікування. Чотирьохкамерна проекція серця в В-режимі.

Таблиця 4
Вплив терапії на показники Ехо-КГ серця у хворих основної та контрольної групи

Показник	Основна група (n=21)		Контрольна група (n=21)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ФВ, % (SD)	43,86 ± 0,55 (2,52)	50,48 ± 0,39 ¹ (1,81)	45,19 ± 0,46 (2,11)	48,71 ± 0,43 ^{2,3} (1,98)
Розмір ЛП, см, (SD)	5,67 ± 0,16 (0,31)	4,90 ± 0,07 ¹ (0,31)	5,40 ± 0,08 (0,13)	5,18 ± 0,05 ^{2,3} (0,14)
ІММ ЛШ, г/м ² , (SD)	171,52 ± 6,72 (7,87)	133,52 ± 3,17 ¹ (5,38)	164,85 ± 4,56 (5,16)	145,71 ± 2,34 ^{2,3} (6,16)
ТЗСЛШ, см, (SD)	1,35 ± 0,03 (0,06)	1,20 ± 0,01 ¹ (0,06)	1,33 ± 0,01 (0,05)	1,25 ± 0,01 ^{2,3} (0,06)

Примітки: ¹ - достовірна різниця між показниками основної групи до та після лікування ($p < 0,001$); ² - достовірна різниця між показниками контрольної групи до та після лікування ($p < 0,001$); ³ - достовірна різниця між показниками основної та контрольної групи після лікування ($p < 0,05$).

На тлі рекомендованої терапії у хворих основної та контрольної групи відзначалось достовірне підвищення ШКФ (з $66,10 \pm 1,63$ до $83,38 \pm 1,75$ та з $69,09 \pm 1,56$ до $76,14 \pm 1,54$, $p < 0,001$, відповідно). Спостерігалось достовірне зниження рівня сечової кислоти (з $313,14 \pm 14,94$ до $241,43 \pm 13,48$ ммоль/л, $p < 0,001$) у хворих основної групи. У осіб контрольної групи цей показник суттєво не змінився (табл. 5).

Переносимість лікування розцінювалось як «відмінно» у 21 (100 %) хворих основної групи та 19 (90,48 %) пацієнтів контрольної групи. У 2 (9,52 %) осіб контрольної групи переносимість терапії була незадовільною за рахунок розвитку сухого нав'язливого кашлю, що призводило до корекції лікування.

Показник	Основна група (n=21)		Контрольна група (n=21)		Достовірність різниці між групами
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
ШКФ, (SD)	66,10 ± 1,63 (2,90)	83,38 ± 1,75 ¹ (3,44)	69,09 ± 1,56 (2,58)	74,14 ± 0,84 ^{2,3} (2,94)	p ¹ < 0,001 p ² < 0,001 p ³ < 0,001
Сечова кислота ммоль/л, (SD)	313,14 ± 14,94 (68,50)	241,43 ± 13,48 ¹ (61,79)	301,14 ± 11,62 (53,26)	299,71 ± 11,55 ^{2,3} (52,95)	p ¹ < 0,001 p ² > 0,05 p ³ < 0,05

Примітки: p¹ – різниця між основною групою до та після лікування, p² – різниця між контрольною групою до та після лікування, p³ – різниця між основною та контрольною групою після лікування.

Висновки

1. У хворих з ФП, ІХС та АГ застосування лозартану та раміпрілу продемонструвало приблизно однаковий антигіпертензивний ефект, що визначався в достовірному зменшенні як систолічного так і діастолічного АТ. 19 (90,48 %) пацієнтів групи лозартану та 17 (80,95 %) раміпрілу досягли цільового рівня (АТ < 140 і 90 мм.рт.ст.);

2. Через 6 місяців спостереження у пацієнтів основної групи на тлі комплексного лікування (ривароксабан або варфарин (під контролем МНО), лозартан 50-100 мг на добу, бісопролол 5-10 мг на добу, аторвастатин 40 мг на добу та донатор оксиду азоту «Тівортін») спостерігалось зменшення кількості нападів стенокардії, потреби в короткодійчих нітратах, рівня ЗХ, ЛПНЩ, ТГ та ІА, також визначалось підвищення ЛПВЩ у порівнянні з особами контрольної групи (ривароксабан або варфарин (під контролем МНО), раміприл 5-10 мг на добу, бісопролол 5-10 мг на добу та аторвастатин 20 мг на добу);

3. На тлі комбінованого лікування при застосуванні лозартану та раміпрілу спостерігалось достовірне збільшення ФВ, зменшення ІММ ЛШ, ТЗС ЛШ та розміру ЛП, але динаміка показників була кращою у групі лозартану;

4. У хворих, що приймали лозартан, визначалось достовірне покращення показників ШКФ, зменшення рівня сечової кислоти у порівнянні з пацієнтами, які отримували раміприл;

5. Переносимість лікування розцінювалась як «відмінна» у 21 (100 %) хворих основної гру-

пи та 19 (90,48 %) пацієнтів контрольної групи. У 2 (9,52 %) осіб контрольної групи переносимість терапії була незадовільною за рахунок розвитку сухого нав'язливого кашлю, що призводило до корекції лікування.

Перспективи подальших досліджень

Отримані результати дослідження продемонстрували ефективність та безпечність комплексної медикаментозної терапії у пацієнтів з постійною формою фібриляції передсердь, артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця із застосуванням ривароксабану або варфарину, лозартану, бісопрололу, аторвастатину 40 мг та донатора оксиду азоту. Це свідчить про необхідність подальшого спостереження за цією категорією хворих для оцінки віддаленого прогнозу. Цікавим також виявляється вивчення стану цитокінів та їх динаміки під впливом лікування у пацієнтів з фібриляцією передсердь та коморбідною патологією.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Джерела фінансування

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної теми «Особливості структурно-функціональних змін серцево-судинної системи у хворих на артеріальну гіпертензію, ішемічну хворобу серця в поєднанні з коморбідними станами» (номер державної реєстрації 0117U004729).

Літературні джерела References

1. Tashchuk VK, Denysiuk VI, Hrebtii HI. [Pathogenetic reatures of hypertension treatment in patients with concomitant abdominal obesity and underweight]. Buk. Med. Herald. 2014;18(2):105-8.

Ukrainian.

2. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. Circulation.

- 2004;31(9):105-8.
doi:10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42.
3. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol.* 2013;112(8):1142-7. doi:10.1016/j.amjcard.2013.05.063.
 4. Thomas MC, Dublin S, Kaplan RC, et al. Blood pressure control and risk of incident atrial fibrillation. *Am J Hypertens.* 2008;21(10):1111-6. doi: 10.1038/ajh.2008.248. PMID: 18756257
 5. Grundvold I, Skretteberg PT, Liestol K, Erikssen G, Kjeldsen SE, Arnesen H, Erikssen J, Bodegard J. Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men: a 35-year follow-up study. *Hypertension.* 2012;59(2):198-204. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179713.
 6. Conen D, Tedrow UB, Koplán BA, Glynn RJ, Buring JE, Albert CM. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulation.* 2009;119(16):2146-52. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.830042. PMID:19364977
 7. Mitchell GF, Vasán RS, Keyes MJ, Parise H, Wang TJ, Larson MG, D'Agostino RB Sr, Kannel WB, Levy D, Benjamin EJ. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA.* 2007;297(7):709-15. doi:10.1001/jama.297.7.709.
 8. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective Studies Collaboration. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360(9349):1903-13. PMID:12493255
 9. Kistler PM¹, Sanders P, Dodic M, Spence SJ, Samuel CS, Zhao C, Charles JA, Edwards GA, Kalman JM. Atrial electrical and structural abnormalities in an ovine model of chronic blood pressure elevation after prenatal corticosteroid exposure: implications for development of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2006;27(24):3045-56. DOI:10.1093/eurheartj/ehl360. PMID:17098760
 10. Rienstra M, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, Van Gelder IC; RACE Investigators. Enhanced cardiovascular morbidity and mortality during rhythm control treatment in persistent atrial fibrillation in hypertensives: data of the RACE study. *Eur Heart J.* 2007;28(6):741-51. doi:10.1093/eurheartj/ehl436.
 11. Baranova EI. [Atrial fibrillation and arterial hypertension]. *Arterial'naja gipertenzija.* 2011;17(4): 293-304. Russian.
 12. Sychov OS, Shabilyanova LA, Lizogub SV, Mogilnitskii YeV, Lobko OA. [The efficacy of antiarrhythmic therapy in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation depending on the type of paroxysms]. *Ukrainian journal of cardiology.* 2013;2:66-9. Ukrainian.
 13. Korost YaV, Bula LS, Suprunyuk VP. [Administration details of ARB II in a treatment of cardiovascular disease]. *Liky' Ukrayiny'.* 2014;1:19-24. Ukrainian.
 14. Xu J, Carretero OA, Liao TD, Peng H, Shesely EG, Xu J, Liu TS, Yang JJ, Reudelhuber TL, Yang XP. Local angiotensin II aggravates cardiac remodeling in hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;299(5):H1328-38. doi:10.1152/ajpheart.00538.2010.
 15. McEwan PE, Gray GA, Sherry L, Webb DJ, Kenyon CJ. Differential effects of angiotensin II on cardiac cell proliferation and intramural perivascular fibrosis. *Circulation.* 1998;98(24):2765-73. PMID:9851965
 16. Kannel WB, Benjamin EJ. Final draft status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am.* 2008;92(1):17-ix. doi: 10.1016/j.mcna.2007.09.002. PMID: 18060995.
 17. Boldt A, Wetzel U, Weigl J, Garbade J, Lauschke J, Hindricks G, Kottkamp H, Gummert JF, Dhein S. Expression of angiotensin II receptors in human left and right atrial tissue in atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(10):1785-92. PMID:14642689
 18. Solovyan AN. [Structural and functional condition of the myocardium, heart rate variability and cardiac electrophysiological properties in different neuroautonomic types of paroxysmal atrial fibrillation]. *Ukrayins'kyj kardiologichnyj zhurnal.* 2015;3(15):38-47. Ukrainian.
 19. [Order of HM of Ukraine dated 15.06.2016 N 597. On approval and implementation of medical-technological documents on standardization of medical care at atrial fibrillation]. Kyiv; 2016. Ukrainian.
 20. Koval EA. [Possibilities of medical correction in patients of high thromboembolic risk who were undergoing in-patient treatment]. *Serce i sudy'ny'.* 2013;1(41):94-9. Ukrainian.
 21. Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua TA. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens.* 2008;26(3):403-11. doi:10.1097/HJH.0b013e3282f35c67.
 22. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, Michelson EL, McMurray JJ, Olsson L, Rouleau JL, Young JB, Olofsson B, Puu M, Yusuf S. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J.* 2006;152(1):86-92. PMID:16838426.
 23. Schaer BA, Schneider C, Jick SS, Conen D, Osswald S, Meier CR. Risk for incident atrial

Яловенко М.І., Ханюков О.О. Вибір оптимальної медикаментозної терапії у хворих з фібриляцією передсердь і коморбідною палогією.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Сьогодні фібриляція передсердь розглядається як потенційно летальна аритмія, враховуючи широкий спектр її негативних наслідків, пов'язаних не тільки із значним погіршенням якості життя пацієнтів, але і достовірним збільшенням частоти фатальних ускладнень. **Метою** роботи було вивчення ефективності медикаментозного лікування пацієнтів з постійною формою фібриляції передсердь, артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця. **Методи.** У дослідження були включені 42 пацієнта з постійною формою фібриляції передсердь, артеріальною гіпертензією та хронічною ішемічною хворобою серця (стабільна стенокардія напруги II-III функціонального класу). Всі хворі страждали на артеріальну гіпертензію 2-3 ступеня тяжкості. Пацієнтам основної групи додатково до комплексної терапії був призначений донатор оксиду азоту «Тівортін» 100 мл на добу внутрішньовенно крапельно. Період спостереження склав 6 місяців. **Результати.** У хворих з фібриляцією передсердь, ішемічною хворобою серця та артеріальною гіпертензією застосування лозартану і раміприлу продемонструвало приблизно однаковий антигіпертензивний ефект, який визначався в достовірному зменшенні як систолічного так і діастолічного артеріального тиску. 19 (90,47 %) пацієнтів групи лозартану і 17 (80,95 %) хворих групи раміприлу досягли цільового рівня артеріального тиску (<140 / 90 мм.рт.ст.). У осіб, які приймали лозартан, визначалося достовірне поліпшення показників швидкості клубочкової фільтрації, зниження рівня сечової кислоти в порівнянні з пацієнтами, які отримували раміприл. **Підсумок.** Комбіноване лікування пацієнтів з постійною формою фібриляції передсердь, артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця з використанням лозартану, високих доз аторвастатину і донатору оксиду азоту сприяло адекватному контролю цифр артеріального тиску, зменшенню кількості і тривалості ангінозних атак, поліпшенню переносимості фізичного навантаження, а також призводило до достовірного зменшення рівнів загального холестерину крові, ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів, індексу атерогенності, сечової кислоти.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, фібриляція передсердь, ішемічна хвороба серця, лікування.

Яловенко М.И., Ханюков А.А. Выбор оптимальной медикаментозной терапии у больных с фибрилляцией предсердий и коморбидной патологией.

РЕФЕРАТ. Актуальность. На сегодняшний день фибрилляция предсердий рассматривается как потенциально летальная аритмия, учитывая широкий спектр ее негативных последствий, связанных не только со значительным ухудшением качества жизни пациентов, но и достоверным увеличением частоты фатальных осложнений. **Целью** работы являлось изучение эффективности медикаментозного лечения пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий, артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. **Методы.** В исследование были включены 42 пациента с постоянной формой фибрилляции предсердий, артериальной гипертензией и хронической ишемической болезнью сердца (стабильная стенокардия напряжения II-III функционального класса). Все больные страдали артериальной гипертензией 2-3 степени тяжести. Пациентам основной группы дополнительно к комплексной терапии был назначен донатор оксида азота «Тивортин» 100 мл в сутки внутривенно капельно. Период наблюдения составил 6 месяцев. **Результаты.** У больных с фибрилляцией предсердий, ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией применение лозартана и рамиприла продемонстрировало примерно одинаковый антигипертензивный эффект, который выражался в достоверном уменьшении как систолического, так и диастолического артериального давления. 19 (90,47 %) пациентов группы лозартана и 17 (80,95 %) больных группы рамиприла достигли целевого уровня артериального давления (<140 / 90 мм.рт.ст.). У больных, принимавших лозартан, определялось достоверное улучшение показателей скорости клубочковой фильтрации, снижение уровня мочевоы кислоты по сравнению с пациентами, получавшими рамиприл. **Заключение.** Комбинированная терапия у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий, артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца с использованием лозартана, высоких доз аторвастатина и донатора оксида азота способствовала адекватному контролю цифр артериального давления, уменьшению количества и продолжительности ангинозных атак, улучшению переносимости физической нагрузки, а также приводила к достоверному уменьшению уровней общего холестерина крови, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, индекса атерогенности, мочевоы кислоты.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, лечение.