

МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ РЕЦИДИВІВ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ У ХВОРИХ СТАРШИХ ВІКОВИХ КАТЕГОРІЙ З ІМПЛАНТОВАНИМ ШТУЧНИМ ВОДІЄМ СЕРЦЕВОГО РИТМУ

Д.Ю. Узун

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

Вступ

За результатами оцінки, близько 2,3 мільйонів в Північній Америці і 4,5 мільйони населення країн Європейського Союзу хворіють на пароксизмальну або стійку фібриляцію передсердь (ФП) [7, 10]. Протягом останніх 20 років частота її зростає до 66% насамперед серед людей похилого віку [11]. Так, за даними експертів Європейської асоціації кардіологів, частота ФП коливається від 1,6 до 2%, а у людей старше 65 років сягає 10% [4]. Основними причинами її виникнення у людей похилого і старечого віку є ІХС і міокардитичний кардіосклероз [15].

Останні роки все частіше використовують пейсмейкери в режимі DDD, а їх частка серед європейців наближається до 60-70% [12, 14], у той час, як в Україні - лише до 20% [3]. Як відомо, найбільш частою причиною рецидивуючого перебігу ФП у хворих з імплантованим пейсмейкером є ІХС [5]. Між тим, при відсутності гемодинамічно значущих порушень коронарного кровообігу механізми у хворих з міокардитичним кардіосклерозом, її появи залишаються мало дослідженими, а питання лікування та профілактики - здебільше не розробленими. До того ж, за деякими даними, імплантація кардіостимулятора, в тому числі двокамерного, не гарантує відсутність пароксизмів ФП в майбутньому.

Найбільш ефективним але не завжди швидким є використання аміодарону в якості основного проти аритмічного засобу при такому виді порушення ритму. Одним з сучасних допоміжних методів лікування рецидивів ФП є ліпосомальні форми фосфатиділхоліну і кверцетину, які володіють здатністю позитивно впливати не лише на метаболічні та електрофізіологічні процеси, але й самостійно зменшують частоту рецидивів ФП, що визначає доцільність їх використання для лікування у хворих з імплантованим пейсмейкером.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є складовою частиною НДР кафедри пропедевтичної і внутрішньої медицини Донецького національного медичного університету ім. М. Горького «Застосування інтервальної нормобаричної гіпокситерапії в комплексному лікуванні моноорганної і поєднаної терапевтичної патології» (№ держ. реєстрації 0108U009884).

Мета дослідження полягала в патогенетичному обґрунтуванні і аналізі впливу ліпосомальних форм фосфатиділхоліна і кверцетина на частоту пароксизмів ФП у хворих похилого віку з імплантованим двокамерним водієм серцевого ритму.

Матеріали та методи дослідження

У хворих перед імплантацією пейсмейкера виключали ішемічну природу синдрому слабості синусового вузла, арест-синдрому та повної атріовентрикулярної блокади 2-3 ступеня шляхом проведення комплексу навантажувальних проб або коронароангіографії. Такий підхід дозволив виключити з дослідження лиць, у яких в основі пароксизмів ФП лежала міокардіальна ішемія.

Критеріями включення до дослідження були: рецидиви ФП у хворих з імплантованим пейсмейкером, що працює в режимі DDD (електроди стимулятора імплантовані в праве передсердя і правий шлуночок згідно міжнародному коду кардіостимуляторів, кардіовертерів, дефібриляторів (NBG, 2001), що виникають на тлі міокардіального кардіосклерозу, артеріальна гіпертензія (АГ) 1-2 стадії, хронічна серцева недостатність (ХСН) І-ІІІ функціонального класу за NYHA (1964 р.).

Критеріями не включення до дослідження були: ішемічна етіологія ФП, тріпотіння передсердь, постійна форма ФП, продольний розмір лівого передсердя більше 5,0 см, хворі, що перенесли фібриляцію шлуночків в анамнезі, стенозуючий коронарний атеросклероз, гострі або хронічні форми ІХС, інфаркт міокарда в анамнезі, хронічна післяінфарктна аневризма лівого шлуночка, наявність крупних тромбів в лівому передсерді, артеріальна гіпертензія 3 стадії, порушення функції щитоподібної залози, цукровий діабет, гостре порушення мозкового кровообігу та його наслідки.

До дослідження увійшли 35 пацієнтів з імплантованим двокамерним кардіостимулятором і наявністю пароксизмів ФП. Методом випадкової вибірки пацієнти були розподілені в дві однотипні за віком, статтю, тривалістю основного захворювання і ФП групи спостереження. До 1-ї групи включено 15(42,9%) пацієнтів, які

окрім базового лікування (інгібітори ангіотензинконвертуючого ферменту або сартани, антагоністи кальцію, бета-адреноблокатори, антагоністи альдостерону, дезагреганти, статини) для припинення пароксизму ФП отримували внутрішньовенно аміодарон в насичуючій дозі 150-450 мг/добу (з урахуванням елімінації препарату у літніх людей) протягом 3-7 днів з подальшим переведенням на оральну форму. Друга група включала 20 (57,1%) хворих, яким окрім такого ж самого базисного і антиаритмічного лікування додавали ліпосомальні форми фосфатиділхоліну і кверцетину. «Ліпін» (ліпосомальний фосфатиділхолін) по 0,5 гр. на 50 мл. фізіологічного розчину хлориду натрію вводили внутрішньовенно вранці, а «Ліпофлавіон» (27,5 мг ліпосомального лецитину-стандарту і 0,75 мг кверцетину) вводили внутрішньовенно ввечері (виробниче об'єднання «Біолек», Харків, Україна). Для приготування розчину «Ліпофлавіону» вміст флакону № 2 (розчинник) обережно вливали до флакону № 1 (ліофілізату), який інтенсивно струшували протягом 1 хвилини до утворення однорідної емульсії, після чого проводили внутрішньовенне уведення. Додатково вдень пацієнти 2-ї групи отримували інгаляції 0,5 гр. «Ліпіну» за допомогою ультразвукового небулайзера. Для цього флакон з препаратом *ex tempore* підігрівали до 35° С. 0,5 г ліофілізованого розчину фосфатиділхоліну змішували з 10 мл фізіологічного розчину хлориду натрію, а після утворення суспензії її заливали у камеру ультразвукового небулайзера «Little doctor LD-250U» (Швеція) і проводили інгаляції. Оцінювання ефективності лікувальних засобів проводили до початку лікування і через 15 днів поспіль.

Для визначення термінів припинення пароксизму ФП використовували ЕКГ спокою (6/12 канальний електрокардіограф «Bioset» 8000, Німеччина) і холтеровське моніторування ЕКГ (кардіомонітори «Cardio Tens» фірми «Meditech», (Угорщина) і «Кардиотехніка» – 04-АД-3(М), «Incart» (Росія)).

Статистичну обробку матеріалу проводили за допомогою програми для статистичного аналізу «Statistica 6».

Отримані результати та їх обговорення

Параметри впливу лікування на частоту пароксизмів ФП у хворих з імплантованим пейсмейкером надано в таблиці, з якої випливає, що у пацієнтів обох груп до початку лікування були однакові параметри аритмії, а саме: тривалість одного пароксизму ФП, їх добова кількість та сумарна чисельність (таблиця).

Показники впливу двох режимів лікування на параметри рецидивування ФП

Показники	Етапі спостереження	Групи хворих	
		1-а група (n=15)	2-а група (n=20)
Тривалість одного пароксизму ФП, хвилини	до лікування після лікування	24,11,05 13,1±	25,4±
Добова кількість пароксизмів ФП	до лікування після лікування	4,20,12 3,5±	4,4±
Сумарна добова тривалість пароксизмів ФП, хвилини	до лікування після лікування	97,82,14 47,9±	100,5±
Частота рецидивування ФП протягом 15 днів лікування, %	протягом 15 днів	8(53,3%)	6(30,0%) ²⁾
Швидкість припинення пароксизмів ФП, тижні		12,8±	5,9±
Повне припинення ФП к 15-му дню терапії	після лікування	6(40,0%)	13(65,0%)

Примітка. ¹⁾ – відмінності між аналогічними показниками до та після лікування статистично достовірні; ²⁾ – відмінності між аналогічними показниками у хворих 1-ї і 2-ї груп статистично достовірні.

У хворих 1-ї групи на тлі лікування спостерігалось зменшення тривалості одного епізоду ФП на 11, в той час, як в 2-ій групі аналогічні дані дорівнювали 18,2 (відмінність 7,2). Традиційне лікування в 1-ій групі сприяло зменшенню добової тривалості пароксизмів на 0,7, а в 2-ій групі – на 1,8 (відмінності між групами 1,1). Відносно до цих даних спостерігали і зменшення сумарної тривалості пароксизмів, яка становила в 1-ій групі 49,9, а в 2-ій – 79,5 (відмінності між групами 29,6). Протягом 15 днів лікування рецидивування аритмії спостерігалось у 53,3% хворих 1-ї і у 30,0% хворих 2-ї групи (відмінності між групами 23,3%), при цьому швидкість припинення ФП в 2-ій групі виявилася на 6,9 днів меншою за 1-у. Повне припинення ФП до 15-го дня лікування спостерігалось у 40,0% хворих 1-ї групи і у 65,0% - 2-ї (відмінності між групами 25,0%).

За даними декількох досліджень ліпосомальні форми фосфатиділхоліну і кверцетину захищають клітини організму від токсичної дії метаболітів лікарських засобів, пролонгують дію введеного в організм анти аритмічного препарату, захищають лікарські речовини від передчасної деградації, сприяють цілеспрямованому транспорту лікарських речовин за рахунок селективного проникнення

з крові в тканини серця, змінюють фармакокінетику лікарських препаратів, підвищуючи їх фармакологічну ефективність, дозволяють створити водорозчинну форму ряду лікарських субстанцій, збільшуючи тим самим їх біодоступність [13].

Явище пригнічення або активування ферментативної активності клітинної мембрани ліпосомами надзвичайно важливе під час їх використання в біологічних системах для внутрішньоклітинної доставки вмісту ліпосом [9]. Важливою перевагою таких носіїв є також і те, що речовина, вміщена в ліпосоми, захищена від впливу ферментів, які спрямовані на її деградацію і знищення. Тому такі носії можна використати як «контейнери» для доставки лікарських засобів [1, 8].

Ще одна важлива перевага ліпосом як лікарської форми – це поступове і дозоване вивільнення лікарської речовини, що збільшує час її дії. Поверхню ліпосом можна легко модифікувати поверхневоактивними речовинами з гнучким гідрофільним ланцюгом. Це дозволяє не тільки стабілізувати ліпосоми, але й вибірково хемосорбційно зв'язувати лікарські препарати [6].

Як мембраноутворювальні ліпіди використовують здебільшого фосфатиділхолін, до того ж у поверхню ліпосом вбудовують спеціальні білки зливання, що забезпечують сумісність, контакт і взаємодію з клітиною-мішенню [2, 3].

Висновки

1. Традиційна антиаритмічна терапія при ФП у хворих з імплантованим пейсмейкером із використанням аміодарону виявилася досить повільною, що за нашими міркуваннями обумовлено фармакокінетичними особливостями аміодарону. До того ж, таке лікування у 53,3% хворих протягом 15-ти днів не сприяло припиненню рецидивів аритмії, а швидкість настання антиаритмічного ефекту становило 12,8 днів при умові досягнення лише 40,0% антиаритмічного ефекту наприкінці дослідження.

2. У хворих 2-ї групи на тлі використання ліпосомальних форм фосфатиділхоліну і кверцетину спостерігали більш швидкий і більш повний (на 25,0% порівняно з 1-ю групою) антиаритмічний ефект, що за нашими міркуваннями обумовлений як локальним (топічним) кардіометаболічним ефектом речовин, що потрапляють в міокарда в ліпосомах, так і за рахунок самостійного антиаритмічного ефекту та здатності потенціювати базисний протиаритмічний ефект аміодарону.

3. Ліпосомальні препарати фосфатиділхоліну і кверцетину можуть розглядатися як компонент комплексної кардіометаболічної і протиаритмічної терапії у хворих на пароксизмальну форму ФП з імплантованим пейсмейкером.

Література

1. Барсуков Л.И. Липосомы / Л.И. Барсуков // Соросовский образовательный журнал. - 1998. - № 10. - С. 2-9.
2. Деико М.С. Некоторые биомаркеры дисфункции эндотелия и воспаления при фибрилляции предсердий / М.С. Деико, В.А. Снежицкий // Здоровоохранение. - 2010. - № 2. - С. 2-9.
3. Исследование дозозависимого влияния эмоксипина в составе липосом на сократительную функцию и свободнорадикальный статус изолированного сердца крысы, подвергшегося тотальной нормотермической ишемии и последующей реперфузии / Я.Г. Торопова, Р.А. Мухамадияров, М.В. Богданов [и др.] // Фундаментальные исследования. - 2012. - № 8 (2). - С. 440-446.
4. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств / Под. ред. Л. А. Бокерия. - М.: Новая редакция, 2013. - 596 с.
5. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий / Р. Г. Оганов, В. А. Салимов, Л. А. Бокерия [и др.] // Вестник аритмологии. - 2010. - № 59. - С. 53-77.
6. Луттик И.Л. Липосомы как средство доставки лекарственных препаратов при сердечно-сосудистых заболеваниях / И.Л. Луттик, И.Э. Адзерихо // Здоровоохранение. - 2013. - № 7. - С. 18-20.
7. Первова Е.В. Современная кардиостимуляция на холтеровском мониторе ЭКС: практическое руководство / Е.В. Первова. - М.: Медика, 2011. - 368 с.
8. Рябоконтъ Е.М. Порівняльна оцінка використання кверцетиновмісних препаратів у лікуванні хворих на генералізований пародонтит 1-2 ступенів за показником перекисного окислення ліпідів – малонового діальдегіду / Е.М. Рябоконтъ, М.Б. Худякова, Ю.А. Черепинська // Український стоматологічний альманах. - 2010. - Т. 2, № 2. - С. 45-47.
9. Торопова Я.Г. Сравнительное исследование кардиопротекторного эффекта липосом различного диаметра и состава при реперфузии изолированного сердца крысы после нормотермической ишемии / Я.Г. Торопова, Р.А. Мухамадияров, А.С. Головкин // Бюллетень Сибирской медицины. - 2013. - Т. 12, № 1. - С. 55-60.
10. ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline). A Report of the American College of Cardiology Foundation / S. Wann, A.B. Curtis, C.T. January [et al.] // Circulation. - 2011. - Vol. 123. - P.104-123.

11. ACCF/AHA/HRS Focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran) a report of the American college of cardiology foundation/ American heart association task force on practice guidelines / L.S. Wann, A.B. Curtis, K.A. Ellenbogen [et al.] // *Circulation*. - 2011. - Vol. 123. - P. 1144-1150.

12. Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation / A. J. Camm, G. Y. H. Lip, R. De Caterina [et al.] // *Eur. Heart. J.* - 2012. - Vol. 31. - P. 2369-2429.

13. Gels and liposomes in optimized ocular drug delivery: studies on ciprofloxacin formulations / L. Budai, M. Hajdu, M. Budai [et al.] // *Int. J. Pharm.* - 2007. - Vol. 343. - P. 34-40.

14. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The task force for the management of atrial fibrillation of the European society of cardiology (ESC) / A.J. Camm, P. Kirchhof, G.Y.H. Lip [et al.] // *Eur. Heart. J.* - 2010. - Vol. 31. - P. 2369-2429.

15. Mond H.G. The 11th World Survey of Cardiac Pacing and Implantable Cardioverter-Defibrillators: Calendar Year 2009-A World Society of Arrhythmia's Project / H G. Mond, A. Proclemer // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* - 2011. - Vol. 34, № 8. - P. 1013-1027.

Резюме

Узун Д.Ю. Медикаментозне лікування рецидивів фібриляції передсердь у хворих старших вікових категорій з імплантованим штучним водієм серцевого ритму.

У роботі наведено патогенетичне обґрунтування та доведено позитивний вплив ліпосомальних форм фосфатиділхоліна і кверцетина на частоту нападів фібриляції передсердь у 35 хворих похилого віку з імплантованим двокамерним водієм серцевого ритму.

Ключові слова: лікування рецидивів фібриляції передсердь, пейсмейкер, ліпосомальні препарати.

Резюме

Узун Д.Ю. Медикаментозное лечение рецидива фибрилляции предсердий у больных старшего возраста с имплантированным искусственным водителем сердечного ритма.

В работе представлено патогенетическое обоснование и доказано позитивное влияние липосомальных форм фосфатидилхолина и кверцетина на частоту приступов фибрилляции предсердий у 35 больных пожилого возраста с имплантированным двухкамерным водителем сердечного ритма.

Ключевые слова: лечение рецидивов фибрилляции предсердий, пейсмейкер, липосомальные препараты.

Summary

Uzun D.Yu. Drug treatment recurrence of atrial fibrillation in patients over age groups with cardiac pacemaker.

It is proved pathogenetic substantiation and proven positive impact of liposomal forms of phosphatidylholin and quercetin on the frequency of attacks of atrial fibrillation in 35 elderly patients with implanted cardiac pacemaker.

Key words: treatment of recurrence of atrial fibrillation, peysmeyker, liposomal preparations.

Рецензент: д.мед.н., проф. Ю.Г. Бурмак

УДК 615.22:616.248 - 08

СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С КОМОРБИДНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ

Ю.Ю. Чумак

ГЗ «Луганский государственный медицинский университет»

Бронхиальная астма (БА) – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в реализации которого участвует ряд клеток и более 100 различных медиаторов [14, 37]. А именно, хемокины экспрессируются преимущественно в клетках бронхиального эпителия и играют значимую роль в привлечении клеток воспаления в дыхательные пути. Гистамин высвобождается из тучных клеток и участвует в развитии бронхоспазма и воспалительной реакции [30, 38]. Цистениловые лейкотриены являются мощными бронхоконстрикторами и медиаторами воспаления; они выделяются преимущественно тучными клетками и эозинофилами. Это единственный вид медиаторов, ингибирование которых приводит к улучшению функции легких и уменьшению выраженности симптомов БА [16, 36].

К цитокинам, которые наиболее быстро включаются в воспалительный ответ относятся интерлейкины (IL) – IL-1 β и фактор некроза опухоли- α (TNF α), которые усиливают воспалительную реакцию [17], а также гранулоцитарномакрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), увеличивающий продолжительность жизни эозинофилов в дыхательных путях. К вырабатываемым Th2-клетками цитокинам относятся: IL-5, необходимый для дифференцировки и увеличения продолжительности жизни эозинофилов; IL-13, участвующий в образовании иммуноглобулина E (Ig E) [17, 18].

Оксид азота (NO), мощный вазодилататор, синтезируется, в основном, в клетках бронхиального эпителия. Уровень NO в выдыхаемом воздухе всё чаще используется для оценки эффективности лечения БА, так как показана его взаимосвязь с наличием воспаления при БА [5, 15]. Это подтверждает, что патогенетической основой заболевания является воспаление дыхательных путей. Хотя симптомы возникают эпизодически, воспаление дыхательных путей имеет хронический характер. У большинства больных воспалительный процесс охватывает все дыхательные пути, включая верхние отделы и полость носа [28, 31].