## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**Юхновський Олексій Юлійович**

### УДК 616-005.4:616-005.1-08:616.12-008.318

**Терапевтична корекція фібриляції передсердь у хворих на ІХС на підставі аналізу аритмічних предикторів та порушень гемостазу**

**14.01.11 – кардіологія**

**Автореферат**

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата медичних наук**

**Харків – 2008**

Дисертацією є рукопис.

**Робота виконана в ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої Академії медичних наук України», м.Харків**

|  |  |
| --- | --- |
| Науковий керівник | **доктор медичних наук, професор Волков Володимир Іванович, ДУ «Інститут терапії імені Л.Т.Малої АМН України », завідувач відділом атеросклерозу та ішемічної хвороби серця.** |

|  |  |
| --- | --- |
| Офіційні опоненти: | **доктор медичних наук, заслужений діяч науки і техніки професор** Целуйко Віра Йосипівна**, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, завідувач кафедри кардіології та функціональної діагностики;** |
|  | **доктор медичних наук, професор** Яблучанський Микола Іванович**, Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна МОН України, завідувач кафедри внутрішніх хвороб факультету фундаментальної медицини.** |

**Захист відбудеться «­­­­\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_2008 р. о \_\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04. при Харківському державному медичному університеті МОЗ України (61022, м. Харків, пр. Леніна.**

**З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Харківського державного медичного університету МОЗ України (61022, м. Харків, пр. Леніна.**

**Автореферат розіслано «­­­­\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_2008 р.**

**Учений секретар**

**спеціалізованої вченої ради,**

**доктор медичних наук, доцент Т.В. Фролова**

**Загальна характеристика роботи**

**Актуальність теми.** Соціальна значимість проблеми діагностики й лікування фібриляції передсердь (ФП) обумовлена широкою розповсюдженістю даного порушення ритму серця, значимими медико-соціальними наслідками у вигляді високого звертання за медичною допомогою та недостатньої ефективності профілактичної антиаритмічної терапії (Сычев О.С. 2003, Дзяк Г.В 2004, Бокерия Л.А., 2003). На долю ФП припадає до 40% всіх аритмій, ФП реєструється в загальній популяції в 0,4% випадків, її розповсюдженість збільшується з віком (Furberg C.D., 1994, Кушаковский М.С., 2000). ФП є незалежним предиктором смерті, збільшуючи частоту розвитку фатальних інсультів і серцевої недостатності (СН). Біля однієї третини госпіталізацій хворих у зв’язку з порушеннями ритму серця пов’язані саме з ФП. Ураховуючи стан внутрішньосерцевої гемодинаміки при ФП, супровідна СН і систолічна дисфункція ЛШ призводить до збільшення ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ) майже в 6 рази порівняно з пацієнтами, у яких збережено нормальний синусовий ритм. Відсутність передсердного внесення в систолу шлуночків, нерегулярні шлункові відповіді, тахісистолія призводять до порушення як внутрішньосерцевої, так і системної гемодинаміки, прогресуванню СН та підвищеному ризику ТЕУ в різні судинні регіони. Великі проспективні дослідження показали високу ефективність непрямих антикоагулянтів у профілактиці та лікуванні ТЕУ при багатьох захворюваннях (ASPECT, APRICOT-2, OASIS-2, WARIS II, SPORTIF III і ін.) і при різних формах ФП. Проте недостатньо вивчені питання, які стосуються сукупного застосування антикоагулянтних і анітромбоцитарних препаратів для лікування та профілактики ТЕУ при різних формах ФП, особливо пацієнтів з постійною формою ФП та помірним ризиком розвитку ТЕУ з висхідно високими показниками агрегаційної здатності тромбоцитів. Не менш важливою проблемою в лікуванні персистуючої форми ФП є метод вибору антиаритмічного препарату для купірування та попередження зривів ритму. Дуже замала кількість проспективних досліджень присвячено комбінованому застосуванню антиаритмічних препаратів. Також недостатньо вивчена ефективність комбінованої терапії β- аденоблокаторами й амідароном у субтерапевтичній дозі 100 мг порівняно з даною комбінацією, але при використанні терапевтичної дози аміодарону 200 мг у хворих персистуючою формою ФП як для профілактики рецидивів ФП, так і у відношенні впливу на аритмічні предиктори ФП та ектопічну активність високих градацій (ЕАВГ).

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

**Дисертація виконана відповідно до тематики наукових досліджень у межах комплексної науково-дослідної роботи на базі відділу атеросклерозу та ІХС ДУ «Інституту терапії ім. Л.Т. Малої АМН України»: „Вивчити особливості гемоваскулярних порушень при ішемічній хворобі серця, механізми розвитку резистентності до антитромбоцитарної терапії та шляхи її запобігання” (№ державної реєстрації 0105U000755), яка входить в координаційний план пріоритетних напрямів наукових досліджень, затверджений Міністерством освіти і науки України. Автором проведено, набір груп хворих, створення комьютерної бази даних, обробка даних дослідження, написання глав дисертації. Уперше на Україні автором запропоновано метод дводобового моніторування для діагностики порушень межпередсердної провідності у хворих з персистуючою формою ФП.**

**Мета та завдання дослідження:** розробити раціональні підходи до терапії різних форм ФП у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) з використанням антиаритмічних та антитромботичних препаратів на основі вивчення особливостей аритмічних предикторів розвитку ФП, а також порушень коагуляційоного та тромбоцитарного гемостазу.

*Для досягнення поставленої мети були визначені наступні* ***завдання:***

1. Вивчити аритмічні предиктори персистуючої форми ФП у хворих ІХС і оцінити взаємозв'язок між порушенням міжпередсердної провідності й розвитком персистуючої ФП (за даними стандартної ЕКГ, добового та дводобового моніторування ЕКГ).

2. Виявити коагуляційні порушення й особливості тромбоцитарного гемостазу у хворих ІХС із різними формами ФП.

3. Провести порівняльний аналіз ефективності комбінації антиаритмічних препаратів.

4. На основі параметрів, що характеризують згортувальну систему крові, у хворих з різними формами ФП, розробити діагностичний алгоритм сукупного застосування антикоагулянтних і антитромбоцитарних препаратів.

*Об'єкт дослідження*: ІХС персистуюча й постійна форми фібриляції передсердь.

*Предмет дослідження:* екстрасистоли високих градацій (ЕВГ), міжпередсердна провідність(МП), агрегація тромбоцитів, Д-димер, показники поверхневої ЕКГ, показники добового й дводобового моніторування ЕКГ

*Методи дослідження:* загальноклінічне обстеження, стандартна ЕКГ, добове й дводобове моніторування ЕКГ, ехокардіоскопія, визначення Д- димера, визначення агрегаційної здатності тромбоцитів, коагулограма, визначення ліпідного профілю, міжнародного нормалізуючого відношення (МНВ).

**Наукова новизна одержаних результатів.** Розроблено алгоритм лікування різних форм ФП із дозозалежним використанням антиаритмічних (аміодарон) і антитромботичних (аспірин, варфарин) препаратів з обліком МНВ, оцінкою клінічної ефективності в складі комплексної терапії. Уперше на Україні автором використане застосування моніторування ЕКГ протягом 48 годин з метою виявлення аритмічних предикторів розвитку ФП, а також більш ефективного виявлення персистуючої форми ФП (Патент № 22920 від 25.04.2007 № заявки u 2007 00700). Проведено дослідження ролі Д-димеру в розвитку порушень коагуляційного гемостазу при різних формах ФП у хворих ІХС і можливості фармакологічного впливу на дану ланку. Уточнено параметри гемостазу, при яких необхідне застосування непрямих антикоагулянтів (варфарин) з підбором оптимальної дози, що забезпечує профілактику тромбозу з мінімальним ризиком кровотечі, з урахуванням базової терапії основного захворювання й провідних факторів ризику геморагічних ускладнень.

**Практичне значення одержаних результатів**. Запропоновано метод більш ефективного виявлення аритмічних предикторів персистуючої форми ФП за допомогою проведення моніторування ЕКГ протягом 48 годин. Проведено комплексне дослідження плазмового гемостазу, агрегаційної функції тромбоцитів, у хворих на ІХС, ускладненої розвитком ФП, на тлі проведення комплексної терапії (антиаритмічна й антитромботична). Виявлено, що ризик ТЕУ обумовлений перевагою й активацією коагуляційної ланки гемостазу, у той же час, відзначена підвищена активність антикоагулянтної та фібринолітичної системи плазми крові. Проведено аналіз порушень у системі гемостазу у хворих у залежності від форми ФП. Показано, що при використанні непрямих антикоагулянтів необхідний підбір оптимальної дози, що забезпечує профілактику тромбозу з мінімальним ризиком кровотечі, з урахуванням базової терапії основного захворювання та провідних факторів ризику геморагічних ускладнень.

Результати дослідження впроваджені та використовуються в лікувальних установах м. Харкова та Харківської області: інфарктного відділення ДУ «Інститут терапії імені Л.Т.Малої» АМН України, центральної міської лікарні №11 м. Харкова, центральних районних лікарнях: Балакліївського, Ізюмського, Близнюківського, Чугуївського районів Харківської області, про що свідчать відповідні акти впровадження.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Внесок здобувача в отримані результати досліджень є основним і складається в доборі, обстеженні залучених до дослідження осіб, лікуванні хворих, спостереженні за клінічним перебігом захворювання, науковому аналізі загально-клінічних, інструментальних, біохімічних методів дослідження.

Автором самостійно виконаний клінічний етап обстеження (114 хворих), що містить у собі вибір контингенту обстежених пацієнтів, аналіз лабораторних і функціональних даних. Автором дисертації проведені патентні дослідження, що включають застосування дводобового моніторування у хворих з порушеннями міжпередсердної провідності з персистуючою ФП. Розроблено схему спеціального дослідження показників тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу з визначенням Д-димеру обстеженим хворим, що відповідає поставленим цілям і завданням даної дисертаційної роботи. Розроблені карти обстеження хворих, створена й проаналізована комп'ютерна база даних. Самостійно проведений науковий аналіз результатів у порівнянні з даними сучасної літератури, сформульовані основні положення й висновки. Разом з науковим керівником зроблені висновки й запропоновані практичні рекомендації. Здобувачем виконано літературне оформлення дисертації.

## Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації викладені та обговорені на Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених і спеціалістів “Від фундаментальних досліджень до медичної практики” (Харків 16.09. 2005), науково-практичній конференції “Сучасна медична наука обличчям до терапевтичної практики” (Харків 20.10. 2005), Всеукраїнській науково- практичній конференції (з міжнародною участю) “Вклад молодих вчених в розвиток медичної науки і практики ”, присвячена пам’яті академіка Л.Т. Малої (Харків12.05 2006), науково-практичній конференції “Щорічні терапевтичні читання: терапевтична клініка від науки до практичної охорони здоров’я ”, присвяченої пам’яті академіка Л.Т. Малої Харків 11.05. 2006), Всеукраїнській науково–практичній конференції (з міжнародною участю) Сучасні досягнення молодих вчених на допомогу практичній медицині (Харків 20.10. 2006), XIV національному конгресі “Человек и лекарство” (Москва 16- 20.04. 2007), науково-практичній конференції “Внутрішні хвороби. Нові аспекти” (Харків 18.10.2007), наукова-практична конференція з міжнародною участю “Лекарства человеку”: Сучасні проблеми створення, дослідження й апробації лікарських засобів (Харків 23.03 2006), VIII Національний конгрес кардіологів України (Київ, 20- 22.09 2007).

**Публікації.** За результатами цього дослідження опубліковано 14 наукових робіт, у тому числі 4 журнальних статті (у спеціалізованих виданнях, рекомендованих ВАК України) та 9 тез у матеріалах симпозіумів, пленумів, конгресів, конференцій, школах-семінарах. Одержано деклараційний патент України (№ 22920).

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 173 сторінках друкованого тексту й складається із вступу, огляду літератури, об’єкту та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, заключення, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури, що складає 14 сторінок, містить 173 найменувань, з них 60 кирилицею, 113 латиницею. Робота ілюстрована 29 таблицями, 33 малюнками.

# ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

# Матеріали і методи дослідження. Обстежено 117 хворих на хронічну ішемічну хворобу серця (ІХС) з персистуючою й постійною формами ФП, що знаходилися на стаціонарному лікуванні в інфарктному відділенні Інституту терапії їм Л.Т. Малої АМН України. У подальше дослідження включено 94 пацієнта. 23 хворих виведені з дослідження й спостереження у зв'язку з тими чи іншими критеріями виключення, які не відповідали цілям і задачам роботи (гострий інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія, тиреотоксикоз, хронічна ревматична хвороба серця, нейроциркуляторна дистонія). Із включених у дослідження в 43 хворих (45,7%) була персистуюча й у 51 пацієнта (54,3%)- постійна форма ФП.

Контрольну групу склали 20 хворих ІХС, стабільною стенокардією напруги ІІ - ІV функціональних класів, без ФП, діагноз яких був підтверджений на підставі перенесених інфарктів, даних стандартної ЕКГ, ехокардіоскопії даних ДМ ЕКГ й ангіографічними дослідженнями.

Наявність ФП установлювалася на підставі типових ЕКГ ознак ФП (документація епізоду) і даних ДМ ЕКГ. Серед хворих з обома формами ФП превалювали хворі чоловічої статі, що можна пояснити великою кількістю чоловіків, які страждають ІХС. Діагноз стабільної стенокардії напруги ІІ функціонального класу встановлений у 21 (22,5%) пацієнта, ІІІ функціонального класу - у 64 хворих (68%) і ІV функціонального класу - у 9 осіб (9,5%). У 6 пацієнтів (6,3 %) тривалість стенокардичного анамнезу склала до 1 року, до трьох років - у 14 пацієнтів (14,8 %), 5-10 років - 51 хворих (54,2%), більш 10 років - 23 пацієнтів (24,7 %). Середня тривалість аритмічного анамнезу склала для хворих з персистуючогю формою ФП - 7,5±1,1років, з постійною формою ФП - 10,3±1,8 років. Методом верифікації ІХС з’явилося наявність типових ознак зсуву сегменту ST горизонтального типу при виконанні проби з дозованним фізичним навантаженням більш 1 мм, а також перенесені в анамнезі інфаркти, та данні ангіографічних досліджень. В анамнезі захворювання 63 пацієнта (68 %) мали раніше перенесений інфаркт міокарда (ІМ), 11 хворих (11,7 %) перенесли повторний ІМ і в 10 пацієнтів (10,6%) був діагностований перенесений ІМ невідомої давності за даними поверхневої ЕКГ і ехокардіоскопії (ЕХОКС). У 83 пацієнтів (88,2%) в анамнезі була відзначена артеріальна гіпертензія, з них у групі з персистуючою ФП (n=43) гіпертонічний анамнез був відсутній у 6 пацієнтів - (14%), за даними анамнезу й не виявленої гіпертрофії міокарда за даними ультразвукового дослідження, у 2 пацієнтів - (4,6%) діагностована гіпертонічна хвороба І ст, у 22 хворих (51,2%) діагностована гіпертонічна хвороба ІІ ст., у 13 пацієнтів(30,2%) - ІIIст. Частота серцевих скорочень (ЧСС) у хворих з персистуючою ФП у міжприступному періоді коливалася в межах від 39(±4) до 100(±10) скорочень за 1 хвилину, середня ЧСС склала (81 ±9) скорочень за 1 хвилину. У хворих з постійною формою ФП середня частота шлуночкових відповідей (ЧШВ) склала 89 ±8 у 1 хв. Відповідно до класифікації New York heart Assocіatіon (NYHA) ознаки СН І функціонального класу були виявлені в 4 пацієнтів (4,2%), ІІ - у 45 пацієнтів (47,8%), ІІІ -у 35 хворих (37,2%), ІV - у 10 хворих (10,6%). У 26 хворих (27,6 %) рентгенологічно виявлено кальциноз коронарних артерій, кальциноз дуги аорти виявлений у 41 (43,6 %) хворого. У 2 пацієнтів (2,1 %) була виявлена аневризма ЛШ. Хворі на постійну форму ФП були розділені на групи в залежності від частоти шлуночкових скорочень: тахісистолічна (22 хворих, 43,2%) і нормосистолічна (29 хворих, 56,8%) і кількості факторів ризику розвитку ТЭУ (таблиця 1) (3 і більш - 22 пацієнта- 43,2%; менш 2-х факторів ризику - 29 пацієнтів -56,8%). Кількість факторів ризику розвитку ТЕУ у хворих з постійною формою ФП представлена в таблиці 1.

Таблиця 1

Розподіл хворих з постійною формою ФП у залежності від кількості факторів ризику розвитку ТЕУ

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| <2 факторів ризику ТЕУ | | >3  факторів ризику ТЕУ | | <2  факторів ризику ТЕУ + тахі-систолія | | <2  факторів ризику ТЕУ+ нормо-систолія | | >3  факторів ризику ТЕУ+та-хіси-систолія | | >3факторів ризикуТЕУ+нормо-систолія | |
| абс | % | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % |
| 29 | 56,8 | 22 | 43,2 | 11 | 37,9 | 18 | 62,1 | 10 | 45,5 | 12 | 54,5 |

У дослідження не включалися пацієнти з гострим коронарним синдромом, ІМ у гострій стадії, некоронарогенними ушкодженнями міокарда, гострими ішемічними інсультами, тромбофлебітами й флеботромбозами, рецидивуючою тромбоемболією легеневої артерії.

Таким чином, під нашим спостереженням знаходилися хворі з хронічною ІХС, перебіг якої ускладнився розвитком ФП (персистуючої чи постійної форми), порівняні між собою за статтю, віком, супутньою патологією, що стало підгрунтям для наступного аналізу змін досліджуваних нейрогуморальних і гемодинамічних систем.

Обов'язковими методами були: загальноклінічне дослідження крові й сечі, біохімічне дослідження крові (функціональні проби печінки, нирок). Інструментальне обстеження включало: ЕКГ у спокої, добове та дводобове моніторування ЕКГ, рентгентелебачення органів грудної клітки, кількісну двомірну ехокардіографію.

Реєстрацію ЕКГ спокою проводили на 6 канальному електрокардіографі фірми "Фукуда" модель N 21088315 у 12 стандартних відведеннях з використанням при необхідності відповідних додаткових відведень. При проведенні ЕКГ у періоді між нападами аритмії хворим з персистуючою ФП оцінювали наступні показники: наявність передсердних ектопій високих градацій (рання екстрасистолія типу R на Т, блокована, спарена, політопна, поліморфна, епізоди хитливої передсердної тахіаритмії), полярність, амплітуда, ширина й вольтаж зубця Р, інтервал Р-R, вольтажні критерії комплексу QRS, ступінь зсуву сегмента ST й глибину інверсії зубця Т. При розширенні зубця Р понад 0,12 с і наявності ознак зазублювання й розщепленості проводився вимір відстані між вершинами зазублин зубця Р і при перевищенні часу >0,04 с і розширенні зубця Р> 0,12 с даний факт розглядався як ознака, що відбиває порушення міжпередсердної провідності. При аналізі вольтажного критерію комплексу QRS оцінювалися амплітуда зубця R у відведенні V6 і глибина зубця S у відведенні V1. Також аналізувався індекс Соколова - Лайона як можливий фактор гіпертрофії міокарда ЛШ, що потенційно впливає на розвиток ФП. У хворих з персистуючою формою ФП у періоді між нападами аритмії оцінювалася частота серцевих скорочень (ЧСС). При виникненні в пацієнта пароксизму ФП оцінювалися: ЧСС шлуночків під час пароксизму ФП, амплітуда й частота хвиль f. У хворих з постійною формою ФП оцінювалися: частота шлуночкових скорочень, морфологія хвиль f (частота, полярність, амплітуда).

ДМ ЕКГ проводилося на апараті фірми "Сольвейг" (DіaCard) модель 03100, за стандартним протоколом протягом 24 годин. При реєстрації пароксизму ФП визначалися: амплітуда хвиль фібриляції f і їхня частота, оцінювалася середня й максимальна частота шлуночкових відповідей (ЧШВ) під час пароксизму. При оцінці кінцевої частини шлуночкового комплексу бралися до уваги не тільки ступінь депресії сегмента ST, але й зв'язок із приступами стенокардії, періодами безболючої ішемії міокарда, а так само кількість відведень, у яких реєструвалася ішемія міокарда. Крім перерахованих вище показників, оцінювалися: сумарна тривалість як болісної, так і безболісної ішемії та максимальний зсув сегмента ST за добу. У періоді між нападами аритмії визначали: надшлуночкову ектопію високих градацій (НЕВГ), середню частоту синусового ритму за 24 години моніторування, кількість пароксизмів за добу і сумарну тривалість пароксизмів за 24 години в кожного пацієнта, підраховувалася сумарна кількість пароксизмів за період спостереження. При проведенні добового моніторування ЕКГ хворим з постійною ФП оцінювалися: середня ЧШВ за добу, максимальна ЧШВ, мінімальна ЧШВ, миттєва ЧШВ (розрахована як найкоротший інтервал R-R при ФП). Також оцінювалися: наявність і кількість пауз і 500 мс і максимальна тривалість пауз, зареєстрованих за добу.

Методика 48-годинного (дводобового) моніторування ЕКГ проводилася пацієнтам з персистуючою формою ФП для можливого пошуку порушення МП як електрофізіологічного субстрату для ініціації та персистенції аритмії. Вихідно для проведення дводобового моніторування ЕКГ відбиралися пацієнти, що мають за даними поверхневої ЕКГ ознаки міжпередсердної блокади І ступеня.

Ехокардіографічне обстеження проводилося на апараті "Ultіma Pro-30" за загальноприйнятою методикою ехоімпульсним методом в одно- і двомірному режимі з частотою ультразвуку 3,5 МГЦ і кутом сканування 80°. Серце візуалізувалося з парастернальної проекції по довгій і двох коротких осях - на рівні мітрального клапана й папілярних м'язів, а також з верхівкової позиції (двох- і чотирьохкамерне зображення).

Параметри тромбоцитарного гемостазу оцінювалися за методом визначення агрегаційної здатності тромбоцитів, що проводився за стандартною методикою на агрегометрі "Екстрем" А-1 з розрахунком наступних показників: індекс агрегації тромбоцитів (ІАТ), сумарний індекс агрегації тромбоцитів (СІАТ), час агрегації, швидкість агрегації, індекс дезагрегації тромбоцитів (ІДТ). Для визначення агрегаційної здатності тромбоцитів використовувався індуктор агрегації аденозиндифосфат (АДФ). Визначення концентрації Д-димеру проводили за допомогою латекс-аглютинаційного тесту для якісного й напівкількісного визначення його в цитратній плазмі (стандартний набір фірми ROCHE). Визначення протромбінового часу й МНВ проводилося за допомогою набору фірми HemoStat Thromboplastіn SІ (PT-SІ). Визначення ліпідного спектру сироватки крові вироблялося набором фірми HUMAN, згідно стандартного протоколу. Визначення тиреоїдних гормонів проводилося хворим, у яких в анамнезі малися вказівки на захворювання щитоподібної залози, або проводилася субтотальна тиреоїдектомія з приводу токсичного вузлового зобу. Дослідження проводили при надходженні пацієнта до стаціонару, на 14 добу через три місяці від початку терапії. Хворі одержували стандартну базову терапію з використанням інгібіторів АПФ, β - адреноблокаторів, статинів, антитромбоцитарних препаратів, за показниками нітропрепаратів і сечогінних. Терапія персистуючої ФП як препаратів, що попереджають зрив ритму припускала використання монотерапії аміодарону в підтримуючій дозі 200 мг, або супутнього використання аміодарону в дозі 200 мг і β - адреноблокаторів, або аміодарону в субтерапевтичній дозі 100 мг і β - адреноблокаторів. У зв'язку з вказівкою пацієнтів на побічні ефекти й нестерпність β- адреноблокаторів була обрана тактика утримання синусового ритму за допомогою монотерапії аміодароном. Дані групи пацієнтів у якості антитромботичної терапії одержували аспірин у добовій дозі 150 мг. Антитромботична терапія постійної форми ФП здійснювалася в залежності від вихідного рівня Д- димеру і кількості факторів ризику ТЕУ. Перша група- складалася з хворих з тахісистолічною формою ФП, що мають 3 і більш факторів ризику розвитку ТЕУ, низькі показники агрегації і найбільш високий рівень Д- димеру (700±15,2 FUE). Друга група хворих з нормосистолічною формою ФП, у яких кількість факторів ризику розвитку ТЕУ склала менш 3, концентарція Д- димеру не перевищувала 600±9,6 FUE і мала високу агрегаційну відповідь. Пацієнти першої групи в якості антитромботичного засобу одержували варфарин в індивідуально підібраній дозі з підтримкою МНВ у терапевтичному вікні від 2,0 до 3,0, у другій групі в якості антитромботичного засобу проводилася терапія з використанням варфарину в низькодозовому режимі з підтримкою МНВ в межах від 1,5 до 2,0 і пероральний прийом аспірину в добовій дозі 75 мг.

Математична обробка результатів дослідження проведена на персональній ЕОМ "Pentіum ІV" за допомогою програмного пакета "Statіstіca" 6,0 (StatSoft Іnc, США). Обчислювалися середнє значення (М), дисперсія, стандартне відхилення, медіана (m), імовірність і рівень значимості (р). Для порівняльного аналізу вибірок з нормальним розподілом вірогідність розходжень підтверджувалася використанням критерію Стьюдента (t). Розходження між порівнюваними показниками визнавалися достовірними, якщо значення ймовірності було більше або дорівнювало 95% (P<0,05). При аналізі вибірок, що не підкоряються законам Гауссовського розподілу, використовувався непараметричний парний тест Вілкоксона (р). кореляційний аналіз проводили за допомогою стандартних програм. Для перевірки нормальності розподілу використаний F-критерій Фішера. Для оцінки ступеня взаємозв'язку між вибірками використовувався коефіцієнт кореляції (r).

**Результати дослідження.**При аналізі ЧСС у хворих з персистуючою формою ФП установлено, що остання під час пароксизму мала нормосистолічний характер. Аналіз амлітуди й частоти хвиль фібриляції f показав, що ФП носила мілкохвилеву форму. Аналіз ширини зубця Р у періоді між нападами аритмії в групі з персистуючою ФП показав: помірні (ширина зубця Р не більш 0,12 с) порушення МП були виявлені в 23 пацієнтів Крім того, у 14 хворих (32,5%) зареєстровані виражені порушення МП (ширина зубця Р перевищувала 0,14с). Зубець Р був розщепленим і двогорбим (відстань між зазублинами зубця Р в першому випадку не перевищувала 0,035 с, у другому - визначалася на рівні більш 0,045 с). Пацієнти, у яких відзначалася тривалість зубця Р більш 0,14с, відрізнялися більш тривалими й стійкими до медикаментозної кардіоверсії пароксизмами ФП. Отримані дані ми розцінюємо як електрофізіологічний фактор ризику для виникнення й персистенції ФП, і більш значиме електричне ремоделіювання міокарда передсердь у хворих з даною формою аритмії.

Аналіз стану МП і взаємозв'язку між ступенем порушення міжпередсердного проведення й тривалістю ФП дозволяє зробити висновок, що у хворих з персистуючою формою ФП, що мають за даними поверхневої ЕКГ ознаки міжпередсердної блокади І ст (тривалість зубця Р=0,14с і вище і відстань між зазублинами 0,045 с) необхідно проводити добове, а при необхідності й дводобове моніторування ЕКГ із метою виявлення можливого прогресуючого порушення МП, що найчастіше практично неможливо зареєструвати допомогою добового моніторування ЕКГ. Проведений аналіз МП у хворих з персистуючою ФП дозволяє зробити висновок, що група пацієнтів з вираженими порушеннями МП Іст за даними поверхневої ЕКГ мали більш глибокі порушення провідності, зареєстровані при добовому та особливо при дводобовому записі ЕКГ. Так, у години нічного відпочинку відзначені більш виражені порушення провідності в передсердях з появою транзиторних періодик Самойлова -Венкебаха, а при подовженні часу моніторування до 48 годин у цих хворих відзначалися більш важкі порушення МП, зокрема міжпередсердні блокади ІІ ст І типу, блокади типу Мобіц ІІ, високоступеневі міжпередсердні блокади ІI ст ІІІ типу, особливо в пацієнтів, що мають тривалість зубця Р більш 0,16, за даними поверхневої ЕКГ і добового моніторування ЕКГ. Необхідно підкреслити, що дані пацієнти переносили тривалі (48 годин) пароксизми ФП. Таким чином, виявлений взаємозв'язок між ступенем порушення МП і тривалістю ФП. При проведенні ультразвукового дослідження серця хворим з постійною ФП, отримані вірогідно (p<0,05) більш виражені зміни показників внутрішньосерцевої гемодинаміки (зміни розмірів і об’ємів лівого шлуночка, фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) у порівнянні з хворими персистуючої ФП (більш низька ФВ ЛШ, високий кінцево - діастолічний розмір лівого шлуночка (КДР ЛШ), кінцево - систолічний розмір лівого шлуночка (КСР ЛШ), більш високі показники передньо-заднього розміру ЛП), що свідчить про виражене геодинамічне ремоделювання порожнин серця й корелює із тривалістю аритмічного анамнезу, що склав 10,3±1,8 років (тахізалежна дилятація порожнин серця), великою кількістю хворих з більш високим класом СН.

Нами було проведено дослідження стану різних ланок гемостазу як можливих факторів ризику розвитку ТЕУ.

Одним з інтегральних показників коагуляційного гемостазу є плазмова концентрація Д-димеру. Д-димер являє собою продукт деградації фібрину, що утворюється при впливі ключового ферменту фібринолітичної системи плазміну на фібрин, у відповідь на гіперкоагуляційний стан плазми, відбиваючи процес надлишкової активації контррегуляторної системи фібринолізу.

На підставі аналізу окремих гемокоагуляційних факторів крові у хворих на персистуючу й постійну форму ФП установлено, що рівень фібриногену при надходженні був значно підвищений у всіх хворих із ФП, при цьому в групі з постійною формою ФП спостерігалися найбільш високі показники загального фібриногену. Найбільш висока ФАП так само відзначалася у хворих з постійною формою ФП. Статистичний аналіз плазмового рівня Д-димеру показав (рис.1), що найвищий його рівень був у групі у хворих з постійною ФП й склав 700 FEU

(фібриноген еквівалентних одиниць), при нормі до (500 FEU), у групі у хворих з персистуючою ФП даний показник у середньому складав від 500 до 600 FEU.

Рис. 1 Рівень Д-димеру у хворих на різні форми ФП

У контрольній групі даний показник не виходив за межі норми й склав <500±45 FEU. При проведенні кореляційного аналізу даних показників, звертає на себе увага наявність прямої кореляції плазмового рівня Д-димеру, і загального фібриногену (r=0,38) і позитивної кореляції з ФАП (r=0,52) у цілому в групі хворих з різними формами аритмії. Кореляційний аналіз плазмового рівня Д- димеру, проведений у групі хворих з персистуючою ФП, виявив, що найбільш достовірні кореляційні зв'язки спостерігалися між підвищеним рівнем Д- димеру й сумарною тривалістю ФП за добу (r=0,59). При проведенні кореляційного аналізу між підвищеним рівнем Д- димеру і ФАП у хворих з персистуючою ФП отримана пряма позитивна залежність (r=0,44).

Крім даних критеріїв, у групі хворих з персистуючою ФП була відзначена наявність високого прямого кореляційного взаємозв'язку між плазмовим рівнем Д- димеру й КДР правого шлуночка. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між частотою хвиль фібриляції під час пароксизму й підвищеним рівнем Д- димеру (r=0,39), що може розглядатися як факт збільшення передсердної активації під час пароксизму та дезорганізації електричної й механічної систоли під час ФП, що приводить до різкої асинхронії передсердь з наступним стазом крові і гіперкоагуляцією. Відзначено достовірну негативну кореляцію між підвищеним рівнем Д- димеру й ФВ ЛШ r=-0,69. Необхідно підкреслити, що саме у хворих із найнижчою ФВ ЛШ, рівень Д- димеру був найвищим. Це тісно корелювало із частотою скорочення шлуночків, особливо при тахісистолічній ФП; отримано позитивний кореляційний зв'язок між підвищеним рівнем Д- димеру й миттєвої ЧСС шлуночків (115,6±3,1), r= 0,45, що підтверджує значення тахісистолії в змінах коагуляційного каскаду. Установлена також пряма кореляційна залежність між рівнем Д-димеру й загальною добовою кількістю епізодів болісної міокардіальної ішемії (r=0,4), а також відзначена достовірна пряма кореляційна залежність між концентрацією Д-димеру й кількістю суправентрикулярних ектопій високих градацій.

Нами була проведено вивчення параметрів тромбоцитарного гемостазу та встановлено взаємозв’язок з коагуляційною ланкою гемостазу.

Тромбоцити є першими клітинами, що відповідають на ендотеліальне ушкодження. При цьому відбувається вивільнення біоактивних речовин, що впливають як на подальший перебіг процесу згортання й фібринолізу, так і на проліферативну відповідь судинної стінки.У даний час відомо, що агрегація тромбоцитів - механізм швидкого реагування. При вивченні агрегаційних властивостей тромбоцитів виявлено, що висхідно має місце достовірне (p <0,05) підвищення сумованого індексу агрегації тромбоцитів (СІАТ) у хворих з персистуючою формою ФП, у той же час не вихідне за межі нормальних значень. Нами відзначене достовірне (p <0,05) збільшення часу агрегації на тлі достовірного (p <0,05) зниження швидкості агрегації та індексу дезагрегації тромбоцитів (ІДТ). Отримані нами дані можна, напевне, пояснити в такий спосіб: по-перше, кількість хворих з більш високим класом стенокардії і більш важким перебігом ІХС була саме в групі з персистуючою ФП у порівнянні з групою контролю. По-друге, рецидиви ФП, особливо тривалі, очевидно, приводять до різких змін внутрішньосерцевої, зокрема внутрішньопередсердної, гемодинаміки з можливим механічним ушкодженням ендокарда й наступною активацією агрегаційних властивостей тромбоцитів. Потретє, саме у хворих з персистуючою ФП відзначався досить високий рівень загального фібриногену, що, безсумнівно, впливає на такий інтегральний показник агрегації як СІАТ. У першу добу після нетривалого пароксизму ФП, не більш 24 годин, спостерігається зниження СІАТ, що побічно свідчить про включення контррегуляторних механізмів, спрямованих на запобігання тромбоутворення в першу добу після пароксизму ФП. У хворих з персистуючою ФП і пароксизмами тривалістю до 48 годин, спостерігається більш виражене зниження показників агрегації на наступну добу після купіювання пароксизму, у порівнянні з пацієнтами, що переносять пароксизми ФП тривалістю до 24 годин. Після відновлення синусового ритму показники агрегації в обох групах пацієнтів персистуючої ФП істотно знизилися (Р<0,05) і вірогідно визначалися як найнижчі серед усіх обстежених нами хворих. Нами так само відзначено, що СІАТ, обумовлений у хворих з персистуючою ФП до і після пароксизму ФП (більш 24 годин), значно варіює. До виникнення пароксизму ФП СІАТ вірогідно вище (p<0,05), ніж після купіювання пароксизму ФП. Найбільш високі показники СІАТ спостерігалися у хворих зі стенокардією ІІІ ф.к. персистуючої ФП із пароксизмами ФП до 48 годин, особливо в осіб, які перенесли інфаркт міокарда й церебральні ішемічні епізоди. Дослідження агрегаційної здатності тромбоцитів у хворих постійною формою ФП у день надходження до стаціонару показало, що хворі, які мали найвищий рівень Д-димеру, мали низьку агегаційну відповідь, та низьки показники СІАТ, та ІАТ, в тот час, коли хворі, у якіх спостерігалось помірне підвищення плазмового рівня Д-димеру мали найбільш високу агрегаційну відповідь та показники СІАТ, та ІАТ.

Даний розділ дослідження присвячений можливості утримання синусового ритму за допомогою комбінації різних підтримуючих схем застосування аміодарону, зокрема субтерапевтичної дози в поєднанні с β- адреноблокаторами.

Дослідження ефективності різних схем антиаритмічної терапії проводилося в 43 хворих персистуючої форми ФП (середня тривалість аритмічного анамнезу - 7,5±1,1 років). У динаміці лікування хворих з персистуючою ФП, що одержують різну терапію, можна вважати, що параметри поверхневої ЕКГ істотно не відрізнялися від вихідних величин, що вказує з одного боку на невеликий часовий інтервал, протягом якого показники ЕКГ не встигають перетерпіти змін, як і процеси ремоделювання міокарда шлуночків, з іншого боку такі параметри, як частота й амплітуда хвиль фібриляції, мають свою власну векторну закономірність, що відбиває ендокардіальну електричну активність передсердного міокарда й при наявності персистуючої ФП незначно піддані фармакологічному впливу. Однак, слід зазначити, що в динаміку терапії на 14 день і до 3 місяцю лікування вірогідно (Р<0,05) знижувалася ЧШВ під час пароксизму ФП, особливо в групі хворих, що одержують комбіновану терапію аміодароном у дозі 200 мг і ß - адреноблокаторами, що вказує на збільшення ефективного рефрактерного періоду (ЕРП) АВ вузла і наростання АВ вузлової блокади, що у свою чергу перешкоджає більш частої шлуночкової активації. Установлено, що за період спостереження мало місце достовірне (Р<0,05) зменшення частоти хвиль фібриляції та збільшення їхньої амплітуди, хоча ФП класифікувалася як мілкохвильова. Також відзначається вірогідне (P<0,05) зменьшення ЧЖВ, особливо до кінця періоду спостереження. Це може вказувати на непряме збільшення ЕРП передсердь і зниження кількості хвиль micro-re-entry і векторної активації передсердь, що зменшують сховане АВ-вузлове проведення на шлуночки та сприятливому прискоренню шлуночкового ритму. Параметри показників ДМ ЕКГ у динаміці антиаритмічної терапії представлені в таблиці 2. При вивченні даних ДМ ЕКГ у всіх трьох групах можна укласти наступне: показники максимальної тривалості ФП за добу, середньої тривалості аритмії за добу (СТАД), вірогідно знижувалася у всіх групах як на 14 добу, так і в кінці періоду спостереження. Однак при порівнянні груп пацієнтів дані показники виявилися вірогідно (Р<0,05) нижче, у хворих, що одержували комбіновану терапію аміодароном у дозі 200мг і ß- адреноблокатори і хворих, що одержували аміодарон у дозі 100 мг і ß - адреноблокатори, ніж у пацієнтів, що приймають аміодарон у дозі 200 мг у якості монотерапії. Динаміка показників сумарної кількості пароксизмів ФП за період спостереження у хворих персистуючою формою ФП представлена на рисунку 2.

Рис. 2. Динаміка показників сумарної кількості пароксизмів ФП за період спостереження у хворих на персистуючу форму ФП.

Дані кореляційного аналізу між різними показниками ЕХОКС, ДМ ЕКГ і Д-димеру, проведеного у хворих з персистуючою ФП у динаміці лікування, представлені на рисунку 3.

Проведений аналіз коагуляційного гемостазу за допомогою визначення плазмового рівня Д-димера і коагулограми дозволяє зробити висновок: найбільш виражені порушення коагуляційного гемостазу й високі показники Д- димеру спостерігаються у хворих з постійною формою ФП, особливо із систолічною дисфункцією лівого шлуночка й тахісистолічною формою ФП. На тлі проведеної терапії має місце достовірне (Р<0,05) зниження показників гемокоагуляції у хворих на постійну форму ФП як 14 дня, так і кінця періоду спостереження. Відзначено достовірну негативну кореляцію між підвищеним рівнем Д- димеру та ФВ ЛШ r=-0,69 (середнє значення ФВ ЛШ у пацієнтів даної групи складало 40,1(2,8%). Необхідно підкреслити, що саме у хворих із самою низкою ФВ ЛШ, рівень Д- димеру був найвищим. Це тісно корелювало із ЧШВ, особливо при тахісистолічній ФП. Отримано позитивний кореляційний зв'язок між підвищеним рівнем Д- димеру та миттєвої ЧШВ шлуночків (115,6±3,1), r= 0,45, що підтверджує значення тахісистолії в змінах коагуляційного каскаду. Установлена також пряма кореляційна залежність між рівнем Д-димеру та загальною добовою кількістю епізодів болісної міокардиальної ішемії (r=0,4). У динаміці лікування хворих з постійною формою ФП і підвищеним рівнем Д- димеру відзначалося підвищення агрегаційної відповіді в міру зниження концентрації Д-димеру, що може служити показником нормалізації коагуляційної ланки гемостазу. Підвищення агрегаційної відповіді в міру зниження рівня Д- димеру може свідчити про зменшення концентрації тромбіну в плазмі крові, що є міцним індуктором агрегації тромбоцитів.

А

Б

В

Рис.3 Кореляційні зв'язки між ФВ ЛШ і ДМ ЕКГ (А), ДМ ЕКГ і рівнем Д-димеру (Б), а також параметрами УЗД та деякими біохімічними й інструментальними показниками в групі хворих з персистуючю ФП у динаміці терапії.

**ВИСНОВКИ**

1. На основі вивчення особливостей аритмічених предикторів розвитку ФП, а також порушень коагуляційного й тромбоцитарного гемостазу розроблені раціональні підходи до терапії різних форм ФП у хворих на ІХС із використанням антиаритмічних та антитромботичних препаратів.

2**.** Основними аритмічними предикторами персистуючої форми ФП є ранні і ранні спарені передсердні екстрасистоли. Порушення міжпредсердної провідності є субстратом для розвитку пароксизмів ФП, можливо, пролонгуючи тривалість пароксизму ФП.

3. Найбільш виражені порушення коагуляційного гемостазу відзначаються в пацієнтів з постійною формою ФП, що має найбільш високі показники рівня Д- димеру. Підвищення агрегаційної відповіді поряд зі зниженням плазменного рівня Д- димеру свідчить про нормалізацію коагуляційної ланки і, можливо, є прогностично сприятливим у відношенні корекції передтромботичних станів.

4**.** У пацієнтів з персистуючою формою ФП сукупне застосування аміодарона в субтерапевтичній дозі 100 мг і ß - адреноблокаторів не уступає за антиритмічною ефективністю терапії аміодароном у дозі 200 мг і ß - адреноблокаторами. Наявність власної антиішемічної активності в ß - адреноблокаторів потенціює ефекти аміодарону, сприяючи попередженню ФП, особливо в пацієнтів з епізодами як болісної, так і безболісної ішемії міокарда.

5. Установлено, що в групі пацієнтів з постійною формою ФП при наявності менш 3 факторів ризику ТЕУ і помірковано підвищеним рівнем Д-димеру прийнятна доза варфарину, що підтримує МНВ в межах від 1,5 до 2,0 у комбінації з аспірином у добовій дозі 75 мг, тоді як при наявності 3 і більш факторів ризику ТЕУ і високим рівнем Д-димеру показана монотерапія варфарином у дозі, що підтримує МНВ від 2,0 до 3,0.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Пацієнтам з персистуючою формою ФП, тривалістю більш 48 годин, що мають за даними поверхневої ЕКГ виражені порушення міжпередсердної провідності, показане проведення добового, а при необхідності, дводобового моніторування ЕКГ з метою стратифікації хворих як групу з факторами ризику рецидивування й пролонгації аритмії, а також оптимального підбору антиаритмічної терапії.

2. З метою пошуку маркерів порушень коагуляційного гемостазу пацієнтам з різними формами ФП, особливо хворим з постійною формою ФП і супутною систолічною дисфункцією лівого шлуночка, необхідно проводити визначення плазменного рівня Д- димеру для більш ранньої діагностики й оцінки ефективності лікування передтромботичних станів.

3. Для превентування зривів ритму у хворих ІБС із персистуючою формою ФП краща комбінація аміодарону в підтримуючій дозі 200 мг і ß - адреноблокаторів індивідуально підібраній дозі.

4. Терапія варфарином у повнодозовому режимі з підтримкою МНВ в межах 2,0-3,0 у хворих із усіма формами ФП, особливо з постійною, з кількістю факторів ризику ТЕУ 3 і більш є кращою для профілактики ТЕУ.

5. Терапія варфарином у повнодозовому режимі з підтримкою МНВ в межах 2,0-3,0 є більш ефективною в порівнянні з комбінованою терапією варфарином у низькодозовому режимі з підтримкою МНВ в межах 1,5 -2,0 і аспірином у добовій дозі 75 мг у відношенні впливу на плазменний рівень Д- димеру й повинен бути провідним при виборі тактики ведення пацієнтів із ФП і підвищеним рівнем Д-димеру.

**ПЕРЕЛІК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ**

1.Волков В.И., Юхновский А.Ю., Строна В.И. Фармакологическая коррекция показателей гемостаза у больных ИБС с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий, //Медицина сьогодні і завтра.-2007 г №2 С.- 73-78.

2.Юхновский А.Ю., Строна В.И., Волков В.И. Анализ аритмических предикторов пароксизмальной и персистирующей фибрилляции предсердий у больных ИБС в межприступном периоде // Украинский терапевтический журнал.- 2007.- №1 -С. 10-15.

3.Юхновский А. Ю., Строна В.И., Ченчик Т.А. Особенности показателей плазменного уровня Д-димера как маркера гиперкоагуляции у больных ишемической болезнью сердца с различными формами фибрилляции предсердий. //Український медичний альманах.-2007.№1-С.175-178.

4.Юхновский А.Ю. Антиаритмическая активность перорального кордарона для купирования пароксизмов фибрилляции предсердий у больных ИБС. // Украинский терапевтический журнал. - 2006,- №3.- С. 55-57.

5.Юхновський. О.Ю. Нарушения ритма сердца у больных ИБС с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в межприступном периоде.// Матеріали науково - практичної конференції.- Харків – 2005.- **с 171.**

6. Юхновський А.Ю., Волков В.И., Строна В.И. Оценка антиаритмической активности кордарона при пероральном приеме для купирования пароксизмов фибрилляции предсердий у больных ИБС. Материалы научно- практической конференции.- Харьков 2006.- **с 190.**

7. Юхновский А.Ю Состояние амплитуды фибрилляторных волн f при различных формах фибрилляции предсердий Материалы всеукраинской научно - практической конференции молодых ученых и специалистов.-Харьков 2005.- **с 184-185.**

8. Юхновский А.Ю. Купирование пароксизмов фибрилляции предсердий у больных ИБС кордароном при однократном пероральном применении. Материалы всеукраинской научно- практической конференции с международным участием.- Харьков 2006.- **с 147.**

9. Юхновский А.Ю. Нарушения ритма сердца у больных ИБС с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в межприступном периоде. Материалы научно - практической конференции с международным участием .-Харьков 2006.-№339,- с 134-135.

10.Юхновский А.Ю., Строна В.И., Волков **“**Анализ аритмических предикторов пароксизмальной и персистирующей фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца в межприступном периоде// XIV Российский Национальный конгресс Человек и лекарство.- Москва 2007.-С 467.

11.Юхновский А.Ю., Строна В.И. Межпредсердная проводимость как электрофизиологический субстрат развития пароксизмов ФП у больных ИБС Матеріали VIII Національного конгресу кардіологів України Київ 2007.-С.185

12.Юхновский А.Ю. Д-димер, как маркер гиперкоагуляции у больных ИБС с различными формами фибрилляции предсердий // Матеріали всеукраїнської науково – практичної конференції (з міжнародною участю) «Сучасні досягнення молодих вчених на допомогу практичній медицині», Харків, 2006.- С 126.

13. Юхновский А.Ю. Плазменный уровень Д-димера как маркер гиперкоагуляции при различных фрмах фибрилляции предсердий у больных ИБС.- Матеріали науково - практичної конференції “Внутрішні хвороби. Нові аспекти”.- Харків-2007.- С 155.

**Анотація**

**Юхновський О.Ю. Терапевтична корекція фібриляції передсердь у хворих на ІХС на підставі аналізу аритмічних предикторів та порушень гемостазу. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних за фахом 14.01.11 – кардіологія. Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2008.

Робота присвячена питанням алгоритму лікування різних форм ФП з дозозалежним використанням антиаритмічних (аміодарон) і антитромботичних (аспірин, варфарин) препаратів, в складі комплексної терапії. Досліджено застосування моніторування ЕКГ протягом 48 годин з метою виявлення порушень міжпередсердної провідності як аритмічних предикторів розвитку ФП, а також більш ефективного впливу персистуючої форми ФП.

Представлено аналіз 117 хворих на хронічну ІХС з персистуючою і постійною формами ФП. У подальше дослідження включено 94 пацієнти: в 43 хворих (45,7 %) була персистуюча і в 51 пацієнта (54,3 %) – постійна форма ФП. Контрольну групу склали 20 хворих на ІХС без ФП.

Метою дисертаційної роботи стала розробка раціональних підходів до терапії різних форм ФП у хворих на ІХС з використанням антиаритмічних препаратів на підґрунті вивчення особливостей аритмічних предикторів розвитку ФП, а також порушень коагуляційного та тромбоцитарного гемостазу.

На підґрунті вивчення особливостей аритмічних предикторів розвитку ФП, а також порушень коагуляційного й тромбоцитарного гемостазу розроблено раціональні підходи до терапії різних форм ФП у хворих на ІХС з використанням анти аритмічних та антитромбічних препаратів.

**Ключьові слова:** ІХС, міжпередсердна провідність, аритмічні предиктори, фібрилляція передсердь, коагуляційні порушення, тромбоцитарний гемостаз, Д-димер.

#### АННОТАЦИЯ

**Юхновский А.Ю. Терапевтическая коррекция фибриляции предсердий убольных ИБС на основании анализа аритмических предикторов и нарушений гемостаза. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по спциальности 14.0.11 – кардиология. – Харьковский национальный медицинский университет МОЗ Украины, Харьков, 2008.

Работа посвящена вопросам алгоритма лечения различных форм ФП с дозозависимым использованием антиаритмических (амиодарон) и антитромботических (аспирин, варфарин) препаратов с учетом МНО, оценкой клинической эффективности в составе комплексной терапии. Использовано применение мониторирования ЭКГ в течение 48 часов с целью выявления нарушения межпредсердной проводимости как электрофизиологического субстрата и предиктора развития ФП, а также более эффективного выявления персистирующей формы ФП.

С помощью общеклинического обследования, стандартной ЭКГ, суточного и двухсуточного мониторирования ЭКГ, эхокардиоскопии, определения Д-димера и агрегационной способности тромбоцитов, коагулограммы, липидного профиля представлен анализ 117 больных хронической ИБС с персистирующей и постоянной формой ФП. В дальнейшее иследование включено 94 пациента: 43 больных (45,7%) с персистирующей и 51 пациент (54,3%) – с постоянной формой ФП. Контрольную группу составили 20 больных ИБС без ФП.

Целью работы: разработка рациональных подходов терапии различных форм ФП у больных ИБС с использованием антиаритмических и антитромботических препаратов на основе изучения особенностей аритмических предикторов развития ФП, а также нарушений коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза.

На основе изучения особенностей аритмических предикторов развития ФП, а также нарушений коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза разработаны рациональные подходы к терапии различных форм ФП у больных ИБС с использованием антиаритмических и антитромбических препаратов. Наиболее выраженные нарушения коагуляционного гемостаза отмечаются у пациентов с постоянной формой ФП, имеющих наиболее высокие показатели плазменного уровня Д-димера. Повышение агрегационного ответа наряду со снижением плазменного уровня Д-димера свидетельствует о нормализации коагуляционного звена.

У пациентов с персистирующей формой ФП сочетанное применение амиодарона в субтерапевтической дозе 100мг и β-адреноблокаторов не уступает по антиритмической эффективности терапии амиодароном в дозе 100 мг и β-адреноблокаторами. Наличие собственной антиишемической активности у β-адреноблокаторов потенцирует эффекты амиодарона, способствуя предупреждению ФП.

Установлено, что в группе пациентов с постоянной формой ФП при наличии менее 3 факторов риска ТЭО и умеренно повышеним уровнем Д-димера приемлема доза варфарина, поддерживающая МНО в пределах от 1,5 до 2,0 в комбинации с аспирином в суточной дозе 75 мг.

Дано научное обоснование и разработаны практические рекомендации для использования антиаритмических и антитромботических препарартов различных форм ФП у больных ИБС.

**Ключевые слова:** ИБС, межпредсердная проводимость, аритмические предикторы, фибрилляция предсердий, коагуляционные нарушения, тромбоцитарный гемостаз, Д-димер.

**The summary**

**Yukhnovskiy O.Ju. The therapeutic correction of auricular fibrillation at patients with ischemic heart disease on the basis of the analysis of arrhythmic predictors and hemostasis conduction. -The Manuscript.**

The dissertation is for receiving the Candidate of Medicine Degree, on a speciality 14.01.11 - Cardiology. Kharkiv National Medical University, Ministry of Pudlic Health of Ukraine, Kharkiv, 2008.

The research is devoted to the algorithm of the treatment of different forms of atrial fibrillation with the dose-depended use of antiarrhythmic (Amiodaron) and antithrombotic (Aspirin, Vаrphаrin) treatment with the account of INR, an estimation of clinical efficiency in structure of complex therapy. ECG monitoring are investigated during 48 hours with the purpose of revealing of interatrial conductivity as arrhythmic predictor of auricular fibrillation development, and also more effective influence of persistent forms of atrial fibrillation.

With the help of general clinical examination of standard ECG, daily and two-daily ECG monitoring, echocardioscopia, D-dimer examination, aggregation ability of thrombocytes analysis, coagulogram of 117 patients with IHD with persistent form and submitted to a constant atrial fibrillation forms. 94 patients are included in the further research: 45,7 % have persistent and 54,3 % have constant atrial fibrillation form. 20 patients with IHD, without atrial fibrillation were included to control group.

The purpose of the given research is the development of rational approaches to therapy of different forms of atrial fibrillation in patients with IHD with the use of antyarrhythmic treatment on the basis of studying of peculiarities of arrhythmic predictors of atrial fibrillation developments, and also coagulation and thrombocyte hemostasis conduction.

The rational approaches to therapy of different forms of atrial fibrillation in patients with IHD with the use of antyarrhythmic and antithrombotic preparations are developed on the basis of studying of arrhythmic predictors of atrial fibrillation development, and also coagulation and thrombocyte hemostasis conduction.

**Key-words:** IHD, atrial fibrillation, D-dimer, coagulate conductions, thrombocyte hemostasis, interatrial conduction, arrhythmic predictors.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АДФ- аденозиндифосфат

ІАТ- індекс агрегації тромбоцитів

ІХС- ішемічна хвороба серця

ІДТ- індекс дезагрегацїї тромбоцитів

ІМ- інфаркт міокарда

ЛШ - лівий шлуночок

КДРЛШ- кінцево- діастолічний розмір лівого шлуночка

КСРЛШ- кінцево- систолічний розмір лівого шлуночка

ЛП- ліве передсердя

МНВ- міжнародне нормалізоване відношення

МП- міжпередсердна провідність

СН - серцева недостатність

ДМЕКГ - добове моніторування електрокардіограми

СТБМІ - сумарна тривалість болючої міокардіальної ішемії

СТББМІ - сумарна тривалість безболісної міокардіальної ішемії

СТФПД - середня тривалість фібриляції передсердь за добу

ДКЕБМІ - добова кількість епізодів болючої міокардіальної ішемії

ДЕББМІ- добова кількість епізодів безболісної міокардіальної ішемії

ТЕУ- тромбоемболічні ускладнення

ФАП- фібринолітична активність плазми

ФВ- фракція викиду

ФП- фібриляція передсердь

ЧСС - частота серцевих скорочень

ЧШВ- частота шлуночкових відповідей

ЕРП- ефективний рефрактерний період

ЕКГ- електрокардіограма

ЕКС- ехокардіоскопія

# Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>