

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ, МОЛОДІ ТА СПОРТУ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ
ФАКУЛЬТЕТ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ МЕДИЧНОЇ ОСВІТИ
КАФЕДРА ВНУТРІШНЬОЇ МЕДИЦИНИ

Вялкова Яна Вікторівна

КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ В ОСІБ
ПОХИЛОГО ВІКУ З ПРЕДИКТОРАМИ НАДШЛУНОЧКОВИХ
ПОРУШЕНЬ РИТМУ

14.01.02 – внутрішні хвороби

Робота на здобуття кваліфікаційного ступеню магістра

Науковий керівник:

кандидат медичних наук,

доцент кафедри внутрішньої

медицини

Кириченко Наталія Миколаївна

Суми – 2013

ЗМІСТ

| | |
|--|----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ..... | 3 |
| ВСТУП..... | 5 |
| РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ | |
| 1.1. Зміни серцево-судинної системи при старінні..... | 8 |
| 1.2. Особливості перебігу гіпертонічної хвороби у людей похилого віку..... | 10 |
| 1.3. Особливості розвитку серцевої недостатності у людей похилого віку..... | 14 |
| 1.4. Роль суправентрикулярних порушень ритму (СВПР) в обтяженні гіпертонічної хвороби..... | 17 |
| 1.5. Роль антиаритмічних препаратів в комплексному лікуванні хворих на гіпертонічну хворобу..... | 20 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ..... | 23 |
| РОЗДІЛ 3. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ | 25 |
| РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ | 28 |
| РОЗДІЛ 5. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ..... | 37 |
| ВИСНОВКИ..... | 41 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ..... | 42 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ..... | 43 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

А II – ангіотензин II

АГ – артеріальна гіпертензія

ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка

ГХ – гіпертонічна хвороба

ДД – діастолічна дисфункція

ЕД – ендотеліальна дисфункція

ЗПСО – загальний периферичний судинний опір

ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту

ІХС – ішемічна хвороба серця

КСР- кінцевосистолічний розмір

КДР – кінцеводіастолічний розмір

КДО – кінцеводіастолічний об'єм

КСО – кінцевосистолічний об'єм

ЛП – ліве передсердя

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

ЛШ – лівий шлуночок

МХП-1 – моноцитарний хемотаксичний протеїн-1

НУП – натрійуретичний пептид

НШПР – надшлуночкові порушення ритму

ОЦК - об'єм циркулюючої крові

РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система

САС – симпато-адреналова система

СВЕ – суправентрикулярна екстрасистолія

СВПР – суправентрикулярні порушення ритму

СОСДРЗН – Сумський обласний спеціалізований диспансер радіаційного захисту населення

ТГ – тригліцериди

УОК – ударний об'єм крові

ФВ – фракція викиду

ФП – фібриляція передсердь

ХОК – хвилинний об'єм крові

ХС – холестерин

ХСН – хронічна серцева недостатність

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШЕ – шлуночкова екстрасистолія

NO – оксид азоту

ВСТУП

Артеріальна гіпертензія залишається однією з важливих медичних проблем, і її наявність в різних вікових групах в великій мірі обумовлює серцево-судинну захворюваність та смертність. Особливо це стосується осіб похилого віку, які часто мають супутні захворювання, численні враження органів-мішеней та підпадають під різноманітні фактори ризику.

В останні роки цікавість до стану здоров'я осіб похилого віку і якості життя даної категорії пацієнтів значно збільшилась. Це пов'язано, перш за все з тим, що у всіх економічно розвинених країнах чисельність похилих людей росте значно швидше загальної кількості населення. Причому особлива увага приділяється серцево-судинній патології, котра у даної вікової категорії являється головною причиною смерті, до того ж простежується чітка закономірність між частотою раптової серцевої смерті і рівнем АТ [80].

Встановлено, що в осіб з гіпертонічною хворобою (ГХ) частота виникнення інфаркту міокарда, інсульту, серцевої недостатності (СН) збільшена в 3 рази, ризик розвитку фібриляції передсердь (ФП) в 1,7 рази [71]. Порухення ритму серцевої діяльності в осіб похилого віку тісно пов'язаний з наявністю ішемічної хвороби серця (ІХС) та вікових змін (апоптоз і некроз кардіоміоцитів з заміщенням їх сполучною тканиною, компенсаторна гіпертрофія життєздатних кардіоміоцитів з порушенням їх функції) [2, 5]. Процеси, що приймають участь у формуванні синдрому ішемії, а саме атеросклероз коронарних артерій, імуно-запальні реакції, активація внутрішньо-судинного тромбоутворення, порушення реологічних властивостей крові, ендотеліальна дисфункція, ацидоз, зростання позаклітинного рівня кальцію, накопичення катехоламінів, можна розглядати як предиктори до зміни електрофізіологічних властивостей міокарду [1, 2, 3]. Дія цих факторів призводить до порушення мембранного потенціалу спокою,

процесів де- і реполяризації, тривалості потенціалу дії, ініціювання дії триггера або аномального функціонування окремих ділянок міокарда, що призводить до формування електрофізіологічного субстрату вогнищевих порушень, розвитку негомгенності міокарду та ектопічної активності [22]. Всі ці фактори можуть утворювати потенційний аритмогенний субстрат у людей похилого віку. Найбільш поширеними є надшлуночкові порушення ритму [4, 9].

Порушення серцевого ритму – досить часта причина раптової серцевої смерті, тромбоемболічних ускладнень, розвитку і прогресування серцевої недостатності [55, 56].

ФП після екстрасистолії являється найбільш частим надшлуночковим порушенням ритму, як у чоловіків, так і у жінок, при цьому АГ збільшує ризик розвитку ФП в 1,5 і 1,4 рази відповідно [58] .

Отже, вивчення предикторів надшлуночкових порушень ритму є важливим для можливого попередження виникнення раптової серцевої смерті, прогресування СН, появи тромбоемболічних ускладнень, а розробка профілактичних засобів щодо виникнення порушень ритму у даної категорії хворих дасть змогу покращити результати лікування, тим самим подовжити тривалість життя та покращити його якість у людей похилого віку.

Мета і задачі дослідження - вдосконалення ефективності лікування гіпертонічної хвороби у людей похилого віку з предикторами суправентрикулярних порушень ритму .

Встановлену мету було реалізовано шляхом вирішення наступних задач:

- 1) вивчити особливості перебігу гіпертонічної хвороби у літніх пацієнтів;
- 2) провести дослідження наявності предикторів суправентрикулярного порушення ритму в осіб похилого віку;
- 3) патогенетично обґрунтувати застосування анти аритмічних препаратів в комплексному лікуванні цієї групи хворих;

- 4)дослідити вплив запропонованої схеми лікування на показники загрози виникнення надшлуночкових порушень ритму;
- 5)оцінити віддалені результати лікування гіпертонічної хвороби в осіб похилого віку з пре дикторами надшлуночкових порушень ритму;
- 6)на підставі отриманих результатів розробити рекомендації щодо обстеження хворих на гіпертонічну хворобу осіб похилого віку.

Об`єкт дослідження: пацієнти віком старше 60 років, що перебували на стаціонарному лікуванні в СОКЛ та СОДРЗН,а також на базі Липоводолинської ЦРЛ протягом 2011-2013рр.

Предмет дослідження: рівень артеріального тиску, дані ЕКГ, ехокардіографічні показники стану камер серця.

Особистий внесок магістранта

1. Аналіз літератури.
2. Клінічне обстеження пацієнтів хворих на ГХ, збір анамнестичних даних
3. Інтерпретація лабораторних та інструментальних даних.
4. Проведення статистичного аналізу результатів дослідження.
5. Узагальнення отриманих даних та написання роботи.

Апробація результатів

Результати роботи доповідалися:

1. На науково-практичній конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів СумДУ: "Актуальні питання клінічної медицини", 2012 року.
2. На міжнародній науково-практичній конференції студентів , молодих вчених, лікарів та викладачів СумДУ: "Актуальні питання клінічної медицини", 2013 року

РОЗДІЛ I ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Зміни серцево-судинної системи в похилому віці

Згідно публікацій, у людей похилого та старечого віку в порівнянні з людьми працездатного віку спостерігається підвищена витрата енергії лівим шлуночком серця на 1 л хвилинного об'єму кровообігу (ХОК); з віком значно знижується ХОК; змінюється співвідношення між загальним еластичним опором і периферичним судинним опором, поступово підвищуючись. Таким чином, створюються умови, при яких серце витрачає більше енергії на рух крові [27, 59].

За даними Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. акад. Стражеско» АМН України встановлена біологічна закономірність, яка полягає в тому, що частота серцевих скорочень (ЧСС) знаходиться в зворотному зв'язку з тривалістю життя; чим менше енергії використовує клітина, тим більша тривалість життя організму, що прискорення ЧСС в спокої являється фактором ризику виникнення серцево-судинних захворювань та смерті [7].

Відповідно до сучасних уявлень, серце в наслідок старіння втрачає свою насосну функцію і не може забезпечити метаболічні потреби тканин [2,15].

Оскільки, основною функцією серця є вигнання крові, то одним з найважливіших показників його діяльності вважається ударний об'єм крові (УОК). Хвилиний об'єм крові характеризує насосну діяльність серця, у людей працездатного віку в нормі становить 4,5-5 літрів [6, 11]. Внаслідок зниження скоротливої функції міокарда, пов'язаної зі старінням, головним механізмом, який забезпечує ХОК, являється підвищення ЧСС [100].

ЧСС має пряму та опосередковану дію на функцію серця та судин, в дослідженні CIBIS- було доведено, що ЧСС – найважливіша детермінанта потреби міокарда в кисні. В експерименті довели, що уповільнення ЧСС супроводжується подовженням діастолі і, відповідно, періоду перфузії міокарда

[44, 70]. Прискорення ЧСС у людей похилого віку при наявності гемодинамічно значущого стенозу коронарних артерій може призводити до синдрому обкрадання, стимулює ендотеліальну дисфункцію і атерогенез коронарних судин, сонних артерій [15].

Виходячи з даних останніх метааналізів досліджень, доведено значні відмінності в функціонуванні серцево-судинної системи людей похилого та працездатного віку, що вік - один з найважливіших, і, на жаль, немодифікуючих факторів ризику серцево-судинної патології [3, 4]. Згідно даних Інституту геронтології АМН, основні зміни, які виникають в крупних артеріальних стовбурах - склеротичне ущільнення внутрішньої оболонки судини (інтими), атрофія м'язового шару, зниження еластичності, особливо судин серця та головного мозку. Віковим змінам піддається й капілярна сітка. Капілярам властиві явища фіброзу, гіалінового переродження, що призводить до повної облітерації їх просвіту [11, 64].

Проведені К.Г. Саркисовим та А.С.Ступіною (2010 р.) дослідження стану капілярів серцевого м'язу методом електронної мікроскопії показали, що в процесі старіння відбувається потовщення базальної мембрани капілярів, колагенізація фібрил, зниження активності піноцитозу, зниження інтенсивності транскапілярного обміну [9]. Ними було доведено значне зниження коронарного кровотоку зв'язане з зменшенням мікроваскуляризації [38]. Вивчаючи причини зниження кровотоку при старінні, потрібно враховувати, що певну роль відіграють зміни центральної гемодинаміки - зменшення серцевого викиду, фізіологічний артеріосклероз артеріальних судин, погіршення реологічних властивостей крові [3].

З віком, починаючи з 40 років, спостерігається деяке підвищення артеріального тиску крові, в більшій мірі систолічного, пульсового. Збільшення АТ пов'язане з втратою еластичності крупних артеріальних судин, збільшенням периферичного судинного опору [24]. Відсутність значного підвищення АТ обумовлено тим, що при старінні збільшується об'єм аорти та зменшується серцевий викид [53]. У людей похилого віку з'являється неадекватна реакція

артеріол на зміни об'єму циркуляції. Розширення венозного русла, зниження тонусу, еластичності венозної стінки виступають факторами зниження венозного тиску крові [15]. В результаті втрати еластичності крупних судин діяльність серця стає менш економною, що призводить до збільшення ЧСС, ХОК [4].

Таким чином, в процесі старіння серцево – судинна система людини проходить ряд структурних та функціональних змін, які значно зменшують діапазон її функціональних можливостей, тим самим створюючи передумови для більш швидкого розвитку патології [4, 9].

1.2 Особливості перебігу гіпертонічної хвороби у людей похилого віку

На сьогодні загальноприйнятою є запропонована V.Dzadu та E.Braunwald на початку 90-х років минулого сторіччя концепція «Серцево-судинного континууму», під яким розуміють сукупність пов'язаних між собою захворювань в серцево-судинній системі (артеріальна гіпертензія, атеросклероз, цукровий діабет) та їх наслідків (інфаркт міокарда, інсульт, хронічна серцева недостатність), які розвиваються на єдиній патофізіологічній основі - нейроендокринна дисрегуляція, дисфункція ендотелію, ре моделювання серця, судин [43].Ця концепція виокремила ендотеліальну дисфункцію як одну з основних ланок патогенезу поширених серцево-судинних хвороб [14, 75].

У 1980 році Завадські показав, що ацетилхолін в присутності інтактного ендотелію викликає дозозалежне розширення ізольованих артеріальних сегментів у кролів та їх звуження при видаленні ендотелію, вони відкрили ендотелійзалежний релаксуючий фактор [7]. У 1987 році S.Moncada та співавтори встановили, що декретований клітинами ендотелію у відповідь на дію ацетилхоліну фактор, який викликає розслаблення гладеньких м'язів судин, є вільним радикалом - оксидом азоту (NO) [39].

NO в організмі людини утворюється з аргініну в результаті хімічних реакцій, зростання його утворення відбувається тільки в присутності комплексу кальцій-

кальмодулін. Основний фактор, що інактивує оксид азоту - супероксидний радикал, а також оксигемоглобін [33].

Важливою властивістю оксиду азоту є здатність інгібувати агрегацію тромбоцитів та адгезію нейтрофілів на стінках судин [10]. Низка сполук, таких як ацетилхолін, брадикінін, гістамін, АДФ, АТФ, тромбін, потік крові, пульсовий тиск, катехоламіни, серотонін стимулюють виділення NO [8].

Таким чином, ендотеліальна дисфункція (ЕД) визначається як дисбаланс між факторами релаксації та констрикції, між анти - та прокоагулянтними медіаторами, факторами росту та їх інгібіторами [57].

Згідно досліджень, проведених російськими вченими, ушкодження ендотеліальних клітин супроводжується синтезом моноцитарного хемотаксичного протеїну-1 (МХП-1), який притягує до стінки моноцити. Моноцити декретують велику кількість кисню, оксиду азоту, ферментів [100]. Це призводить до реорганізації структури стінки судини, порушення функції ендотеліоцитів, сприяючи розвитку атеросклерозу [1, 6].

Відомо, що макрофаги, які проникли в субтеліальний простір, починають активно поглинати ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), поступово перетворюючись на пінисті клітини [84]. Дослідники з Білорусії та Казахстану вважають, що поява значної кількості ЛПНЩ є одним з ранніх моментів розвитку атеросклерозу, що демонструє суттєво вищий рівень артеріальної оклюзії, а отже і розвитку ішемічної хвороби серця [40].

Дуже цікавими виявилися результати Фремінгемського дослідження (2009 р), яке показало, що у хворих похилого віку на АГ за наявності гіперліпідемії на 26% частіше виявляють порушення ендотелії залежної релаксації артерій. Подібні дані отримали інші дослідження, однак вони довели, що ЕД у хворих на АГ може виникати навіть за відсутності порушень ліпідного обміну та системного атеросклерозу [33, 80].

Прогностичне значення ЕД відоме: відновлення функції ендотелію є новою парадигмою лікування серцево-судинних захворювань [15,16].

Точкою прикладання терапії при ЕД є відновлення рівноваги вказаних вище механізмів: нітрати відновлюють дефіцит оксиду азоту; інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) блокують синтез ангіотензину II і блокують руйнування кінінів; антагоністи кальцію гальмують активність А II, посилюючи вазодилатацію. Найбільш перспективними щодо покращення ЕД є ІАПФ, які виявляють більшу афінність до ендотеліальної ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) [29].

У контрольованому шестимісячному дослідженні TREND виявлено здатність ІАПФ коригувати ЕД пацієнтів з ІХС з ГХ. Дослідження QUIET, яке тривало 3 роки не підтвердили суттєвого покращення клінічних та ангіографічних наслідків під впливом терапії ІАПФ [59, 80]. У 8-тижневому дослідженні BANFF вивчали здатність препаратів різних груп відновлювати функцію ендотелію при ІХС. Тільки на тлі прийому квінаприлу відзначили достовірне покращення вазодилатації плечової артерії, інші засоби не покращили судинну реакцію [20].

Враховуючи неоднозначність даних щодо покращення ЕД, особливо у людей похилого віку, більшість європейських кардіологів стверджують, що на сьогодні є надійні докази цього феномену тільки у хворих з ГХ у поєднанні з гіперліпідемією. Існує думка, що корекція ЕД за допомогою ІАПФ безперспективна [8].

До препаратів, вплив яких на ЕД вивчено менше, належать селективні β – адреноблокатори [7, 14]. Встановлено, що вазодилатуючий ефект даної групи препаратів пов'язаний зі здатністю стимулювати продукцію оксиду азоту артеріальною стінкою, що призводить до фізіологічної дилатації, зниження перед- та пост навантаження, кінцеводіастолічного тиску лівого шлуночка, збільшення коронарного кровотоку, усунення діастолічної дисфункції (ДД) серця, обмеження загибелі кардіоміоцитів, пригнічення агрегації тромбоцитів [9].

Крім ЕД, в перебігу та обтяженні ГХ у людей похилого віку є гіпертрофія лівого шлуночка. Негативні наслідки гіпертрофії міокарда пояснюються розвитком діастолічної дисфункції з подальшим прогресуванням в систолічну дисфункцію і формуванням хронічної серцевої недостатності. Крім того,

гіпертрофований міокард потребує більшої оксигенації та сприяє розвитку аритмій [12, 45].

Встановлено, що при АГ збільшення постнавантаження призводить до підвищення систолічного напруження стінки лівого шлуночка, потовщення стінки лівого шлуночка (ЛШ), зменшення його порожнини [100].

Кардіологи відділення артеріальної НДІ кардіології ім. В.А.Алмазова провели динамічне спостереження та аналіз причин смерті у 450 хворих на ГХ старше 60 років [35]. Термін спостереження тривав 5 - 8 років, ГЛШ супроводжувалась суттєвим збільшенням ризику несприятливого результату, збільшення відносного ризику становило 210% [53].

Основною детермінантою ГЛШ, а також тригером гіпертонічної хвороби є РААС [50].

В ремоделюванні міокарду приймає участь альдостерон, причому він асоціюється з ремоделюванням стріми, тому ГЛШ не завжди супроводжується збільшенням маси ЛШ [19]. Альдостерон індукує проліферацію сполучнотканинних елементів та збільшує вміст колагену, тим самим , зменшуючи еластичність міокарда [33].

Структурні фактори основною причиною зменшення пасивної піддатливості камери лівого шлуночка і порушення його наповнення в діастолу. Для хворих на ГХ характерне погане розслаблення лівого шлуночка з підвищенням його діастолічної пружності і зменшенням розтягливості [20].

Встановлено, що при доплерівській оцінці діастолічної функції можна виділити такі моделі наповнення лівого шлуночка: нормальне наповнення, порушення релаксації (перший тип), псевдонормальний тип, рестриктивний тип (другий тип) діастолічної дисфункції [4].

На систолічну функцію впливають кілька гемодинамічних факторів: величина переднавантаження, скоротливість міокарда шлуночків, величина пост навантаження [86].

Доведено, що показники скоротливої функції міокарда є незалежними предикторами смертності та виживання у хворих на ГХ [8, 14].

Таким чином, по мірі розвитку гіпертонічної хвороби, збільшується маса серця, особливо розміри кардіоміоцитів, товщина міжшлуночкової перегородки, стінки лівого шлуночка; наростає вміст колагену в міокарді, що призводить до ригідності сполучної тканини та зміні функціональної здатності гіпертрофованого лівого шлуночка, і, в решті-решт, формування ХСН [1, 25].

1.3 Особливості розвитку серцевої недостатності у людей похилого віку

Згідно даних епідеміологічних досліджень серед осіб в віці старше 65 років розповсюдженість ХСН досягає 10% [55, 79].

В розвитку ХСН приймають участь дві групи механізмів компенсації: екстракардіальні і кардіальні. До кардіальних факторів відносять закон Старлінга, гіпертрофію лівого шлуночка, до екстракардіальних - нейрогуморальні системи, гуморальні чинники [1].

При зниженні серцевого викиду активуються барорецептори синокаротидної зони і дуги аорти, відбувається активація симпатoadреналової системи (САС), при цьому збільшується концентрація катехоламінів в крові [26]. Активація САС відіграє позитивно компенсаторну роль на серцево-судинну систему шляхом прискорення ЧСС, збільшення ХОК, розвитку компенсаторної гіпертрофії міокарда, підвищення венозного тону та загального периферичного судинного опору [19]. Вказані ефекти активації САС підвищують скоротливу здатність міокарду, збільшують венозний притік крові до серця і, відповідно, тиск наповнення шлуночків [7, 10]. Завдяки активації САС стає можливим протягом певного часу забезпечувати достатній серцевий викид підтримувати артеріальних тиск та кровопостачання органів і тканин [91].

Однак, внаслідок вікових змін в структурі міокарда швидко настає прогресування ХСН, що призводить до надмірної констрикції судин, зниженню перфузії тканин, підвищенню перед-та пост навантаження, розвиток важких порушень серцевого ритму, вираженої дистрофії міокарду або навіть некрозу,

зменшення чутливості міокарда до катехоламінів і, відповідно, розвивається феномен десентизації міокарда, прискорення агрегації тромбоцитів, що викликає утворення мікротромбів в мікроциркуляторному руслі, що ще більше погіршує кровопостачання тканин [103]. Вище перераховані ефекти гіперактивації САС сприяють подальшому ремоделюванню міокарда [18]. Це призводить до зменшення числа пейсмейкерних клітин, посилення фіброзу та мікрокальцифікації елементів провідної системи, що створює додаткове навантаження на міокард, а отже, сприяє прогресуванню ХСН [5, 11].

Крім активації САС в патогенезі ХСН бере участь гіперактивація РААС [32]. Циркулююча РААС забезпечує короточасний контроль за ССС, а тканинна РААС- система тривалого регулювання [34]. Гіперактивація РААС на початкових етапах розвитку ХСН має адаптивно- компенсаторне значення і направлення на підтримку гемодинаміки і забезпечення перфузії тканин. Циркулююча РААС підвищує скоротливу здатність міокарда, збільшує венозний притік крові до серця, збільшує перед-та пост навантаження, посилює реабсорбцію натрію, збільшує об'єм циркулюючої крові (ОЦК), прискорює ЧСС [18, 59].

За даними двох рандомізованих досліджень при ХСН значно активується міокардіальна і ниркова РААС. Мішенню для А II є клітини інтерстиціальної тканини міокарда, в зв'язку з чим найважливіший компонент ремоделювання ЛШ – периваскулярний фіброз коронарних артерій розглядається як прояв активації серцевої РААС [43]. Тривала гіперактивація РААС збільшує постнавантаження, знижує перфузію тканин, значно збільшує ОЦК, викликає набряки, підвищує чутливість міокарда до САС та потенціює її дію, викликає гіпертрофію та ремоделювання серця [10]. Ефекти гіперактивації тканинної РААС прогресивно нарастають і не нормалізуються навіть при усуненні клінічної симптоматики, тому що гіперактивація РААС в певній мірі зумовлена генетично [77, 91].

В 1981 р канадський лікар Adolfo de Bolt (м. Онтаріо) опублікував результати дослідження вперше виділеної ним сполуки – натрійуретичного пептиду (НУП) [20]. Відомо 4 типи НУП: передсердний, мозковий, ендотеліальний та D- тип. Роль НУП в патогенезі ХСН значна, так як НУП –

основний фактор протидії САС та РААС [88]. НУП володіє багатьма фізіологічними ефектами, які діляться на ренальні та екстаренальні. До ренальних ефектів відносяться: збільшення діурезу за рахунок підвищення гідростатичного тиску в нирках, зменшення реабсорбції натрію і води, збільшення кровотоку в медулярному апараті нирки; до екстаренальних – зниження продукції ангіотензину II, альдостерону, пригнічення секреції вазопресину, ендотеліну-1, зниження артеріального тиску [7, 18]. Підвищення НУП є найбільш раннім компенсаторним механізмом, при прогресуванні ХСН розвивається відносна недостатність НУП та ослаблення його ефектів [28].

Вклад в розвиток ХСН вносить ЕД шляхом збільшення перед – та постнавантаження, утворення мікроагрегатів тромбоцитів та мікротромбів в артеріолах, сприяння ремоделювання міокарду та судин, активації апоптозу кардіоміоцитів і, нарешті, прогресування ХСН [22].

На даний час деякі дослідники велику увагу як причині розвитку та прогресування ХСН приділяють імунним зрушенням, а саме гіперпродукції цитокінів. За даними досліджень, проведених професором Каракаш'ян в Департаменті фізіології університету Кентуккі (США) (2006 – 2008 рр), цитокіни прискорюють старіння ендотелію – та кардіоміоцитів або їх некроз шляхом гіперпродукції оксиду азоту, сприяють гіпертрофії міокарда та ремоделюванню серця, порушують ендотелій залежну дилатацію артеріол, руйнують колагеновий матрикс міокарда ЛШ [68]. В 2003-2008 роках була проведена робота в Департаменті молекулярної біології (Brawn University), згідно якої було встановлено роль активації апоптозу в формуванні ХСН [92]. Зараз апоптоз розглядається як фундаментальний механізм, який призводить до незворотних порушень скоротливої функції міокарда при ХСН. При ХСН апоптоз втрачає свою адаптивну роль. В результаті активації апоптозу знижується кількість життєздатних кардіоміоцитів, що провокує прогресування серцевої недостатності та сприяє обтяженню ГХ [49].

Безумовно, що в похилому віці причиною розвитку серцевої недостатності є АГ і ІХС, тому лікування даного контингенту хворих повинно носити комплексний патогенетичний характер [13, 55].

1.4 Роль суправентрикулярних порушень ритму (СВПР) в обтяженні перебігу гіпертонічної хвороби в похилому віці

Проведені в останні десятиріччя численні епідеміологічні, клінічні та патологоанатомічні дослідження свідчать про те, що порушення ритму серця, особливо в осіб похилого віку, найчастіше тісно зв'язані з ІХС та ГХ [47]. Тісний взаємозв'язок пояснюється тим, що стан клітин провідної системи серця в значній мірі залежить від стану коронарного кровообігу [12]. Тому порушення адекватного вінцевого кровообігу впливає на електрофізіологію, метаболізм та структурну цілісність кардіоміоцитів [60, 103]. Тому патогенетичні фактори (атеросклероз коронарних судин, локальні аутоімунні та запальні реакції, активація внутрішньо судинного тромбогенезу, зміни реологічних властивостей крові, ЕД, ацидоз, виснаження енергетичних запасів в клітинах, накопичення катехоламінів), які сприяють розвитку ішемії, розглядаються як предиктори до змін електрофізіологічних властивостей кардіоміоцитів [13].

Дія цих факторів призводить до порушення мембранного потенціалу спокою кардіоміоцитів зі зміною рефрактерності та порогу збудливості, порушення процесів де – реполяризації, зміни тривалості потенціалу дії, ініціації ектопічного впливу тригера і, тим самим, аномального функціонування окремих зон міокарда ЛШ [8]. У осіб похилого віку, які мають атеросклероз, ІХС чи ГХ, склеротичні зміни та дистрофія кардіоміоцитів являються джерелом формування вогнищевих порушень, розвитку негомогенності міокарда і ектопічної активності [41, 42].

За даними Фремінгемського дослідження (2009 р), в похилому віці внаслідок апоптозу та некрозу кардіоміоцитів відбувається заміщення їх сполучною тканиною, компенсаторне збільшення розмірів життєздатних клітин з порушенням фрагментації ядер і реплікації клітин, збільшення швидкості

аккумуляції кальцію в саркоплазматичному ретикулумі, кількості колагену й порушенні еластичності волокон, формування функціональної гетерогенності міокарда, що створює потенційний аритмогенний субстрат в осіб похилого віку, особливо у віці 65 -75 років [38].

Найбільш частими формами порушення ритму серця є суправентрикулярна екстрасистоля (СВЕ) (спостерігається у 80 % хворих з ІХС) та фібриляція передсердь (ФП) (26 % випадків) [44]. Ці порушення ритму несприятливо впливають на внутрішню серцеву та загальну гемодинаміку [79]. Прискорення ЧСС з метою підтримання перфузії тканин при ФП зумовлює суттєве зниження серцевого викиду, зменшення ниркового кровотоку, що призводить до стимуляції виробки А П і катехоламінів, зменшення виробки передсердного НУП, порушення регуляції β - адренорецепторів [17]. Тривала активація САС сприяє прогресуванню ХСН внаслідок надмірної констрикції венул, артеріол, збільшення перед – та пост навантаження, погіршення перфузії тканин [71,73]. Збільшується ОЦК внаслідок гіперактивації РААС, відбувається затримка натрію і води в організмі, що викликає підвищення АТ і обтяжує перебіг ГХ, гібернація частини кардіоміоцитів [60]. Це призводить до виникнення фатальних шлуночкових аритмій: шлуночкові тахікардії та фібриляція шлуночків [5, 8].

Встановлено, що у хворих на ГХ з порушенням серцевого ритму достовірно підвищується ризик розвитку застійної серцевої недостатності, а у таких осіб в 2-2,5 рази вище, ніж у хворих з синусовим ритмом [69]. Підтримка синусового ритму достовірно покращує прогноз у хворих з ГХ й забезпечує регрес симптомів серцевої недостатності [33].

Згідно результатів 3-х- річного дослідження, проведеного НДУ « Інститут геронтології АМН України» вставлено, що у 86 % хворих з порушеннями серцевого ритму ГХ поєднувалася з ІХС [60]. Аналіз структури ЛШ при СВЕ та ФП виявив гіпертрофію та збільшення розмірів порожнини ЛШ в порівнянні з пацієнтами без порушень ритму [45, 58]. Доведено, потовщення стінок ЛШ обумовлює порушення розслаблення шлуночка, а збільшення порожнин в умовах підвищеного рівня АТ свідчить про наявність гемодинамічного

перенавантаження ЛШ, що в сукупності створює несприятливі умови для функціонування передсердь, ішемізації та виникнення ектопічних аритмогенних вогнищ [13].

Дані доплерографії підтвердили наявність гемодинамічного перенавантаження передсердь у хворих з надшлуночковими порушеннями ритму (НШПР), свідчать про порушення піддатливості міокарда ЛШ, тобто про наявність діастолічної дисфункції по типу порушення релаксації [83]. При даному типі ДД зменшується вклад пасивного наповнення ЛШ в діастолу при зростанні ролі систоли передсердя [13]. Така гемодинамічна перебудова сприяє перенавантаженню передсердя, його перерозтягненню, порушенню скоротливості, що призводить до розвитку легеневої гіпертензії, СН та передсердних порушень ритму [1, 18].

За даними добового моніторингу ЕКГ хворі з ФП мали достовірно більш високий показник часу добової ішемії, а наявність зон негомogeneousності міокарда у хворих з СВЕ становила 38%, тоді як у пацієнтів без аритмії – 19% [22]. Про наявність органічного субстрату для розвитку аритмій у осіб старше 60 років з ГХ свідчить відсутність відмінності показників вегетативної регуляції у хворих з нормальним ритмом та його порушенням [86].

Таким чином, відсутність ознак вегетативної дисрегуляції при розвитку порушень ритму в хворих старше 60 років в сукупності з даними про наявність органічних змін підтверджує несприятливий прогностичний характер суправентрикулярних порушень ритму як маркера ішемії передсердь [14].

Отже, найбільш значущими показниками для прогнозу розвитку надшлуночкових порушень ритму є тривалість добової ішемії, стан діастолічної функції міокарда, розмір лівого передсердя, фракція викиду ЛШ та кінцеводіастолічний об'єм ЛШ [50, 77]. Представлені дані свідчать про те, що наявність НШПР у хворих похилого віку з ГХ та ІХС вимагає призначення не тільки анти аритмічних препаратів, а й засобів, дія яких направлена на зменшення навантаження передсердь та забезпечення їх адекватної перфузії [13].

1.5 Роль антиаритмічних препаратів в комплексному лікуванні хворих на гіпертонічну хворобу

Лікування порушень ритму у хворих з АГ та ІХС залишається складним та відповідальним завданням клінічної медицини. Парадокс сучасного лікування аритмій полягає в тому, що на фоні збільшення кількості доступних антиаритмічних препаратів, діапазон більшості з них вужчає [7]. Більшості сучасних антиаритміків властиві незначна терапевтична широта та прояви аритмогенного ефекту [2,40]. Згідно проведених численних рандомізованих досліджень, аміодарон позитивно впливає на тривалість життя у хворих з ІХС та має високу ефективність, однак має аритмогенний ефект, викликає враження органів дихання, нервової системи, очей, шкіри та щитовидної залози [4]. Доведено, що β -блокатори займають важливе місце в лікуванні АГ та ІХС з порушенням ритму серця, збільшують тривалість життя, зменшують ГЛШ, покращують прогноз та якість життя [103]. Ефективність та безпечність β – блокаторів зумовлена їх фармакодинамікою, високою селективністю та біодоступністю, відсутністю внутрішньої симпатоміметичної активності, тривалим періодом напіввиведення, малою кількістю побічних ефектів та ускладнень [12,88].

В рандомізованих дослідженнях (MIAMI, SMT, GTM, EMIAT, BASIS) вивчався вплив бетаксолу, бісопрололу та соталолу на надшлуночкові порушення ритму в хворих з АГ та ІХС [60]. Доведено, що препарати, які володіють антиаритмічними властивостями II та III класів, достовірно знижують ризик раптової серцевої смерті [5]. Таким препаратом є соталол [62].

Після проведеного лікування бетаксолу у хворих з НШПР протягом 2 років відзначали зменшення кількості нападів серцебиття та покращення переносимості фізичного навантаження [34]. Частота СВЕ зменшилась в середньому на 57%, тобто в 3,5 разів [9]. Бетаксолосил посилює антиаритмічну активність аміодарону, підвищує поріг виникнення фібриляції передсердь

шляхом зменшення адренергічних впливів на серце, має високу антигіпертензивну активність. Під впливом лікування бетаксололом відзначено достовірне збільшення ФВ ЛШ на 6,2%, збільшення удару об'єму ЛШ, кінцево – діастолічного та зниження кінцево - систолічного об'ємів [23]. У 76,3% хворих з ІХС підвищилася толерантність до фізичного навантаження, порушення ритму серця при проведенні навантажувальних проб з'являлись на 1,9 раз менше, ніж до лікування [67]. При застосуванні бетаксололу у вигляді монотерапії у 87,5% пацієнтів АТ знизився на 8-12 мм рт ст [13, 24].

На фоні терапії кверцетину відмічалась позитивна динаміка всіх клінічних проявів, достовірно зменшилась загальна кількість шдуночкових екстрасистолій (ШЕ) на 93,4%, поодиноких ШЕ – на 82,4%, СВЕ – на 82,12%, нападів СВТ протягом 12-ти тижнів лікування відмічено не було [40]. Кверцетин сприяв покращенню вегетативного балансу – ослабленню симпатичної активності і активації парасимпатичних впливів на серце [104]. Протягом 12-ти тижнів лікування не виявлено покращення показників ФВ, КДО, КСО, однак виявлено покращення діастолічної функції ЛШ на 17% та систолічної функції ЛШ на 28,2%, та розмірів ЛП [73, 95].

При вивченні антигіпертензивної активності соталолу в складі комплексної терапії хворих з АГ, відмічений більш стійкий антигіпертензивний ефект, за даними добового моніторингу АТ, після додавання соталолу. Нормалізацію АТ через 12 тижнів дослідження відмітили у 19% хворих [71].

Цікавими були результати біохімічного дослідження: відомо, що β – блокатори здатні посилювати атерогенні властивості плазми крові, особливо неселективні β – блокатори; при застосуванні кардіоселективного бетаксололу протягом 2 років не відзначили погіршення ліпідного спектру крові у хворих-рівні загального холестерину (ХС), тригліциридів (ТГ), та ХСЛПНЩ порівняно з початковими значеннями не змінилися [99]. Даних про вплив соталолу на ліпідні показники крові на даний час немає [43].

Отже, відсутність підвищення рівня ХС та ХСЛПНЩ, хороша переносимість препаратів, їхня безпечність, ефективність за даними холтерівського моні

торування, добового моніторування АТ, велоергометрії, зниження серцево-судинної смертності, дозволяє спрогнозувати позитивний вплив бетаксолулу і кверцетину у хворих ГХ з СВПР [13,30].

Висновки:

- 1) В похилому віці внаслідок апоптозу та некрозу кардіоміоцитів відбувається заміщення їх сполучною тканиною, компенсаторне збільшення розмірів життєздатних клітин з порушенням фрагментації ядер і реплікації клітин, збільшення швидкості акумуляції кальцію в саркоплазматичному ретикулюмі, кількості колагену й порушенні еластичності волокон, формування функціональної гетерогенності міокарда, що створює передумови для розвитку аритмій;
- 2) Основними предикторами розвитку надшлуночкових порушень ритму у хворих похилого віку з ГХ слід вважати розмір ЛП, наявність діастолічної дисфункції, ФВ ЛШ та КДР ЛШ;
- 3) β -адреноблокатори мають виражені антигіпертензивну, антиаритмічну, антиангінальну активності, позитивно впливають на ре моделюваний міокард, тому їх доцільно включати в комплексне лікування хворих на ГХ в похилому віці.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота виконана в Сумському державному університеті, медичному інституті на клінічній базі кафедри внутрішньої медицини, післядипломної освіти з курсом пропедевтики (завідувач кафедри – доктор медичних наук, професор Л.Н. Приступа) під керівництвом доцента кафедри, кандидата медичних наук Н.М.Кириченко. Клінічною базою для проведення дослідження були кардіологічне та терапевтичне відділення Сумського обласного диспансеру радіаційного захисту населення (СОДРЗН), КЗ Сумська обласна клінічна лікарня (СОКЛ), терапевтичне відділення Липоводолинської центральної районної лікарні.

Для оцінки стану хворих, вивчення особливостей перебігу ГХ за наявності порушень ритму та без них оцінювались результати клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження.

2.2.1. Клінічне обстеження:

Скарги;

Дані анамнезу;

Результати фізикального обстеження.

2.2.2. Лабораторні дослідження:

Клінічний аналіз крові;

Визначення концентрації глюкози в крові глюкозооксидантним методом;

Біохімічний аналіз крові (за допомогою біохімічного аналізатора FR 901M "Labsystems", Фінляндія);

Клінічний аналіз сечі;

Аналіз сечі на глюкозу.

2.2.3. Інструментальні дослідження:

Вимірювання артеріального тиску за допомогою сфігмоманометра "Microlife". Перед вимірюванням АТ пацієнту надавали короткочасний відпочинок на протязі 3-5 хв. Вимірювання проводили завжди на одній і тій самій руці, під час першого огляду – на обох. САТ визначали з появою тонів Короткова, ДАТ – із повним їх зникненням.

Добове моніторування артеріального тиску (АТ) і частоти серцевих скорочень (ЧСС), ЕКГ з використанням апарату «DiaCard®» виробництва АТЗТ «Сольвейг».

Доплерехокардіографію проводили на апараті Xario SSA-660 («Toshiba», Японія, 2008) датчиком 2,5 МГц. Визначали наступні показники лівого передсердя (ЛП): розмір ЛП у парастернальній позиції (довга вісь), об'єм ЛП, ФВ ЛП; лівого шлуночка (ЛШ): кінцево-сistolічний, кінцево-діастолічний розміри та об'єми (КСР, КДР, КСО, КДО) ЛШ, товщину міжпередсердної перетинки (МПП), задньої стінки (ЗС) ЛШ, фракцію викиду (ФВ) ЛШ; діастолічної функції ЛШ: пікову швидкість трансмітрального потоку (V_E і V_A) та їх співвідношення (Е/А).

Статистична обробка даних здійснювалась на персональному комп'ютері «Intel Celeron 667» методом варіаційної статистики з використанням стандартних пакетів прикладних програм „Microsoft Excel 2007” та „StatSoft Statistica 6.0”. Для розрахунку параметричних критеріїв статистики визначали середню арифметичну варіаційного ряду (М) і середню помилку середньої арифметичної (m). Визначення достовірності розбіжностей між двома виборками проводили за допомогою критерію Стьюдента (t). На основі величини t і кількості ступенів свободи ($f = n_1 + n_2 - 2$) за таблицею розподілу Стьюдента знаходили вірогідність випадкової розбіжності двох виборок (p). Розбіжність вважали достовірною, якщо вірогідність випадкової розбіжності не перевищувала 0,05 ($p < 0,05$)

РОЗДІЛ 3 ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ

В ході дослідження було обстежено 88 хворих похилого віку з ГХ, які знаходились на стаціонарному лікуванні в терапевтичному, кардіологічному відділеннях СОСДРЗН з вересня по грудень 2011 року.

Критеріями виключення хворих до груп обстеження були : особи молодші 60 і старші 79 років; гострий інфаркт міокарду; нестабільна стенокардія; хронічна серцева недостатність (NYHA III-IV клас); гостре або хронічне запальне захворювання; онкологічні хвороби; дифузні хвороби сполучної тканини; ураження печінки та нирок з лабораторним підтвердженням, шлуночкові порушення ритму та відмова пацієнта від участі в дослідженні.

Постановка діагнозу була здійснена згідно протоколів надання медичної допомоги хворим із ГХ (наказ № 436 Міністерства охорони здоров'я України від 03.07.2006 р.) на основі скарг, анамнестичних даних та за допомогою клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Серед обстежених хворих було 61 (69,3%) чоловік та 27 (30,7%) жінок. Найбільший пік захворюваності на ГХ у чоловіків припав на 60-69 років – 35 осіб (57,1%), у жінок на 65-75 років – 10 осіб (37%). Середній анамнез АГ склав $13,4 \pm 2,7$ років. Серцево – судинні події в анамнезі були в 7 (11,5%) осіб чоловічої статі та 4 (14%) жінок. Хворих з АГ I стадії було 6,8%, II стадії – 22,6%, III стадії – 27%, з ізольованою систолічною артеріальною гіпертензією – 43%, вторинні АГ – 0,6%. За ступенем підвищення АТ I ступінь мали 19,2% хворих; 38,8% - II ступінь; 42% хворих на гіпертонічну хворобу мали III ступінь підвищення АТ. Серед обстежених хворих середній рівень систолічного АТ склав $178,8 \pm 2,67$ мм рт ст., діастолічного АТ- $111,1 \pm 1,9$ мм рт ст.

Порівняльну характеристику частоти ураження органів – мішеней у хворих на ГХ наведено наведено в таблиці 1 та на рис. 1, 2.

Таблиця 1

Частота ураження органів – мішеней у хворих на ГХ

| Показник | Загальна кількість хворих | | | |
|---|---------------------------|------|--------|------|
| | Чоловіки, | | Жінки, | |
| | Абс. | % | Абс. | % |
| Гіпертрофія ЛШ | 54 | 88,5 | 18 | 67 |
| Генералізоване звуження судин сітківки ока, крововиливи, ексудати сітківки, набряк зорового нерва | 28 | 45,9 | 9 | 33,3 |
| Мікроальбумінурія | 2 | 3,3 | 2 | 7,4 |
| Потовщення інтими сонної артерії $\geq 0,9$ см, наявність атеросклеротичної бляшки | 21 | 34,4 | 7 | 25,9 |
| Інфаркт міокарда в анамнезі | 3 | 4,9 | 0 | 0 |
| СН ІІА – ІІІ ст | 12 | 19,7 | 7 | 25,9 |
| Інсульт, ТІА в анамнезі, судинна деменція | 8 | 13,1 | 8 | 29,6 |



Рисунок 1. Частота виникнення уражень органів – мішеней у чоловіків

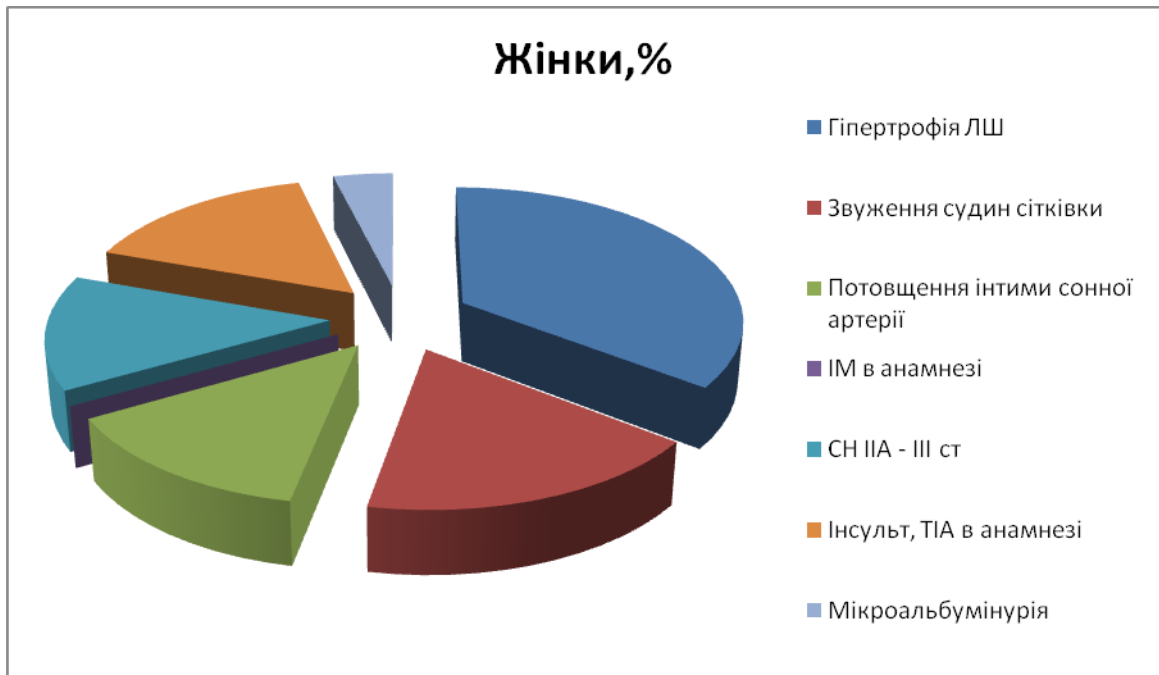


Рисунок 2. Частота розвитку враження органів – мішеней в жінок

Аналізуючи отримані дані, встановлено, що у 9 з 10 хворих спостерігається гіпертрофія лівого шлуночка, у 5 з 10 хворих – звуження судин сітківки ока, у 3 з 10 – потовщення інтими сонної артерії, причому переважно в пацієнтів чоловічої статі.

Ожиріння різного ступеня було виявлено в 14 (16%) хворих, з них жінок було 10 (71%) осіб.

Середній рівень глюкози крові становив $5,15 \pm 0,27$ ммоль/л.

В більшості хворих, а саме в 73 (82,1%) осіб, було виявлено ІХС, причому переважною формою ІХС був дифузний кардіосклероз.

Таким чином, гіпертонічна хвороба частіше розвивається в чоловіків 60-69 років, переважає ізольована систолічна АГ та ІІІ ступінь підвищення АТ, в майже 90% хворих спостерігається гіпертрофія ЛШ, часто виявляється ІХС, зокрема дифузний кардіосклероз.

РОЗДІЛ 4 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Всім хворим було проведено холтеровське моніторування АТ та ЕКГ. Найчастішою формою порушень ритму виявились екстрасистолії. В залежності від наявності аритмій всіх пацієнтів було поділено на 2 групи. I групу склали хворі із зареєстрованими аритміями, n=62; II групу – хворі без порушень ритму, n= 26.

Таблиця 2

Дані холтер – моніторування ЕКГ

| Показник | Загальна кількість хворих | |
|------------------------------|---------------------------|------|
| | Абс. | % |
| Епізоди синусової тахікардії | 61 | 98,1 |
| Надшлуночкова екстрасистолія | 40 | 65,2 |
| Шлуночкова екстрасистолія | 22 | 34,8 |
| Часта екстрасистолія | 8 | 13,2 |
| Поліморфна екстрасистолія | 5 | 8,7 |
| Парна екстрасистолія | 5 | 8,6 |
| Рання екстрасистолія | 3 | 4,3 |

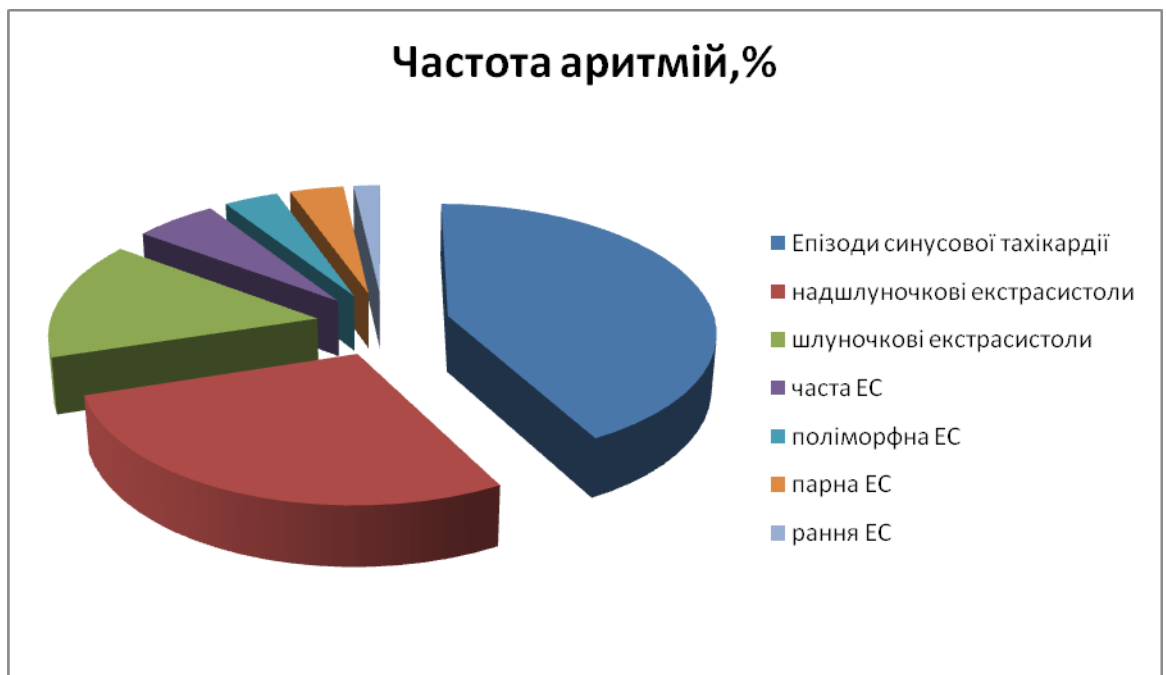


Рисунок 3. Частота порушень ритму за даними холтерівського моніторингування ЕКГ

Під час опитування встановлено, що 77,8% пацієнтів I групи скаржились на перебої в роботі серця, тоді як жоден хворий II групи такої скарги не пред'являв.

В ході обстеження було виявлено, що середньодобова ЧСС в хворих I групи становила ($86 \pm 3,6$) ударів/хв., в пацієнтів II групи ($74 \pm 3,2$) удари/хв., різниця достовірна ($p_{I-II} < 0,05$). Цікаво, що показник добової ішемії у пацієнтів I групи перевищував такий в II групі в 1,9 рази ($38,7 \pm 3,7$ та $20,07 \pm 4,3$ хв відповідно) ($p < 0,05$).

Всім пацієнтам під час лікування в стаціонарі була проведена ЕхоКГ.

В ході дослідження було виявлено, що розмір лівого передсердя в пацієнтів I групи був на 0,3 см більшим за розмір ЛП в II групі ($p_{I-II} < 0,01$). Показник УО ЛП на 2,6 мл перевищував такий у хворих II групи ($p_{I-II} < 0,001$), а ФВ ЛП в I групі була на 8,6 % нижча, ніж у пацієнтів II групи ($p_{I-II} < 0,01$).

КСР ЛШ в пацієнтів I групи дорівнював ($3,87 \pm 0,1$) см, що на 0,67 см більше за КСР в II групі, КДР ЛШ I групи склав ($5,67 \pm 0,04$) см, а КДР ЛШ II групи - ($3,64 \pm 0,05$) см і вірогідно різнився між групами ($p_{I-II} < 0,001$), КСО ЛШ в хворих I групи перевищував КСО II групи на 18,8 мл ($p_{I-II} < 0,001$), КДО ЛШ I групи на 22,3 мл перевищував такий в II групі ($p_{I-II} < 0,001$). Маса міокарда ЛШ в пацієнтів I групи на 15,9 г була вищою, ніж маса міокарда ЛШ II групи і становила ($170,7 \pm 5,1$) г ($p_{I-II} < 0,001$). ФВ ЛШ у хворих I групи становила ($47,3 \pm 1,6$)% проти ($58,4 \pm 1,5$)% у II групі ($p_{I-II} < 0,001$). Було зареєстровано зменшення співвідношення Е/А у хворих обох груп до ($0,78 \pm 0,02$) та до ($0,86 \pm 0,01$) відповідно, в порівнянні зі здоровими, однак в I групі воно було більш значущим ($p_{I-II} < 0,001$) (табл.3)

Порівняльна характеристика даних ЕхоКГ

| Показник | I група (n=62) | II група (n=26) |
|---------------------|----------------|-----------------|
| Розмір ЛП, см | 3,32±0,07 | 3,02±0,06* |
| УО ЛП, мл | 13,8±0,06 | 11,2±0,05* |
| КСР ЛШ, см | 3,87±0,04 | 3,27±0,05* |
| КДР ЛШ, см | 5,67±0,04 | 3,64±0,05* |
| КСО ЛШ, мл | 67,5±1,7 | 48,7±1,25* |
| КДО ЛШ, мл | 145,8±3,1 | 123,1±2,2* |
| Маса міокарда ЛШ, г | 172,3±5,1 | 156,4±3,6* |
| ФВ ЛШ, % | 47,3±1,6 | 56,4±1,5* |
| Співвідношення Е/А | 0,78±0,03 | 0,86±0,02* |

* - різниця достовірна між I і II групами.

Таким чином, нами було виявлено, що хоча досліджувані показники ЛП і ЛШ в умовах АГ не досягали патологічних значень, спостерігалась тенденція до збільшення розмірів і об'ємів ЛП та ЛШ, зниження ФВ ЛП і ЛШ, зменшення співвідношення Е/А переважно в хворих з I групи, тобто у пацієнтів з зареєстрованими порушеннями ритму, що свідчить про наявність компенсованої серцевої недостатності.

Отже, було встановлено, що максимально нормальні розміри лівих відділів серця, особливо розмір ЛП та КДР ЛШ, і діастолічну дисфункцію ЛШ можна розцінювати як предиктори розвитку порушень ритму в похилому віці.

Згідно діючих рекомендацій Асоціації кардіологів України, основними препаратами, які показані людям похилого віку при наявності ГХ, є інгібітори АПФ, діуретини, іноді антагоністи Са. Беручи до уваги зміни, виявлені під час холтерівського моніторингу та доплерографії, було вирішено додати до лікування β-адреноблокатор бетаксоллол.

З метою вивчення ефективності використання бетаксоллолу хворі I групи (n=62) були поділені на Ia групу (n=32), пацієнти якої приймали ІАПФ або сартани та тіазидний або тіазидоподібний діуретик, та/або антагоніст Са; та на Ib групу (n=30), що в комплексі з вище зазначеним лікуванням отримували бетаксоллол 5-20 мг 1 раз на добу на протязі 2 міс. Всі хворі

отримували дезагреганти, статини та метаболічні препарати в стандартних дозах. Хворі були порівняні за віком, статтю, тривалістю захворювання, рівнем АТ.

Через 2 місяці хворих було обстежено повторно. У 3 пацієнтів Іб групи зберігались перебої в роботі серця, однак частота їх суттєво зменшилась. В ході обстеження було виявлено більш значуще зниження АТ в І групі в порівнянні з ІІ групою (табл.4). САТ Іб групи знизився на 28,9%, з $(179,2 \pm 3,62)$ мм рт ст. до $(127,4 \pm 2,67)$ мм рт ст. ($p < 0,05$), САТ Іа групи знизився на 24,1%, з $(179,4 \pm 3,46)$ мм рт ст. до $(136,4 \pm 3,1)$ мм рт ст., тоді як САТ ІІ групи знизився на 18,9%, з $(178,4 \pm 3,23)$ мм рт ст. до $(144,7 \pm 2,01)$ мм рт ст. ($p < 0,05$) (рис.5)

Таблиця 4

Порівняльна характеристика рівня АТ до та після лікування

| Показник | Іб група | Іа група | ІІ група |
|------------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| САТ до лікування, мм рт ст. | $179,2 \pm 3,62$ | $179,4 \pm 3,25$ | $178,4 \pm 3,23$ |
| САТ після 2 міс терапії, мм рт ст. | $127,4 \pm 2,67$ | $136,4 \pm 3,1$ | $144,7 \pm 2,01$ |
| ДАТ до лікування, мм рт ст. | $111,3 \pm 2,01$ | $110,7 \pm 3,17$ | $110,8 \pm 3,05$ |
| ДАТ після 2 міс терапії, мм рт ст. | $80,6 \pm 3,14$ | $82,2 \pm 2,78$ | $95,2 \pm 2,61$ |

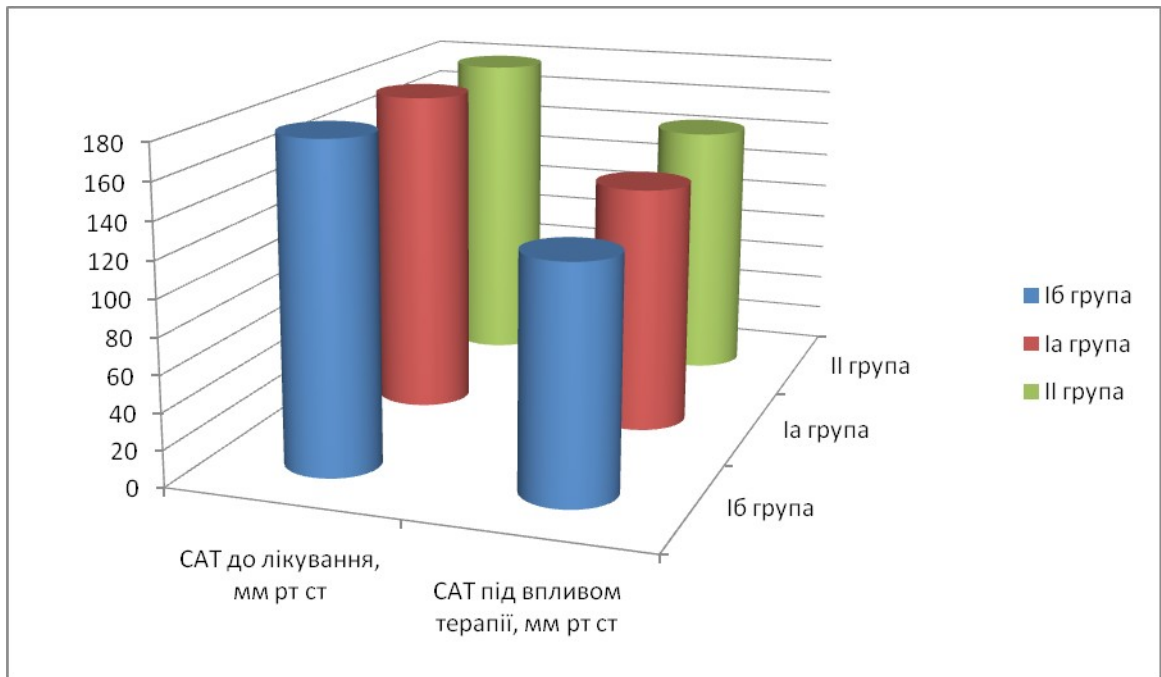


Рисунок 5. Динаміка САТ під впливом терапії

ДАТ Iб групи знизився на 27,6%, ДАТ Ia групи – на 20,8%, тоді як ДАТ II групи знизився лише на 14%, й склав $(80,6 \pm 3,14)$ мм рт ст., $(82,2 \pm 2,78)$ мм рт ст. та $(95,2 \pm 2,61)$ мм рт ст. відповідно ($p < 0,05$) (рис.6).

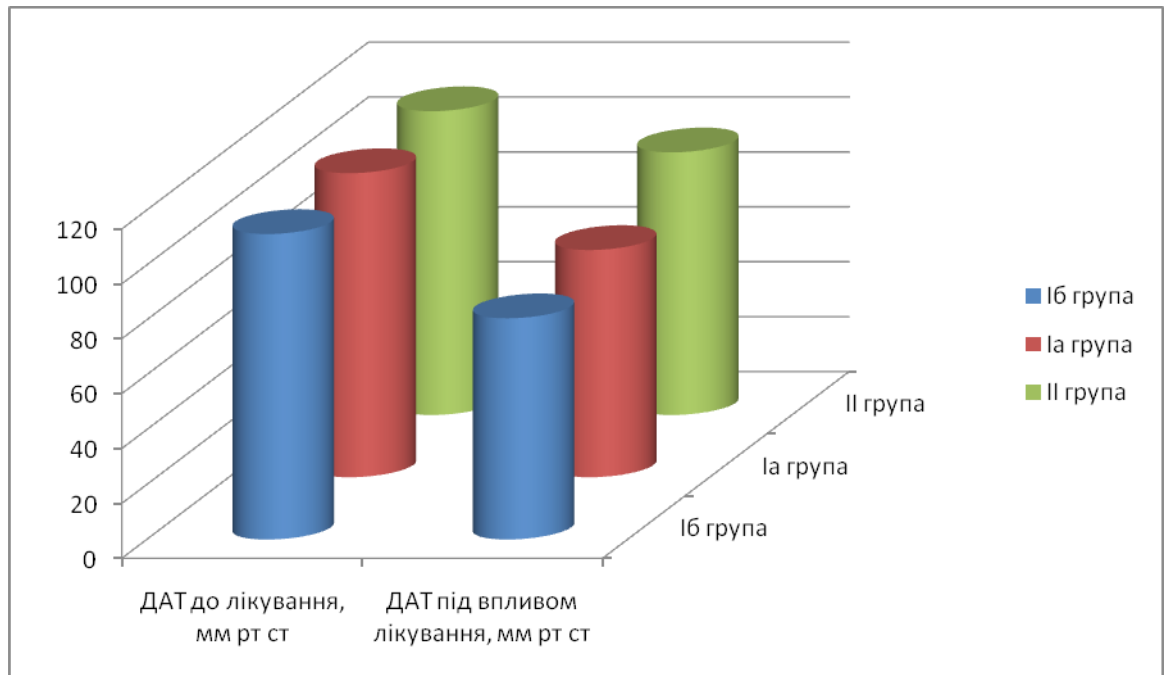


Рисунок 6. Динаміка ДАТ під впливом призначеного лікування

Отже, пацієнти, які приймали бетаксоллол, досягли більш істотного зниження як САТ, так і ДАТ в порівнянні з хворими як Іа, так і ІІ групи. Виявлено, що цільового рівня АТ в Іб групі було досягнуто в 90,6%, в 84,8% пацієнтів Іа групи та лише в 82% пацієнтів ІІ групи.

Середньодобова ЧСС в Іб групі зменшилась на 26,6% й становила $(63 \pm 3,4)$ уд/хв. ($p < 0,05$), тоді як істотних змін ЧСС в Іа та в ІІ групі не спостерігалось – $(79,6 \pm 3,1)$ та $(72,3 \pm 3,6)$ уд/хв. відповідно (рис.7)

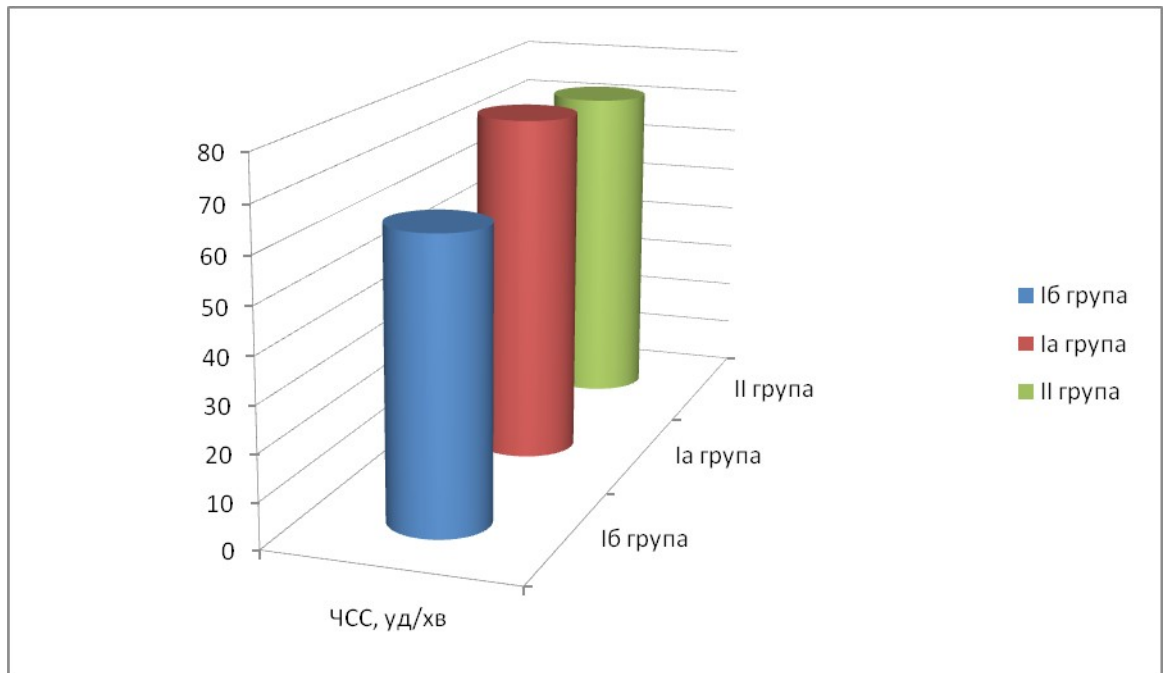


Рисунок 7 Порівняльна характеристика ЧСС в групах під дією терапії

Кількість зареєстрованих суправентрикулярних аритмій зменшилась на 33,8%, шлуночкових аритмій – на 15,9% ($p < 0,001$). Показник добової ішемії в Іб групі зменшився на 8,7%, в Іа групі – на 6,8%, в ІІ групі – на 4,1% ($p < 0,001$).

Під час проведення ЕхоКГ встановлено, що в пацієнтів Іб групи розмір ЛП зменшився на 0,02 см ($p < 0,001$), КСР ЛШ зменшився на 0,034 см ($p < 0,001$), КДР ЛШ – на 0,05 см ($p < 0,001$), КСО ЛШ зменшився на 2,3 мл ($p < 0,001$), КДО ЛШ – на 3,4 мл ($p < 0,001$), ФВ ЛШ збільшилась на 6,2% і становила $(50,23 \pm 1,6)\%$, співвідношення Е/А покращилось на 7,8%, тоді як у

пацієнтів Іа групи розмір ЛП зменшився на 0,009 см ($p<0,001$), КСР ЛШ – на 0,02 см ($p<0,001$), КДР ЛШ – на 0,035 см ($p<0,001$), КСО ЛШ зменшився на 1,7 мл ($p<0,001$), КДО ЛШ – на 2,8 мл ($p<0,001$), ФВ ЛШ збільшилась на 6,1% ($p<0,001$), співвідношення Е/А покращилось на 4,5% ,а у хворих ІІ групи нами не було виявлено змін з боку розмірів та порожнин серця, спостерігалось покращення ФВ ЛШ на 4%, яка становила $(60,7\pm 1,5)\%$ (рІб-Іа-ІІ $<0,001$), співвідношення Е/А –на 1,2% (рІб-Іа-ІІ $<0,001$) – $(0,87\pm 0,01)$ (табл. 5).

Таблиця 5

Порівняльна характеристика даних ЕхоКГ після терапії

| Показник | До лікування | | | Після лікування | | |
|---------------------|--------------|------------|-----------|-----------------|-------------|--------------|
| | Іа група | Іб група | ІІ група | Іа група | Іб група | ІІ група |
| Розмір ЛП, см | 3,34±0,06 | 3,3±0,05 | 3,02±0,04 | 3,32±0,06* | 3,29±0,05** | 3,02±0,04*** |
| УО ЛП, мл | 13,87±0,05 | 13,76±0,07 | 11,2±0,05 | 13,86±0,05 | 13,76±0,07 | 11,2±0,05 |
| КСР ЛШ, см | 3,85±0,04 | 3,81±0,05 | 3,27±0,05 | 3,82±0,04 | 3,79±0,05 | 3,27±0,05 |
| КДР ЛШ, см | 5,69±0,04 | 5,66±0,06 | 3,64±0,05 | 5,64±0,05 | 5,65±0,06 | 3,64±0,05 |
| КСО ЛШ, мл | 67,9±1,8 | 67,5±1,45 | 48,7±1,25 | 65,6±1,76 | 63,8±1,5 | 48,7±1,25 |
| КДО ЛШ, мл | 146,1±3,0 | 145,3±3,3 | 123,1±2,3 | 142,7±2,8 | 141,9±3,3 | 123,1±2,3 |
| Маса міокарду ЛШ, г | 176±3,9 | 171,5±5,1 | 156,4±3,6 | 174,1±3,5 | 170,8±5,3 | 156,4±3,6 |
| ФВ ЛШ,% | 47,1±1,1 | 47,86±1,6 | 56,4±1,5 | 50,23±1,2 | 50,01±1,4 | 60,7±1,25 |
| Співвідношення Е/А | 0,78±0,03 | 0,79±0,02 | 0,86±0,02 | 0,81±0,02 | 0,798±0,03 | 0,87±0,01 |

*різниця між групою Іб до лікування та Іб після лікування достовірна;

**різниця між групою Іа до лікування та Іа після лікування достовірна;

***різниця між групою II до лікування та III після лікування достовірна.

Аналіз отриманих результатів показав достовірно більш виражений позитивний вплив на рівень АТ в Ib групі, на епізоди аритмій, рівень ЧСС й на ремодельований міокард.

Отже, включення бетаксолулу в комплексне лікування осіб похилого віку з ГП в поєднанні з порушеннями ритму призвело до істотного покращення показників САТ і ДАТ, зниження ЧСС, зменшення кількості зареєстрованих аритмій, покращення систолічної та діастолічної функції ЛШ.

РОЗДІЛ 5 ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Серцево-судинні захворювання залишаються найбільш актуальною проблемою охорони здоров'я більшості країн світу і в XXI столітті, незважаючи на безперервне вдосконалення методів діагностики та лікування кардіологічних хворих. Встановлено, що близько 9,1 % осіб, які страждають на ГХ, щороку помирають від її ускладнень. Порушення ритму обтяжують перебіг ГХ, зменшують тривалість життя та погіршують його якість.

Групу дослідження склали 88 пацієнтів на ГХ (61 чоловік та 27 жінок) у віці від 60 до 79 років (середній вік $69,8 \pm 1,27$), які знаходилися на лікуванні в терапевтичному та кардіологічному відділеннях СОСДРЗН, в КЗ СОКЛ, в терапевтичному відділенні Липоводолинської ЦРЛ. Для досягнення мети дослідження всіх хворих було розділено на 3 групи:

Ia група – 32 хворих на ГХ з зареєстрованими порушеннями ритму, які отримували ІАПФ та/або діуретик та/або антагоніст Са;

Iб група – 30 хворих на ГХ, які разом з вищезазначеним лікуванням приймали бетаксол 5-20 мг 1 раз/добу;

II група – 26 пацієнтів без порушень ритму.

В ході дослідження було встановлено, що найбільший пік захворюваності на ГХ у чоловіків припав на 60-69 років – 35 осіб (57,1%), у жінок на 65-75 років – 10 осіб (37%). Середній анамнез АГ склав $13,4 \pm 2,7$ років. Серцево – судинні події в анамнезі були в 7 (11,5%) осіб чоловічої статі та 4 (14%) жінок. Хворих з ГХ I стадії було 6,8%, II стадії – 22,6%, III стадії – 27%, з ізольованою систолічною артеріальною гіпертензією – 43%, вторинні АГ – 0,6% (рис.7)



Рисунок 8. Розподіл хворих за стадіями ГХ

За ступенем підвищення АТ I ступінь мали 19,2% хворих; 38,8% - II ступінь; 42% хворих на гіпертонічну хворобу мали III ступінь підвищення АТ (рис. 8)

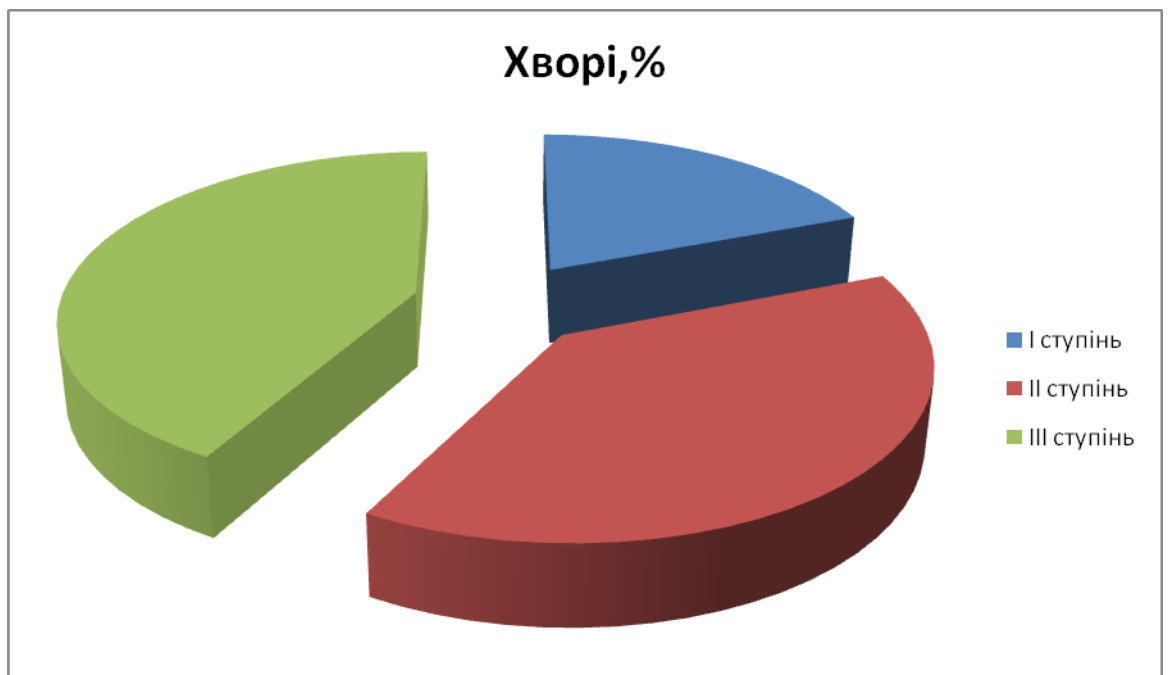


Рисунок 9. Ступінь підвищення АТ

Аналізуючи дані, які свідчать про враження органів – мішеней, встановлено, що у 9 з 10 хворих спостерігається гіпертрофія лівого шлуночка, у 5 з 10 хворих – звуження судин сітківки ока, у 3 з 10 – потовщення інтими сонної артерії, причому переважно в пацієнтів чоловічої статі. Абдомінальне ожиріння було виявлено в 14 хворих, переважно жінок.

В ході дослідження було виявлено порушення ритму у хворих I групи (рис.10)



Рисунок 10. Структура порушень ритму серед пацієнтів I групи

Аналіз даних показав, що аритмії спостерігались лише в I групі, що спонукало до пошуку причин шляхом продовження обстеження, зокрема виконання ЕхоКГ.

Порівнявши дані ЕхоКГ I та II групи, було виявлено більші розміри порожнин і об'ємів ЛП та ЛШ, меншу ФВ, більш значуще зменшення співвідношення Е/А в I групі, що вказує на наявність діастолічної дисфункції ЛШ, а отже, на компенсовану серцеву недостатність. Тому розмір ЛП більше 3,3 см, УО ЛП більше 13 мл, КСР ЛШ більше 3,8 см, КДР більше 5 см, масу

міокарда ЛШ більше 160 г можна вважати предикторами порушень ритму у хворих на гіпертонічну хворобу в похилому віці.

Аналізуючи результати лікування, встановлено, що додавання бетаксолу до традиційних схем лікування ГХ у хворих похилого віку сприяло достовірно більшому зниженню АТ, як САТ, так і ДАТ, зменшенню частоти виникнення порушень ритму, мало позитивний вплив на ремодельований міокард, при цьому не було виявлено негативного впливу на вуглеводний та ліпідний обмін.

ВИСНОВКИ

1. При старінні в міокарді лівих відділів серця виникають морфо-функціональні зміни: збільшуються розміри лівого передсердя зі зниженням його функціональних можливостей, порушується діастолічна функція лівого шлуночку, що створює передумови для розвитку аритмогенного субстрату міокарду.
2. Ремоделювання міокарду ЛШ сприяє прогресуванню ХСН.
3. Основними предикторами розвитку надшлуночкових порушень ритму у хворих похилого віку з ГХ слід вважати розмір ЛП, наявність діастолічної дисфункції, ФВ ЛШ та КДР ЛШ.
4. Ознаки ремоделювання лівих відділів серця та діастолічну дисфункцію ЛШ можна розцінювати як предиктори розвитку порушення ритму в похилому віці.
5. Включення бетаксолулу в комплексне лікування осіб похилого віку на ГХ в поєднанні з порушеннями ритму призвело до істотного покращення показників САТ і ДАТ в порівнянні з стандартною терапією.
6. Включення бетаксолулу в комплексне лікування осіб похилого віку на ГХ в поєднанні з порушеннями ритму призвело до зниження ЧСС, зменшення кількості зареєстрованих аритмій, покращення систолічної та діастолічної функції ЛШ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Розміри ЛП більше 3,3 см, УО ЛП більше 13 мл, КСР ЛШ більше 3,8 см, КДР більше 5 см, масу міокарда ЛШ більше 160 г можна вважати предикторами порушень ритму у хворих на гіпертонічну хворобу в похилому віці.
2. Включення бетаксолулу в комплексне лікування ГХ з наявністю ознак ремоделювання та діастолічної дисфункції ЛШ дозволить покращити результати лікування, що сприятиме збільшенню тривалості життя та покращенню його якості в похилому віці.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аболмасов, О.М. Дисфункція ендотелію та неспецифічні маркери запалення при гострому коронарному синдромі: Автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук / Аболмасов О. М. –Харків, 2007. – 19 с.
2. Абрамович, С.Г. Биологический возраст человека, сердечно - сосудистая система и скорость ее старения / С. Г. Абрамович // Клин. медицина. - 2001. - № 5. - С. 30-32.
3. Амосова, Е.Н. Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению стабильной стенокардии: что нового? / Е.Н. Амосова / Терапия .- 2006. - № 11. - С.12.
4. Бабак ,О.Я. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца – эндотелиальная дисфункция : современное состояние вопроса / О. Я. Бабак / Укр. терапевт. журнал . - 2004. - № 1. – С. 14 - 21.
5. Беловол, А.Н. Патогенетические аспекты дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией / А. Н. Беловол / Ліки України. – 1999. – № 1. – С. 67-72.

6. Братусь, В.В. Оксид азота как регулятор защитных и гомеостатических реакций организма / В. В. Братусь / Укр. ревматол. журнал. – 2008. - № 4. – С. 95-97.
7. Васюк, Ю.А. Структурно – функциональное состояние правого желудочка в зависимости от типа ремоделирования левого желудочка у больных артериальной гипертензией / Ю. А. Васюк, Р. А. Борсук - Никитченкова / Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. - № 5. – С. 70.
8. Визир, В.А. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании артериальной гипертензии. Прогностическое значение и перспективы лечения / В.А. Визир / Український медичний часопис. – 2000. - № 4. – С. 23-33.
9. Верткин, А.П. Лечение артериальной гипертензии : комбинация лекарственных средств и комбинированные препараты / А.П. Верткин, О. Д. Боровик / Рус. мед. журнал. – 2010. - № 18. – С. 708-710.
10. Вильямс, Б. Стратегия снижения глобального кардиоваскулярного риска / Б. Вильямс / Здоров'я України. – 2010. - № 2. – С. 5-6.
11. Волошин, О.І. Терапевтична ефективність тівортіну у хворих на ГХ згідно з даними добового ЕКГ – моніторингу / О.І. Волошин / Український медичний вісник. Therapia. – 2011. -№ 10. – С.69-72.
12. Воронков, Л.И. Выбор оптимального β – адреноблокатора для лечения больных с хронической сердечной недостаточностью / Л. И. Воронков / Doctor. – 2011. - № 4. – С. 28-29.

13. Голованова, Е.Д. Факторы риска сердечно – сосудистых заболеваний и темп старения в зрелом возрасте / Е. Д. Голованова / Клиническая геронтология. – 2003. - № 11. – С. 26-30.
14. Горбась, І.М. Популяційні аспекти серцево-судинних захворювань у дорослого населення України. Матеріали міжнародного форуму "Кардіологія: вчора, сьогодні, завтра" / І. М. Горбась / Укр. кард. журн. – 2006. – Спец. Випуск. – С. 44-47.
15. Гуревич, М.А. Мерцательная аритмия (вопросы этиологии, классификации и лечения) / М.А. Гуревич / Клиническая медицина. – 2006. - № 2. – С. 7-15 .
16. Гуревич, М.А. Порухення серцевого ритму при хронічній серцевій недостатності (пре диктори, методи корекції) / М. А. Гуревич / Кардіологія. – 2003. - № 11. – С. 76-79.
17. Гыцианский, Ю.А. Лечение артериальной гипертензии: выбор первого препарата / Ю. А. Гыцианский / Рус. мед. журн. – 2007. - № 10. – С. 396-400.
18. Денисова, Е.А. Структурно – функциональное состояние сердечно – сосудистой системы у больных гипертонической болезнью / Е. А. Денисова / Терапевтический архив. – 2008. - № 9. – С. 84-86.
19. Джанашия, Г.П. Основные причины и принципы лечения фибрилляции предсердий / Г. П. Джанашия / Мед. вестник. – 2009. - № 26. – С. 15-34.
20. Дзяк, Г.В. Наджелудочковые нарушения ритма: современное состояние проблемы / Г. В. Дзяк / Междунар. мед. журнал. – 1997. – № 6. - С. 6-9.

21. Дзяк, Г.В. Современные представления о роли блокаторов бета-адренорецепторов в лечении хронической сердечной недостаточности: особенности клинического применения карведилола / Г. В. Дзяк / Укр. кард. журнал . – 2007. - № 5. – С. 4-9.
22. Єна, Л.М. Порушення співвідношення між біоелектричною активністю та морфо-функціональною перебудовою серця при електрофізіологічній неоднорідності передсердь у хворих на гіпертонічну хворобу старшого віку / Л. М. Єна, В. Є. Кондратюк / Укр. кардіол. журн. – 2005. – № 5. – С. 54-60.
23. Єна, Л.М. Оцінка антигіпертензивної терапії з урахуванням її впливу на електричну негомогенність міокарда / Л. М. Єна, В. Є. Кондратюк / Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2008. – № 10. – С. 192-196.
24. Землянова, М.Е. Локализация дополнительных предсердно-желудочковых соединений при манифестном синдроме преждевременного возбуждения желудочков методом пространственной вектор-электрокардиографии / М. Е. Землянова / Вестник РАМН . – 2007. – № 4. – С. 18-24.
25. Иванов, Г.Г. Электрокардиография высокого разрешения – М. : Триада-Х, 2003. – 304 с.
26. Иванов, Г.Г. Показатели ЭКГ высокого разрешения в оценке повреждения миокарда и отдаленного прогноза у больных пароксизмальной мерцательной аритмией при проведении кардиоверсии / Г. Г. Иванов / Функциональная диагностика. – 2007. – № 1. – С. 39-43.
27. Искендеров, Б.Г. Частота и характер нарушений ритма и проводимости сердца у больных с различными клинико-

патогенетическими вариантами гипертонической болезни / Б. Г. Искендеров / Клин. медицина. – 2004. – № 8. – С. 21-24.

28. Истомина, Т.А. Роль увеличения левого и правого предсердия в генезе поздних потенциалов предсердий \ Т. А. Истомина / Кардиология. – 2000. – № 4. – С. 26-31.

29. Кондратюк, В.Є. Аналіз ранніх і пізніх потенціалів передсердь і шлуночків методом електрокардіографії високого підсилення / В. Є. Кондратюк / Журнал АМН України. – 2010. – Т. 16, № 1. – С. 47-55.

30. Кондратюк, В.Є. Статеві відмінності структурно-функціонального стану серця та судин, системної та інтракардіальної гемодинаміки, біоелектричної активності і гомогенності міокарда у пацієнтів з гіпертонічною хворобою / В. Є. Кондратюк / Кровообіг та гемостаз. – 2009. – № 1-2. – С. 54-61.

31. Кондратюк, В.Є. Статеві відмінності структурно-функціонального стану серця та судин, системної та інтракардіальної гемодинаміки, біоелектричної активності та гомогенності міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу літнього віку з супутнім цукровим діабетом 2 типу / В. Є. Кондратюк / Проблема старения и долголетия. – 2009. – Т. 18, № 2. – С. 210-222.

32. Кондратюк, В.Є. Вікові особливості структурно - функціонального стану серця та артерій еластичного типу, системної гемодинаміки, біоелектричної активності міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу / В. Є. Кондратюк / Журнал АМН України. – 2009. – Т. 15, № 1. – С. 98-115.

33. Латфуллин, И.А. Поздние потенциалы желудочков / И. А. Латфуллин и др. / Вестник аритмологии. – 2009. – № 3. – С. 44-45.

34. Лишневская, В.Ю. Особенности лечения хронической сердечной недостаточности / В. Ю. Лишневская / Укр. мед. часопис . – 2010. - № 6. – С. 87-92.
35. Лутай, М.И. Частота сокращений сердца и сердечная недостаточность / М. И. Лутай / Укр. кард. журнал. – 2011. - № 2. – С. 7-11.
36. Чубучна, І.І. Використання β - адреноблокаторів та інгібіторів АПФ з метою корекції ендотеліальної дисфункції / І. І. Чубушна / Український кардіологічний журнал. – 2010. - № 5. – С. 90-94.
37. Aidietis, A. Hypertension and cardiac arrhythmias / Curr. Pharm. Des. – 2007. – Vol. 13, № 25. – P. 2545-2555.
38. Aytemir, K. Effects of diastolic dysfunction on signal averaged p wave duration and paroxysmal atrial fibrillation attacks in patients with essential hypertension / Turkish-German Joint Meeting on Hypertension and Atherosclerosis. Marmaris-Turkey, April 21–25, 1996. Abstract Book p. 104.
39. Aytemir, K. P wave dispersion on 12-lead electrocardiogram in patients with paroxysmal atrial fibrillation / Pacing Clin. Electrophysiol. – 2000. – Vol. 23. – P. 1109-1112.
40. Batchvarov, V. New descriptors of homogeneity of the propagation of ventricular repolarization / Pacing Clin. Electrophysiol. – 2000. – Vol. 23. – P. 1968-1972.
41. Batur, M.K. Blood pressure control improves left ventricular diastolic function and reduces arrhythmia frequency in hypertensive patients / Ann. Noninvasive Electrocardiol. – 2000. – Vol. 5. – P. 40.

42. Belluzzi, F. Prevention of recurrent lone atrial fibrillation by the angiotensin-II converting enzyme inhibitor ramipril in normotensive patients / *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 53. – P. 30-31.
43. Benjamin, E. J. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study / *Circulation.* – 1998. – Vol. 98. – P. 946-952.
44. Brune, S. Prevalence of late ventricular potentials in hypertensive patients / *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1991. – Vol. 17, (Suppl. 2). – P. 146-147.
45. Ciaroni, S. Clinical study to investigate the predictive parameters for the onset of atrial fibrillation in patients with essential hypertension / *Am. Heart J.* – 2000. – Vol. 139. – P. 814-819.
46. Cooper, H.A. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction / *Circulation.* – 1999. – Vol. 21. – P. 1311-1315.
47. Cosio, F.G. A peek at AF myocardial substrate through the signal-averaged ECG? / *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2007. – Vol. 18, № 9. – P. 939-941.
48. De Chillou, C. Factors determining the occurrence of late potentials on the signalaveraged electrocardiogram after a first myocardial infarction: multivariate analysis / *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1991. – Vol. 18. – P. 838-841.
49. Diercks, G.F. Relation between albumin in the urine and electrocardiographic markers of myocardial ischemia in patients without diabetes mellitus / *Am. J. Cardiology.* – 2001. – Vol. 88. – P. 771-774.
50. Dilaveris, P. The spatial QRS-T angle as a marker of ventricular repolarization in hypertension / *J. Hum. Hypertens.* – 2001. – Vol. 15. – P. 63-70.

51. Dilaveris, P. Changes of the T-wave amplitude and angle: an early marker of altered ventricular repolarization in hypertension / Clin. Cardiol. – 2000. – Vol. 23. – P. 600-606.
52. Dimopoulos, S. Prognostic evaluation of QT-dispersion in elderly hypertensive and normotensive patients / Pacing Clin. Electrophysiol. – 2009. – Vol. 32. - № 11. – P. 1381-1387.
53. Dunn, F.G. Racial differences in cardiac adaptation to essential hypertension determined by echocardiographic indexes / J. Am. Coll. Cardiol. – 1983. – Vol. 1. – P. 1348-1351.
54. Engstrom ,G. Cardiac arrhythmias and stroke: Increased risk in men with high frequency of atrial ectopic beats / Stroke. – 2000. – Vol. 31. – P. 2925-2929.
55. Galetta, F. Effect of telmisartan on QT interval variability and autonomic control in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy / Biomed. Pharmacother. – 2010. – Vol. 64, № 8. – P. 516-520.
56. Galinier, M. Prognostic value of arrhythmogenic markers in systemic hypertension / Eur. Heart J. – 1997. – Vol. 18. – P. 1484-1491.
57. Ghali, J.K. Impact of left ventricular hypertrophy on ventricular arrhythmias in the absence of coronary artery disease / J. Am. Coll. Cardiol. – 1991. – Vol. 17. – P. 1277-1282.
58. Gottdiener, J.S. Effect of single-drug therapy on reduction of left atrial size in mild to moderate hypertension: comparison of six antihypertensive agents / Circulation. – 1998. – Vol. 98. – P. 140-148.
59. Hennersdorf, M.G. T wave alternans and ventricular arrhythmias in arterial hypertension / Hypertension. – 2001. – Vol. 37. – P. 199-203.

60. Ichkhan, K. Relation of left ventricular mass and QT dispersion in patients with systemic hypertension / *Am. J. Cardiol.* – 1997. – Vol. 79. – P. 508-511.
61. Ijiri, H. Cardiac arrhythmias and left ventricular hypertrophy in dipper and nondipper patients with essential hypertension / *Jpn. Circ. J.* – 2000. – Vol. 64. – P. 499-504.
62. Julius, S. Autonomic nervous system dysregulation in human hypertension / *Am. J. Cardiol.* – 1991. – Vol. 67. – P. 3-7.
63. Kannel, W.B. Sudden death: Lessons from subsets in population studies / *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1985. – Vol. 5. – P. 141-149.
64. Katritsis, D.G. Latent arterial hypertension in apparently lone atrial fibrillation / *J. Interv. Card. Electrophysiol.* – 2005. – Vol. 13, № 3. – P. 203-207.
65. Kohno, I. QT dispersion in dipper- and nondipper-type hypertension / *Am. J. Hypertens.* – 1998. – Vol. 11. – P. 280-285.
66. Korkmaz, M.E. Effects of spironolactone on heart rate variability and left ventricular systemic function in severe ischemic heart failure / *Am. J. Cardiol.* – 2000. – Vol. 86. – P. 649-653.
67. Kulan, K. Significance of QTc prolongation on ventricular arrhythmias in patients with left ventricular hypertrophy secondary to essential hypertension / *Int. J. Cardiol.* – 1998. – Vol. 64. – P. 179-184.
68. Levy, D. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study / *New Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 322. – P. 1561-1566.

69. Lundin, P. Prognostic value of ischemia monitoring with on-line vectorcardiography in patients with unstable coronary artery disease / *Cardiology*. – 2000. – Vol. 93, № 3. – P. 183-190.
70. Maison-Blanche, P. Changes in repolarization dynamicity and the assessment of the arrhythmic risk / *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 1997. – Vol. 20. – P. 2614-2624.
71. Makkar, K.M. Role of angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and aldosterone antagonists in the prevention of atrial and ventricular arrhythmias / *Pharmacotherapy*. – 2009. – Vol. 29, № 1. – P. 31-48.
72. Martini, G. Heart rate variability and left ventricular diastolic function in patients with borderline hypertension with or without left ventricular hypertrophy / *Clin. Exp. Hypertens.* – 2001. – Vol. 23. – P. 77-87.
73. McLenachan, J.M. Ventricular arrhythmias in hypertensive LVH: relationship to coronary artery disease, left ventricular dysfunction and myocardial fibrosis / *Amer. J. Hypertens.* – 1990. – Vol. 3. – P. 735-740.
74. McLenachan, J.M. Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy / *New Engl. J. Med.* – 1987. – Vol. 317. – P. 787-792.
75. Messerli, F.H. Hypertension and sudden death. Increased ventricular ectopic activity in left ventricular hypertrophy // *Am. J. Med.* – 1984. – Vol. 77. – P. 18-22.
76. Morillas, P. Prevalence of atrial fibrillation and use of antithrombotics in hypertensive patients aged. The FAPRES trial / *Rev. Esp. Cardiol.* – 2010. – Vol. 63. – P. 943-950.

77. Mussalo, H. Heart rate variability and its determinants in patient with severe or mild essential hypertension / *Clin. Physiol.* – 2001. – Vol. 21. – P. 594-604.
78. Nakano, Y. Non-dipper phenomenon in essential hypertension is related to blunted nocturnal rise and fall of sympathovagal nervous activity and progress in retinopathy / *Auton. Neurosci.* – 2001. – Vol. 88. – P. 181-186.
79. Narayan, P. Effect of hydrochlorothiazide therapy on cardiac arrhythmias in African-American men with systemic hypertension and moderate to severe left ventricular hypertrophy / *Am. J. Cardiol.* – 1996. – Vol. 78. – P. 886-889.
80. Novo, S. Cardiac arrhythmias as correlated with the circadian rhythm of arterial pressure in hypertensive subjects with and without left ventricular hypertrophy / *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1990. – Vol. 39 (Suppl. 1). – P. 49-51.
81. Novo, C. Risk factors, atrial fibrillation and thromboembolic events / *Int. Angiol.* – 2008. – Vol. 27, № 5. – P. 433-438.
82. Nowinski, K. Changes in ventricular repolarization during percutaneous transluminal coronary angioplasty in humans assessed by QT interval, QT dispersion and T vector loop morphology / *J. Internal. Medicine.* – 2000. – Vol. 248. – P. 126-136.
83. Palatini, P. Impaired left ventricular filling in hypertensive left ventricular hypertrophy as a marker of the presence of an arrhythmogenic substrate / *Brit. Heart J.* – 1995. – Vol. 73. – P. 258-262.
84. Psaty, D.M. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults / *Circulation* – 1997. – Vol. 96. – P. 2455-2461.

85. Ramires, F.J. Effects of spironolactone on ventricular arrhythmias in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy / *Am. J. Cardiol.* – 2000. – Vol. 85. – P. 1207-1211.
86. Rizzo, V. Left ventricular function, cardiac dysrhythmias, atrial activation, and volumes in nondipper hypertensive individuals with left ventricular hypertrophy / *Am. Heart J.* – 2000. – Vol. 139. – P. 529-536.
87. Rosenbaum, D.S. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias / *New Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 330. – P. 235-241.
88. Saadeh, A. QTc dispersion and complex ventricular arrhythmias in untreated newly presenting hypertensive patients / *J. Hum. Hypertens.* – 1999. – Vol. 13. – P. 665-669.
89. Savage, D. Overall risk of left ventricular hypertrophy secondary to systemic hypertension / *Am. J. Cardiol.* – 1987. – Vol. 60. – P. 81-121.
90. Schillaci, G. Association between persistent pressure overload and ventricular arrhythmias in essential hypertension / *Hypertension.* – 1996. – Vol. 28. – P. 284-289.
91. Schmidt, G. Heart rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction / *Lancet.* – 1999. – Vol. 353. – P. 1390-1396.
92. Schnabel, R.B. Development of risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study / *Lancet.* – 2009. – Vol. 373. – P. 739-745.
93. Singh, J.P. Left ventricular hypertrophy in hypertensive patients is associated with abnormal rate adaptation of QT interval / *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. – Vol. 15. – P. 778-784.

94. Singh, J.P. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension. Insights into pathogenesis of hypertension: The Framingham Heart Study / Hypertension. – 1998. – Vol. 32. – P. 293-297.
95. Torbal, A. The electrical T-axis and the spatial QRS-T angle are independent predictors of long-term mortality in patients admitted with acute ischemic chest pain / Cardiology. – 2004. – Vol. 101, № 4. – P. 199-207.
96. Ural, D. Echocardiographic features and QT dispersion in borderline isolated systolic hypertension in the elderly / Int. J. Cardiol. – 1999. – Vol. 68. – P. 317-323.
97. Vardas, P.E. Study of late potentials and ventricular arrhythmias in hypertensive patients with normal electrocardiograms / Pacing Clin. Electrophysiol. – 1994. – Vol. 17. – P. 577-584.
98. Vester, E.G. Arterial hypertension and cardiac arrhythmias / Dtsch. Med. Wochenschr. – 2008. – Vol. 133 (Suppl. 8). – P. 261-265.
99. Vester, E.G. Ventricular late potentials in hypertensive patient with and without left ventricular hypertrophy / Pace. – 1993. – Vol. 16. – P. 913-926.
100. Vester, E.G. Electrophysiological and therapeutic implications of cardiac arrhythmias in hypertension / Eur. Heart J. – 1992. – Vol. 13 (Suppl. D). – P. 70-81.
101. Wachtell, K. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared with atenolol: the Losartan Intervention for End Point Reduction in Hypertension (LIFE) Study / J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 45. – P. 712-719.

102. Yildirim, A. Hypertension and arrhythmia: blood pressure control and beyond / *Europace*. – 2002. – Vol. 4. – P. 175-182.
103. Yiu, K.H. Hypertension and cardiac arrhythmias: a review of the epidemiology, pathophysiology and clinical implications // *J. Hum. Hypertens.* – 2008. – Vol. 22, № 6. – P. 380-388.
104. Zabel, M. Electrocardiographic indexes of dispersion of ventricular repolarization: an isolated heart validation study / *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1995. – Vol. 25. – P. 746-752.