

ЗАСТОСУВАННЯ L-АРГІНІНУ в лікуванні системної склеродермії



Палієнко І.А.,
д.м.н.



Кармазіна О.М.,
к.м.н.

ПАЛІЄНКО І.А.¹, д.м.н., КАРМАЗІНА О.М.¹, к.м.н., ШЕПЕТЬКО І.С.², КАРМАЗІН Я.О.¹, ТАРАСЕНКО О.М.², СИНИЦЯ Ю.П.¹

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

²Міська клінічна лікарня № 3, м. Київ

Лікування системних захворювань сполучної тканини лишається дуже складною та важкою задачею, незважаючи на досягнення сучасної фармакології. Системна склеродермія (ССД) (згідно з МКХ-10 — прогресуючий системний склероз, М 34.0) — поліорганне захворювання стадійного перебігу з характерними вазоспастичними судинними реакціями і прогресуючою генералізованою васкулопатією з ішемічними порушеннями, при якому розвиваються своєрідні аутоімунні розлади, що супроводжуються активацією фіброзоутворення з надлишковим відкладенням колагену та інших компонентів екстрацелюлярного матриксу у тканинах.

У групі системних захворювань сполучної тканини ССД за частотою виникнення займає друге місце після системного червоного вовчачка. Первинна захворюваність становить 2,7–12 випадків, поширеність — 4–126 випадків на 1 млн населення. Захворювання частіше трапляється у віці 30–50 років, жінки хворіють у 3–7 разів частіше, ніж чоловіки.

Причина розвитку хвороби не з'ясована, припускається роль генетичного (у хворих наявні хромосомні аберації, часто трапляються антигени HLA-B8, -A9, -A10, -B35, -CW4, -DR3, -DR5) та інфекційних (вірусних, хімічних, біологічних факторів, що сприяють реалізації генетичного дефекту. Характер перебігу ССД, вісцеральні ушкодження асоціюються з певними антигенами.

Згідно з сучасними уявленнями, основою патогенезу ССД є порушення взаємодії між ендотеліальними та гладком'язовими клітинами судинної стінки, фіброblastами, макрофагами, моноцитами, Т- і В-лімфоцитами, тучними клітинами. Порушується взаємодія як між цими клітинами, так і з компонентами матриксу сполучної тканини. Основні етапи патогенезу ССД (за В.А. Насоною, Є.Л. Насоновим, 2003 р. [21]):

- активація/пошкодження судинного ендотелію;
- інфільтрація пошкодженої шкіри активованими (експресуючими DR-антиген) Т-лімфоцитами;
- синтез цитокінів — ІЛ-1, -4, -6 та ін.;
- проліферація фіброblastів і синтез колагену I та III типів;
- вивільнення з тромбоцитів тромбоцитарного фактора росту та трансформуючого фактора росту β;
- селекція популяції фіброblastів, що функціонують у режимі підвищеної синтетичної активності та стійкі до апоптозу;
- активація тучних клітин, що синтезують триптазу (активує трансформу-

чий фактор росту β), виділення гістаміну (стимулює проліферацію фіброblastів і синтез компонентів матриксу) та еозинофільного катіонного білка.

Патогенез ССД схематично представляють як складний багатоетапний процес, що починається, імовірно, з мікрораскрятого пошкодження [33, 36]. Вже на ранніх етапах хвороби спостерігається генералізована васкулопатія, прогресування якої призводить до фіброзної гіперплазії інтими, фіброзу адвентиції, різкого звуження та/або облітерації судин із подальшою ішемією [10, 39]. Припускається, що пошкодження ендотелію мікрораскрятого асоціюється з аутоімунними та запальними реакціями [33, 39]. Наслідок цих процесів — активація фіброblastів — головна подія розвитку фіброзу [31, 36]. Активовані фіброblastи в пошкоджених тканинах трансформуються в міофіброblastи, що починають синтезувати білки екстрацелюлярного матриксу в надлишковій кількості, що завершується фіброзуванням тканин та органів. Таким чином, стадійний перебіг ССД закономірно призводить до розвитку необоротних поширених фіброзних змін, які визначають високу інвалідизацію хворих та загальний несприятливий прогноз захворювання.

Порушення функції ендотелію спостерігається при різних патологічних станах та хворобах, таких як артеріальна гіпертензія [4, 11], ішемічна хвороба серця [1, 18], хронічна хвороба нирок [15, 16, 24, 27], цереброваскулярна патологія [6, 28], цукровий діабет [11] тощо. Згідно з сучасними поглядами, ендотелій — не просто напівпроникна мембрана, яка вистеляє внутрішню поверхню серця та судин, а дифузно розсіяний по всіх тканинах активний ендокринний орган, що безперервно продукує біологічно активні речовини. Однією з головних функцій ендотелію є збалансоване вивільнення регуляторних субстанцій, визначальних для цілісної роботи системи кровообігу. Ці речовини відіграють важливу роль у

діяльності організму, зокрема в регуляції тону судин (секреція вазоактивних регуляторів), підтриманні їх анатомічної будови (синтез та інгібування факторів проліферації), підтриманні гемостазу (синтез та інгібування факторів фібринолізу та агрегації тромбоцитів), беруть участь у процесах місцевого запалення (продукування про- та протизапальних факторів). Дисфункція ендотелію характеризується дисбалансом вазодилатуючих (NO, простаглінін, ендотеліальний фактор гіперполяризації, натрійуретичний пептид С-типу та ін.) та вазоконстрикторних (ендотелін-1, тромбоксан А2, простаглінін H2) субстанцій. Під впливом різних пошкоджуючих факторів (механічних, інфекційних, обмінних, імунокомплексних тощо) здатність ендотеліальних клітин вивільняти релаксуючі фактори зменшується, відбувається поступове виснаження компенсаторної дилатуючої здатності судин, а утворення судинозвужуючих факторів зберігається або збільшується, тобто формується стан ендотеліальної дисфункції [4, 7, 12, 34]. Системна вазомоторна ендотеліальна дисфункція є показником ризику розвитку серцево-судинних катастроф та обумовлює перебіг судинних уражень при системному червоному вовчачку [13, 23, 29], ревматоїдному артриті [17, 19, 29], системних васкулітах [26], визначає розвиток, клінічні прояви та прогноз при ССД [2, 5, 9, 22].

Розвитку фіброзу при ССД передують ураження дрібних артерій, артеріол та капілярів шкіри, шлунково-кишкового тракту, нирок, серця, легень. При цьому порушується регуляція кровотоку і розвивається синдром Рейно, який може бути першою ознакою захворювання. Після пошкодження ендотелію та базальної мембрани відбувається потовщення інтими, звуження просвіту судин та їх облітерація. Прогресування цих порушень призводить до зменшення кількості дрібних судин, що спричинює хронічну ішемію шкіри та внутрішніх органів. При капіляроскопії нігтьових валиків виявляють зменшення числа капілярів, а також розширення та звистість капілярів, що залишилися. Розростання та розширення неушкоджених капілярів шкіри призводить до появи телеангіектазій.

Ушкодження ендотелію при ССД пояснюють різними причинами. У сироватці деяких хворих на ССД присутній гранзим А — фермент із групи серинових протеаз, що секретується активованими Т-лімфоцитами і розщеплює колаген IV типу, викликаючи таким чином пошкодження базальної мембрани судин. Крім того, сироватка деяких хворих на ССД пошкоджує ендотелій через опосередковані механізми антитілозалежної клітинної цитотоксичності. Можливо також, що в пошкодженні ендотелію та розвитку фіброзу бере участь фактор некрозу пухлини.

Певну роль відіграє судинний спазм, оскільки відновлення кровотоку, що настає за ним, може запускати механіз-

ми, які призводять до фіброзу та оклюзії судин. У розвитку судинного спазму беруть участь вазоактивні речовини. Так, при охолодженні з ендотеліальних клітин хворих ССД вивільнюється ендотелін-1, що звужує судини, стимулює скорочення гладких м'язів, активує фіброblastи. Судинозвужуюча дія ендотеліну-1 пригнічується оксидом азоту (NO), що також виробляється ендотеліальними клітинами. У хворих на ССД не відбувається компенсаторного підвищення рівня NO, можливо, через порушення його синтезу.

Ураження чутливих нервів при ССД також сприяє спазму судин, оскільки призводить до дефіциту судинорозширюючих нейропептидів.

Ураження ендотелію супроводжується підвищенням рівня фактора згортання VIII (фактора фон Віллебранда) у сироватці. Зв'язування фактора фон Віллебранда з субендотеліальним шаром сприяє активації тромбоцитів, викиду речовин, що збільшують проникність судин та сприяють розвитку набряку. Крім того, активовані тромбоцити виділяють тромбоцитарний фактор росту та трансформуючий фактор росту β. Перший викликає проліферацію гладком'язових клітин, а також хемотаксис та проліферацію фіброblastів, другий — стимулює синтез колагену фіброblastами. Ці та інші цитокіни викликають фіброз інтими, а при проникненні через пошкоджений ендотелій призводять до фіброзу адвентиції та периваскулярних тканин.

Функціональний стан вазомоторної функції ендотелію периферичних судин при системних васкулітах та системних захворюваннях сполучної тканини характеризується зниженням реактивності та резервних можливостей судинного русла та супроводжується зниженням ендотелію-залежної, ендотелію-незалежної вазодилатації, зменшенням коефіцієнту чутливості ендотелію до реактивної гіперемії, а також змінами швидкісних характеристик кровотоку.

Дефіцит NO є однією з визначальних ланок ендотеліальної дисфункції. NO — сигнальна молекула, що бере участь у регуляції ряду фізіологічних процесів, таких як розширення кровососних судин, передача нервових імпульсів та імунна відповідь. Роль NO в підтриманні судинного гомеостазу полягає в регуляції судинного тону, проліферації та апоптозу, регуляції оксидантних процесів. NO має ангіопротективні властивості [8], відповідає за протизапальні ефекти, такі як інгібування експресії молекул клітинної адгезії ICAM-1 (intercellular adhesion molecules-1 — молекули міжклітинної адгезії 1-го типу), VCAM-1 (vascular cellular adhesion molecules-1 — молекули адгезії судинного ендотелію 1-го типу) та тканинного фактора; інгібування вивільнення хемокинів, таких як MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1 — моноцитарний хемотаксичний фактор 1-го типу). NO блокує агрегацію тромбоцитів та здійснює фібринолітичний ефект [35].

ТИВОРТІН®

Незамінний донатор оксиду азоту



У складі комплексної терапії ІХС сприяє:

підвищенню толерантності
до фізичного навантаження¹⁻²;

зниженню добового використання
нітрогліцерину²;

при комбінованому використанні
із статинами вірогідно більше знижує
рівень тригліцеридів у порівнянні
із плацебо + статини³;

нівелюванню побічної дії
β-адреноблокаторів – ерекtilьної
дисфункції.

1. Коноплева Л.Ф., L-аргинин при ишемической болезни сердца: исследования продолжаются // Therapia. — 2010. — №10. — С. 64-68.
2. Слободський В.А. Досвід застосування препарату Тивортін аспарат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження // Український медичний часопис. — 2009. — 5.
3. Schulze F. и соавт. // Nutrition Research — 2009 May — 29(5) — 291-7.

Форма випуску:

4,2% р-н L-аргініну гідрохлориду 100 мл для інфузії
L-аргініну аспарат (1 г/5 мл), розчин для пиття
у флаконах по 100 та 200 мл

Інформація про лікарський препарат Тивортін® та Тивортін® аспарат. Тивортін® р-н. Склад: 100 мл розчину містить 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл містяться 20 ммоль аргініну гідрохлориду). Тивортін® аспарат. Склад: 5 мл розчину містить L-аргініну аспарату 1 г (L-аргініну – 0,57 г, кислоти аспарагінової – 0,43 г). Показання до застосування. Захворювання серцево-судинної системи: у комплексній терапії ішемічної хвороби серця та хронічної серцевої недостатності, атеросклероз судин серця та периферичних судин, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, стан після перенесеного гострого інфаркту міокарда, міокардіопатії, діабетична ангіопатія. Захворювання нервової системи: атеросклероз судин головного мозку, стан після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу. Захворювання дихальної системи: хронічні обструктивні захворювання легень, інтерстиціальна пневмонія, ідіопатична легенева гіпертензія, хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Захворювання травної системи: гострі та хронічні гепатити різної етіології, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, спричинена гіперамоніємією. Захворювання інших систем організму: затримка розвитку плода і прееклампсія, метаболічний алкалоз, гіпоксичні та астеничні стани. Протипоказання. Гіперчутливість до препарату, гіперхлоремічний ацидоз, дитячий вік (до 18 років). Спосіб застосування та дози. Тивортін® розчин для інфузії. Препарат вводиться внутрішньовенно краплинно зі швидкістю 10 крапель за хвилину за перші 10-15 хвилин, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель за хвилину. Добова доза препарату складає 100 мл розчину. При важких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, гіпоксії, астеничних станах доза препарату може бути збільшена до 200 мл на добу (по 100 мл двічі на добу). Максимальна швидкість введення не повинна перевищувати 20 ммоль/год. Курс терапії: 7-10 днів. Тивортін® аспарат. Розчин для перорального застосування. Застосовують внутрішньо, приймають під час їжі. При ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця і головного мозку, атеросклерозі периферичних судин, діабетичній ангіопатії, гіперхолестеринемії, станах після перенесеного гострого інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу, артеріальній гіпертензії по 5 мл (1 мірна ложка – 1 г препарату) 3-8 разів на добу. При хронічних обструктивних захворюваннях легень, інтерстиціальній пневмонії, ідіопатичній легеневій гіпертензії, хронічній постемболічній легеневій гіпертензії, гострих та хронічних гепатитах різної етіології, печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії – по 5 мл 3-6 разів на добу. При гіпоксичних і астеничних станах, імунореакції при зниженні функції вилочкової залози по 5 мл 4-8 разів на добу. Максимальна добова доза – 8 г. Тривалість курсу лікування – 8-15 днів; за необхідності курс лікування повторюють. Побічні реакції. Рідко – відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота безпосередньо після застосування препарату, які зникають самостійно. Головний біль, відчуття жару, флебіт в місці введення розчину. Рідко алергічні реакції. Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Перед застосуванням слід обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування та додатковими застереженнями. Зберігати у недоступному для дітей місці. РП МЗ України № ІА/9941/01/01 від 18.08.2009 р., ІА/8954/01/01 від 18.09.2008 р. Розробка макета: ТОВ «Бі-Браїн Медіа». Фото: Shutterstock.com

ЮРІЯ·ФАРМ

03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42
www.uf.ua



Субстратом для синтезу NO є амінокислота L-аргінін. У фізіологічних умовах утворення NO забезпечує фермент NO-синтаза. Другим продуктом реакції є L-цитрулін.

Аргінін (δ-гуанідин-α-аміновалеріанова кислота) — основна α-амінокислота, L-форма якої входить до 20 амінокислот, що кодуються генетичним кодом (кодони ЦГА, ЦГУ, ЦГГ, ЦГЦ, АГА та АГГ в мРНК) і становлять основу білків. Для людини аргінін є напівнезамінною амінокислотою, тобто біохімічні шляхи для її біосинтезу існують, проте в певні періоди життя, зокрема інтенсивного росту та розвитку, а також при деяких захворюваннях вони не можуть забезпечувати достатньої кількості цієї сполуки, через що вона повинна потрапляти в організм із їжею. Середньодобова потреба споживання аргініну становить 5,4 г. Найбільша кількість аргініну в організмі катаболізується за участю ферменту аргінази (має два ізоферменти) до орнітину та сечовини в печінці. Аргіназа, ймовірно, регулює доступ аргініну до інших шляхів його метаболізму. Так, аргіназа, збільшуючи свою активність в умовах запалення або травм, обмежує використання аргініну для синтезу NO і збільшує доступ аргініну для утворення проліну, необхідно для синтезу колагену. Крім цього, при різних патологічних станах збільшується кількість ендogenous інгібітора NO-синтази асиметричного диметиларгініну, що також порушує утворення NO [3].

Таким чином, застосування L-аргініну в лікуванні пацієнтів із судинними факторами ризику та ознаками ендотеліальної дисфункції є патогенетично обґрунтованим.

! Мета роботи — оцінити клінічну ефективність застосування L-аргініну (препарат Тівортін фірми «Юрія-Фарм») у комплексному лікуванні хворих на ССД.

Тівортін є субстратом для NO-синтази — ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах. Препарат активує гуанілатциклазу та підвищує рівень циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) в ендотелії судин, зменшує активність та адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез протеїнів адгезії VCAM-1 та MCP-1,

Таблиця 1. Характеристика обстежених хворих

Показник	Кількість хворих	
	Абсолютна кількість	%
Кількість пацієнтів:	37	
— Жінки	34	92
— Чоловіки	3	8
Середній вік, роки	53,0 ± 4,5	
Тривалість хвороби, роки	1,5–7	
Ураження органів і систем:		
— Периферичні судини (синдром Рейно)	37	100
— Шкіра та її придатки (набряк, пігментації, депігментації)	37	100
— Суглоби (артралгії, поліартрит)	35	95
— М'язи (міалгії, міопатія)	21	56
— Шлунково-кишковий тракт (езофагіт, гастропатія)	22	59
— Органи дихання (базальний пневмосклероз)	14	39
— Серце (скарги, зміни ЕКГ та ЕхоКГ)	28	75

таким чином, запобігаючи утворенню й розвитку атеросклеротичних бляшок, пригнічує синтез ендотеліну-1, що є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації та міграції гладких м'язів судинної стінки. Тівортін також пригнічує синтез асиметричного диметиларгініну — потужного ендogenous стимулятора оксидативного стресу.

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено та проліковано згідно з рекомендаціями [14] 37 хворих (34 жінки та 3 чоловіки) на ССД із хронічним перебігом, 2-ї стадії (генералізованої), з активністю 1–2-го ступеня, з ураженням різних органів та систем. Загальна характеристика обстежених пацієнтів наведена в табл. 1.

Проводилось клінічне, лабораторне (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, вміст СРП, антитіл до Scf 70 у крові, загальний аналіз сечі), інструментальне (ЕКГ, ЕхоКГ, реовазографія кінцівок, рентгенографія органів грудної порожнини, суглобів кистей, стоп, ЕФГДС або рентгеноскопія стравоходу, шлунка). Всі хворі були розподілені на 2 групи рівнозначні за віком, статтю, ступенем ураження внутрішніх органів. Пацієнтам 1-ї групи (20 хв) у схему лікування був включений препарат Тівортін у дозі 100 мл (4,2 г аргініну гідрохлориду) внутрішньовенно краплинно 1 раз на день, на курс 10 інфузій. Пацієнти 2-ї групи (17 хворих) отримували лікування без препарату Тівортін.

У результаті проведеного лікування спостерігався позитивний клінічний ефект в обох групах хворих, але в пацієнтів 1-ї групи він був більш вираженим порівняно з пацієнтами 2-ї групи. Отримані дані наведені в табл. 2.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Так, поліпшення периферичного кровообігу (зникнення відчуття холоду в кінцівках, поколювання, оніміння кінчиків пальців, болю в нижніх кінцівках при ходьбі) було вірогідно частіше у хворих 1-ї групи, ніж у хворих 2-ї групи ($p < 0,05$). Покращення периферичного кровообігу підтверджено не тільки суб'єктивними симптомами, але й даними реовазографії кінцівок — реографічний індекс верхніх кінцівок після лікування у хворих 1-ї групи збільшився на $12,0 \pm 2,3$ %, що свідчить про зростання пульсового кровонаповнення, дикротичний індекс зменшився на $11,0 \pm 1,4$ %, що відображає зменшення периферичного опору судин. У хворих 2-ї групи такої динаміки не спостерігалось. Отримані дані свідчать про можливість покращення периферичного кровообігу через вплив на ендотелій судин призна-

ченням L-аргініну [16, 32, 37]. Під впливом Тівортіну зменшилися біль у м'язах, прояви синдрому Рейно, набряк шкіри, що свідчить про покращення в мікроциркуляторному руслі, поліпшення обміну речовин. Також у хворих 1-ї групи порівняно з 2-ю групою спостерігався вірогідний ($p < 0,05$) позитивний вплив на стан серцево-судинної системи: зменшилися відчуття дискомфорту в передсердній ділянці, у переважній більшості хворих зникли порушення серцевого ритму (синусова тахікардія, екстрасистолічна аритмія). Позитивний вплив L-аргініну при ішемії міокарда показано в багатьох дослідженнях [25, 31]. Ураження серця при ССД обумовлено фіброзом міокарда, його гіпертрофією, ішемією, збільшенням концентрації іонів Ca в кардіомиоцитах, що призводить до зниження еластичності лівого шлуночка, порушення розслаблення серцевого м'яза, зміни нормального співвідношення раннього та пізнього наповнення лівого шлуночка, збільшення кінцево-діастолічного об'єму лівого шлуночка, що, у свою чергу, призводить до гемодинамічного переважання лівого передсердя, його дилатації, появи ектопічної активності у вигляді суправентрикулярних порушень ритму. За даними ЕхоКГ у 35 % обстежених хворих спостерігалось збільшення величини відношення розміру лівого передсердя до кінцево-діастолічного розміру лівого шлуночка (непрямого показника порушення діастолічної функції лівого шлуночка) до $0,83-0,01$ (проти $0,77-0,01$ у здорових), що свідчить про порушення функції розслаблення лівого шлуночка. Під впливом препарату Тівортін у хворих 1-ї групи відмічена тенденція до нормалізації цього показника. Попередні дослідження свідчать про позитивний вплив L-аргініну в лікуванні серцевої недостатності з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка [38].

При застосуванні препарату Тівортін у комплексному лікуванні хворих на ССД не спостерігалось побічних негативних впливів.

Таким чином, використання препарату Тівортін у дозі 100 мл (4,2 г аргініну гідрохлориду) внутрішньовенно краплинно 1 раз на добу протягом 10 днів у комплексному лікуванні хворих на ССД дозволяє посилити клінічний ефект і має добру переносимість.

ВИСНОВКИ

Препарат Тівортін фірми «Юрія-Фарм» має позитивний клінічний ефект в комплексному лікуванні хворих на ССД у дозі 100 мл (4,2 г аргініну гідрохлориду) внутрішньовенно краплинно 1 раз на добу, на курс лікування 10 днів.

Використання препарату Тівортін у хворих на ССД дозволяє покращити периферичний кровотік (зменшення болю в кінцівках, ознак синдрому Рейно), мікроциркуляцію (зменшення болю в м'язах, відчуття оніміння кінчиків пальців, набряку шкіри).

Під впливом препарату Тівортін спостерігалась тенденція до зменшення діастолічної дисфункції міокарда у хворих на ССД. На нашу думку, цей напрям застосування препарату Тівортін потребує подальшого дослідження.

Список літератури знаходиться в редакції ■

Таблиця 2. Динаміка клінічних симптомів під впливом лікування

Показник	1-ша група (n = 20)				2-га група (n = 17)			
	До лікування		Після лікування		До лікування		Після лікування	
	Абс. к-ть	%	Абс. к-ть	%	Абс. к-ть	%	Абс. к-ть	%
Відчуття холоду в кінцівках	20	100	3	15*	17	100	9	53
Поколювання, оніміння кінчиків пальців	20	100	2	10*	16	94	12	70
Біль у кінцівках при ходьбі	15	75	1	5*	13	76	9	53
Артралгії	19	95	4	20*	16	94	6	35
Міалгії	12	60	2	10*	9	53	8	47
Дисфагія, регургітація	13	65	10	50	8	47	6	35
Дискомфорт у передсердній ділянці	10	50	2	10*	8	47	4	23
Серцебиття, перебої серцевої діяльності	9	45	1	5*	6	35	4	23

Примітка: * — $p < 0,05$.