

УДК 616.12-008.313

# Клінічна ефективність та безпечність етацизину в пацієнтів із симптомною шлуночковою екстрасистолією без тяжких структурних уражень міокарда

В.П. Іванов

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова  
КЗ «Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр серцево-судинної патології»

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** шлуночкова екстрасистолія, етацизин, антиаритмічні препарати

Екстрасистолічна аритмія – найбільш часта аритмія в українській популяції, становить відчутну проблему для практичної охорони здоров'я. При цьому найскладнішими для кардіологічної практики є випадки шлуночкової екстрасистолії (ШЕ), які асоційовані з високим ризиком раптової аритмічної смерті, та випадки аритмії, резистентної до стандартної антиаритмічної терапії. Незважаючи на швидкі темпи розвитку різних хірургічних методів лікування аритмій серця, фармакологічна терапія залишається сьогодні пріоритетним методом лікування ШЕ. З огляду на це актуальним є пошук ефективних і безпечних антиаритмічних засобів.

Концепція лікування ШЕ не змінювалася впродовж останніх 25 років з моменту публікації результатів фундаментальних досліджень CAST та CAST II [7, 8], які виявили неоднозначність впливу деяких антиаритмічних препаратів 1С класу (флекаїнід, енкаїнід, морацизин, етмозин) на прогноз пацієнтів із гострим інфарктом міокарда.

Перенесення результатів цих досліджень на загальну когорту пацієнтів із екстрасистолією сформувало нову концепцію тривалої антиаритмічної терапії, орієнтовану, насамперед, на підвищення безпечності лікування за рахунок обмеження використання препаратів 1-го класу в пацієнтів зі структурними ураженнями міо-

карда. Під останніми, насамперед, розуміють гострий і перенесений інфаркт міокарда із зубцем Q, серцеву недостатність зі зниженою фракцією викиду (< 40 %), гіпертрофічну і дилатаційну кардіоміопатію, тяжке структурно-геометричне ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) з товщиною стінок > 14 мм або кінцеводіастолічним розміром (КДР) ЛШ > 70 мм незалежно від його етіології.

Принциповим питанням як для науковців, так і для практичних лікарів є правомірність перенесення результатів CAST та CAST II на всі антиаритмічні препарати класу 1С, зокрема й ті, які не досліджувалися в міжнародних проспективних багатоцентрових дослідженнях. Водночас настороженість лікарів до представників цього класу порушує також інші важливі питання, зокрема, наскільки безпечним є вплив цих препаратів на структурно-функціональний стан міокарда у хворих без тяжких структурних уражень міокарда при тривалому лікуванні. Це, безперечно, потребує всебічного вивчення впливу антиаритмічних препаратів 1-го класу на різні інструментальні показники.

Мета роботи – оцінити клінічну ефективність і безпечність антиаритмічного препарату 1С класу етацизину в пацієнтів із шлуночковою екстрасистолією без тяжких структурних уражень міокарда впродовж 3 і 6 місяців лікування.

## Матеріал і методи

Обстежено 56 пацієнтів без тяжких структурних уражень міокарда з частою симптомною ШЕ, яка потребувала призначення антиаритмічної терапії. Вік пацієнтів – 34–62 роки, в середньому (51,2±0,8) року (медіана – 51, інтерквартильний розмах – 40 і 58). Серед обстежених було більше чоловіків – 35 (62,5 %), співвідношення чоловіків і жінок становило 1,7 : 1 ( $\chi^2=7,00$ ;  $P=0,03$ ). Усі пацієнти проходили лікування й обстеження на базі КЗ «Вінницький регіональний центр серцево-судинної патології» впродовж 2014–2017 рр.

Критеріями залучення пацієнтів у дослідження були: часта симптомна ШЕ, яка потребувала призначення антиаритмічної терапії; неефективність  $\beta$ -адреноблокаторів на 1-му етапі лікування й необхідність призначення інших антиаритмічних препаратів, а саме препаратів 1С класу; відсутність тяжких структурних уражень міокарда та клінічно значущих коморбідних станів.

До критеріїв вилучення належали: гострий та перенесений інфаркт міокарда; ішемічна хвороба серця з високим (III–IV) функціональним класом (ФК); наявність клінічних ознак хронічної серцевої недостатності вище I стадії за класифікацією М.Д. Стражеска – В.Х. Василенка та III–IV ФК за NYHA; природжені та набуті вади серця; гіпертрофічна і дилатаційна кардіоміопатія; тяжке структурно-геометричне ремоделювання ЛШ (у разі товщини будь-якої зі стінок міокарда > 14 мм або КДР ЛШ  $\geq 70$  мм); систолічна дисфункція ЛШ (фракція викиду < 40 %); резистентна артеріальна гіпертензія; тяжкі та клінічно значущі коморбідні стани (хронічні обструктивні захворювання легень, декомпенсований цукровий діабет, захворювання щитоподібної залози, печінки і нирок з порушенням їх функції, анемії) і зловживання алкоголем; наявність протипоказань до застосування антиаритмічних препаратів 1С класу.

Серед етіологічних чинників аритмії у 37 (66,1 %) випадках діагностовано гіпертонічну хворобу II стадії, 1–3-го ступеня, у 12 (21,4 %) – ішемічну хворобу серця, стабільну стенокардію напруження I–II ФК (у всіх випадках у поєднанні з гіпертонічною хворобою), у 4 (7,1 %) – міокардіофіброз, у 3 (5,4 %) випадках ШЕ мала ідіопатичний характер (за даними клініко-інструментального дослідження не виявлено ознак будь-яких соматичних захворювань). Хронічну серцеву

недостатність I ФК за NYHA зареєстровано у 26 (46,4 %) пацієнтів, II ФК – у 30 (53,6 %).

Екстрасистолічний анамнез становив 3–14 років, у середньому (6,2±1,5) року. У 19 (33,9 %) пацієнтів ШЕ мала характер алоритмії та у 37 (66,1 %) – щоденний інтермітивний перебіг з різними за тривалістю епізодами аритмії (від 3 до 18 год, у середньому (9,4±2,0) год за добу). Згідно з даними самооцінки суб'єктивної переносності аритмії (анкета) було визначено, що ШЕ призводила до легкого порушення суб'єктивного стану в 10 (17,9 %) пацієнтів, до помірного – у 19 (33,9 %), значного – у 9 (16,1 %) і суттєвого (супроводжувалася інвалідизуючими симптомами і порушеннями гемодинаміки) – у 18 (32,1 %) пацієнтів. Наведені дані свідчать про доволі проблемний перебіг аритмії в обстежених пацієнтів, серед яких лише 18 % мали легку клінічну симптоматику.

За вегетативним профілем у 26 (46,4 %) пацієнтів визначили адренергічний, у 11 (19,6 %) – вагусний і у 19 (34,0 %) – змішаний варіант аритмії.

Усім пацієнтам, згідно із сучасними рекомендаціями, враховуючи наявність у них симптомної аритмії та неефективності  $\beta$ -адреноблокаторів (на 1-му етапі лікування), як антиаритмічний засіб було призначено препарат 1С класу етацизин (Olainfarm, Латвія) у фіксованій дозі 150 мг/добу (дозу розподіляли на три прийоми). Згідно з протоколом дослідження перший візит проводили на 12-ту добу від початку терапії – для оцінки ефективності та безпечності терапії, а також можливої корекції дозування. Ефективність і безпечність оцінювали за суб'єктивними даними та даними ЕКГ. У разі задовільного антиаритмічного ефекту дозу препарату зменшували до мінімальної ефективної – до 100 або 75 мг на добу (по 50 мг на два або 25 мг на три прийоми). На будь-якому етапі лікування у разі втрати клінічної ефективності знову поверталися до дози 150 мг/добу.

У випадках недостатньої клінічної ефективності етацизину в дозі 150 мг/добу її збільшували до 200 мг/добу. У пацієнтів із адренергічним і змішаним варіантами ШЕ, враховуючи переважну гіпертензивну і ішемічну етіологію аритмії, етацизин призначали на тлі застосування  $\beta$ -адреноблокаторів (бісопролол у дозі 2,5–10 мг/добу 1 раз вранці).

Антиаритмічну ефективність етацизину оцінювали за суб'єктивними відчуттями пацієнтів, її

розцінювали як повну – в разі повного або практично повного зникнення перебоїв у роботі серця (зменшення симптомів > 75 %), як часткову – у разі зменшення симптомів аритмії на 75–50 %. За відсутності суттєвого зменшення частоти перебоїв у роботі серця констатували відсутність антиаритмічного ефекту. Таким пацієнтам призначали інші антиаритмічні засоби і вилучали їх з аналізу. Крім того, всі пацієнти отримували лікування основного захворювання згідно із сучасними стандартами лікування.

Ефективність лікування оцінювали, проводячи клініко-інструментальне обстеження на трьох етапах: до лікування, через 3 і 6 місяців терапії. Воно передбачало: самооцінку динаміки аритмологічної симптоматики за критеріями, наведеними вище; оцінку ЕКГ-параметрів і даних холтеровського моніторування (ХМ) ЕКГ, ехокардіографічних показників і показників якості життя (ЯЖ) пацієнтів.

Проводячи електрокардіографічне дослідження, визначали тривалість інтервалів PQ, QRS і QT та частоту випадків зі збільшенням тривалості цих параметрів > 30 % від вихідного рівня. За даними ХМ ЕКГ аналізували: величину середньодобового RR; кількість хворих з політопними, парними і груповими ШЕ; середню кількість ШЕ; середню кількість епізодів парної та групової ШЕ за добу. За даними ехокардіографії аналізували: передньозадній розмір лівого передсердя; кінцевосистолічний розмір (КСР) і КДР ЛШ; індекс маси міокарда ЛШ за формулою Penn Convention; глобальну фракцію викиду ЛШ за модифікованим методом Сімсона; відношення швидкості раннього до швидкості пізнього діастолічного наповнення ЛШ (Е/А).

Враховуючи великий науково-практичний інтерес до вивчення параметрів ЯЖ у різних категорій хворих із серцево-судинною патологією, проведено оцінку двох інтегральних показників ЯЖ: фізичного компонента здоров'я (ФКЗ) та психічного компонента здоров'я (ПКЗ) анкети MOS SF-36 (обидва показники мають прямий зв'язок з ЯЖ) [2, 6].

Статистичний аналіз результатів дослідження проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програми StatSoft Statistica 12.0 згідно з рекомендаціями [4]. У разі кількісних величин результати були представлені у вигляді медіани та інтерквартильного розмаху (25-й і 75-й проценти), у разі відносних величин – у вигляді відсотків. Динаміку показників на тлі проведеного лікування представлено у вигляді відносного приросту показників, який розраховували за формулою:  $\Delta = [(вихідне\ значення - значення\ після\ лікування) / значення\ після\ лікування] \cdot 100\ %$ . Порівняння відносних величин проводили за допомогою критерію  $\chi^2$ , кількісних величин пов'язаних вибірок (вибірки до і після лікування) – за критерієм Вілкоксона та Фрідмана (ANOVA).

## Результати та їх обговорення

У результаті аналізу клінічної ефективності етацизину впродовж 3 і 6 місяців лікування антиаритмічний ефект препарату через 3 міс відзначено у 52 (92,9 %) пацієнтів: у 32 (57,2 %) – повний і у 20 (35,7 %) – частковий (рис. 1). Водночас у 4 (7,1 %) пацієнтів, незважаючи на прийом етацизину в дозі 200 мг/добу, антиарит-



Рис. 1. Антиаритмічний ефект препарату етацизин у хворих із шлуночковою екстрасистолією без тяжких структурних уражень міокарда упродовж 6 місяців лікування.

Таблиця 1

Динаміка даних ЕКГ і холтеровського моніторування ЕКГ у пацієнтів із шлуночковою екстрасистолею без тяжких структурних уражень міокарда на тлі застосування препарату етацизин впродовж 3 і 6 місяців

Показник	До лікування (n=56)	Через 3 міс (n=56)	Через 6 міс (n=52)
<b>ЕКГ</b>			
Тривалість PQ, мс	140 (120; 170)	170 (140; 190)** ( $\Delta$ +17,6 %)	180 (160; 200)** ( $\Delta$ +22,2 %)
Збільшення PQ > 30 % від вихідної величини	–	10 (14,3 %)	12 (23,1 %)
QRS, мс	80 (80; 90)	100 (80; 110)** ( $\Delta$ +20,0 %)	100 (90; 110)** ( $\Delta$ +20,0 %)
Збільшення QRS > 30 % від вихідної величини	–	13 (23,2 %)	14 (26,9 %)
Тривалість QT, мс	340 (320; 380)	370 (340; 390)* ( $\Delta$ +8,1 %)	360 (340; 390)* ( $\Delta$ +5,6 %)
Збільшення QT > 30 % від вихідної величини	–	2 (3,6 %)	1 (1,9 %)
<b>ХМ ЕКГ</b>			
Середньодобовий RR, мс	864 (720; 910)	890 (740; 930) ( $\Delta$ +2,9 %)	892 (736; 924) ( $\Delta$ +3,1 %)
Середня кількість ШЕ за добу	9764 (6892; 12841)	874 (422; 985)*** ( $\downarrow$ в 10,2 разу)	665 (296; 883)*** ( $\downarrow$ в 13,6 разу)
Пацієнти з політопними ШЕ	27 (48,2 %)	5 (8,9 %)**	3 (5,8 %)**
Пацієнти з парними і груповими ШЕ	29 (51,8 %)	3 (5,4 %)**	0 (0)**
Середня кількість парних і групових ШЕ за добу	48 (34; 67)	9 (5; 14)*** ( $\downarrow$ в 4,3 разу)	0

**Примітка.** Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді медіани та інтерквартильного розмаху (25-й; 75-й процентилі).  $\Delta$  – динаміка показника порівняно з таким до лікування. Порівняння кількісних величин у групах проведено за критерієм Фрідмана (ANOVA), відносних – за критерієм  $\chi^2$ . Різниця показників статистично значуща порівняно з даними до лікування: \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ ; \*\*\*  $P < 0,0001$ . Різниця показника статистично значуща порівняно з таким через 3 міс лікування:  $\circ P = 0,008$ .

мічного ефекту не виявлено, ці хворі були вилучені з аналізу через необхідність призначення інших антиаритмічних препаратів.

Через 6 міс лікування антиаритмічний ефект етацизину зберігався у 47 (84,0 %) хворих: у 30 (53,6 %) – повний і у 17 (30,4 %) – частковий. Водночас у 9 (16,0 %) пацієнтів упродовж усього періоду спостереження антиаритмічного ефекту етацизину не зареєстровано. Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про досить високий антиаритмічний потенціал етацизину у хворих з ШЕ без тяжких структурних уражень міокарда, зокрема в пацієнтів з адренергічним і змішаним варіантом аритмій. Майже у 54 % хворих упродовж 6 міс реєстрували повне або практично повне зникнення екстрасистолії, в той час як втрату антиаритмічної ефективності етацизину від 3-го до 6-го місяця зареєстровано в 5 (9,6 %) пацієнтів.

Важливий факт, що лікування етацизином супроводжувалося доволі високим профілем переносності препарату. За даними аналізу, лише у 2 (3,6 %) пацієнтів спостерігали легке головокружіння, яке зникло після зменшення дози препарату з 150 до 100 мг/добу. Цікаво, що повернення

доз етацизину в цих пацієнтів до 150 мг/добу через 2 тиж не призводило до повторного виникнення подібних побічних реакцій, що можна пояснити адаптацією пацієнтів до холінолітичного ефекту етацизину. Крім того, в 1 (1,8 %) пацієнта при призначенні препарату в дозі 200 мг/добу спостерігали легке порушення акомодатії, яке зникло після зменшення дози до 150 мг/добу. Отже, отримані дані свідчили про досить низьку частоту екстракардіальних побічних реакцій етацизину при лікуванні впродовж 3 і 6 міс.

ЕКГ-моніторинг терапії етацизином упродовж 3 і 6 місяців (табл. 1) має доволі принципове клінічне значення, оскільки дає змогу оцінити вплив препарату на параметри провідної системи серця, виявити кардіальні побічні реакції і окреслює групу пацієнтів, у яких не доцільно використовувати препарати 1С класу, в тому числі й етацизин. Такий контроль гарантує безпечність використання препарату при тривалій антиаритмічній терапії і передбачає, насамперед, оцінку тривалості інтервалів PQ, QRS і QT. Так, результати проведеного аналізу показали збільшення тривалості PQ на 17,6 % через 3 міс і на 22,2 % через 6 міс ( $P < 0,003$ ), QRS – відповідно на 20,0 і 20,0 %

( $P < 0,003$ ) і QT – відповідно на 8,1 і 5,6 % порівняно з вихідною величиною ( $P < 0,05$ ). Отримані дані підтвердили факт більш суттєвого впливу етацизину на функціональний стан провідної системи серця і менш значного – на величину інтервалу QT, що доведено низкою експериментальних і клінічних досліджень [1]. У 14,3 % пацієнтів на 3-му і в 23,1 % – на 6-му місяці спостерігали подовження інтервалу PQ на більш як 30 %, у 23,2 % і 26,9 % відповідно – подовження QRS на більш як 30 % від вихідного рівня. При цьому в жодному випадку не зареєстровано гострої атріовентрикулярної блокади ( $PQ > 200$  мс) і блокади ніжок пучка Гіса ( $QRS > 110$  мс). Водночас вплив етацизину на тривалість інтервалу QT, що є небажаним з точки зору зростання аритмогенної шлуночкової активності, був виражений меншою мірою – лише в 3,6 і 1,9 % пацієнтів відповідно реєстрували подовження QT  $> 30$  % від вихідного рівня.

Таким чином, застосування етацизину в дозах 75–200 мг/добу в пацієнтів із ШЕ без тяжких структурних уражень міокарда супроводжувалося ЕКГ-ознаками сповільнення атріовентрикулярного проведення і проведення по системі Гіса – Пуркінє, що в жодному випадку не досягло рівня блокад. Однак цей факт не заперечує необхідності періодичного ЕКГ-контролю терапії етацизином. Погоджуємося з думкою низки авторів [5], які свідчать про необхідність контролю лікування препаратом на початковому етапі (етап стартової дози), при досягненні терапевтичної дози та кожних три місяці постійної терапії, особливо у випадках перевищення оптимальної дози ( $> 150$  мг/добу).

Результати ХМ ЕКГ, які на відміну від самооцінки аритмологічної симптоматики більш

об'єктивно відображали антиаритмічний ефект лікування, свідчили про інертність антиаритмічної терапії щодо фонового ритму (реєстрували лише тенденцію до збільшення інтервалу RR і зменшення фонові частоти скорочень серця;  $P > 0,05$ ). При цьому не було можливим оцінити фактичний хронотропний ефект етацизину, оскільки 80 % обстежених приймали  $\beta$ -адреноблокатори (бісопролол у дозі 2,5–10 мг/добу).

Упродовж 3-го і 6-го місяця на тлі прийому етацизину реєстрували значне зменшення величини середньодобової кількості ШЕ в 10,2 і 13,6 разу відповідно (з 9764 до 874 і 665 відповідно,  $P < 0,0001$ ). Крім того, застосування препарату супроводжувалося суттєвим зменшенням частоти реєстрації випадків політопних ШЕ з 48,2 % до 8,9 % і 5,8 % відповідно ( $P < 0,0001$ ) і парних та групових ШЕ – з 51,8 % до 5,4 % через 3 міс ( $P < 0,0001$ ) з повним зникненням цих випадків через 6 міс лікування. Своєю чергою кількість парних і групових ШЕ через 3 міс зменшилася в 4,3 разу (з 48 до 9 за добу;  $P < 0,0001$ ).

Привертає увагу ефект потенціювання антиаритмічної дії етацизину, який був асоційований з тривалістю застосування препарату. Останнє характеризувалося суттєвим зменшенням загальної кількості епізодів ШЕ від 3-го до 6-го місяця (від 874 до 665 за добу;  $P = 0,008$ ), а щодо більш тяжких варіантів ШЕ – повним зникненням епізодів парних і групових ШЕ через 6 міс і тенденцією до зменшення частоти реєстрації випадків політопних ШЕ від 3-го до 6-го місяця лікування.

Аналіз ефективних доз етацизину (рис. 2) продемонстрував, що в 5 (8,9 %) випадках через 3 міс і у 2 (3,8 %) – через 6 міс для отримання антиаритмічного ефекту достатньо було засто-

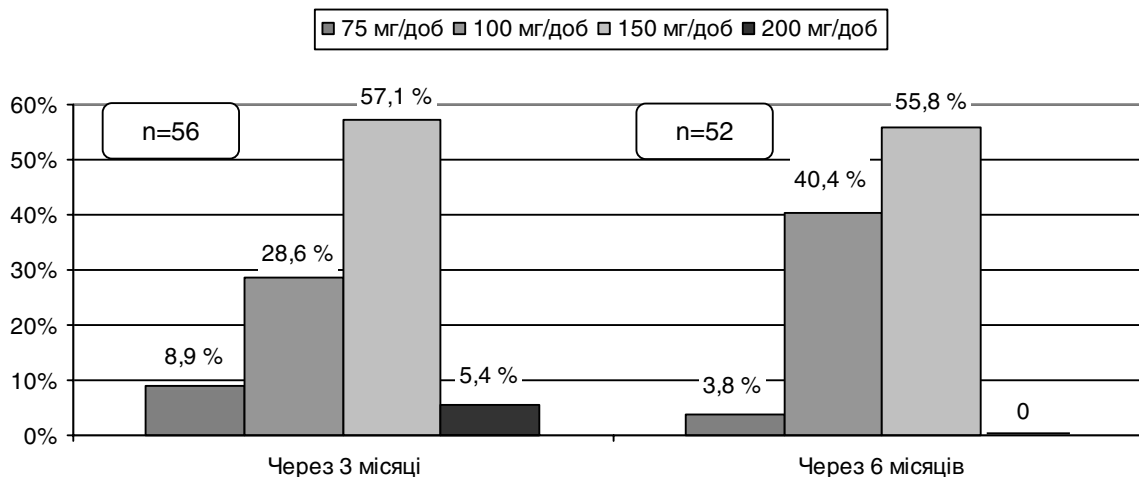


Рис. 2. Ефективні дози препарату етацизин у хворих із шлуночковою екстрасистолією без тяжких структурних уражень міокарда.

Таблиця 2

Динаміка ехокардіографічних показників у пацієнтів із шлуночковою екстрасистолією без тяжких органічних уражень міокарда на тлі застосування препарату етацизин впродовж 3 і 6 місяців

Показник	До лікування (n=56)	Через 3 міс (n=56)	Через 6 міс (n=52)
Ліве передсердя, мм	38 (37; 40)	38 (35; 39)	37 (35; 38) ( $\Delta$ -2,6 %)
КСР ЛШ, мм	38 (33; 40)	35 (30; 38)* ( $\Delta$ -7,9 %)	35 (31; 37)* ( $\Delta$ -7,9 %)
КДР ЛШ, мм	52 (47; 57)	53 (47; 58) ( $\Delta$ +1,9 %)	54 (48; 58) ( $\Delta$ +3,8 %)
Індекс маси міокарда ЛШ, г/м <sup>2</sup>	131 (105; 164)	134 (108; 169) ( $\Delta$ +2,2 %)	138 (110; 165) ( $\Delta$ +5,1 %)
Фракція викиду ЛШ, %	56 (52; 63)	58 (54; 65) ( $\Delta$ +3,4 %)	59 (55; 67)* ( $\Delta$ +5,1 %)
Е/А	1,10 (0,84; 1,38)	1,23 (0,92; 1,56)** ( $\Delta$ +10,6 %)	1,26 (0,95; 1,54)** ( $\Delta$ +12,7 %)

**Примітка.** Показники наведено у вигляді медіани та інтерквартильного розмаху (25-й; 75-й процентилі).  $\Delta$  – динаміка показника порівняно з таким до лікування. Порівняння кількісних величин у групах проведено за критерієм Фрідмана (ANOVA). Різниця показників статистично значуща порівняно з даними до лікування: \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ .

сування мінімальної дози препарату 75 мг/добу. У 16 (28,6 %) пацієнтів через 3 міс і у 21 (40,4 %) – через 6 міс ефективною виявилася доза 100 мг/добу. Своєю чергою у 32 (57,1 %) пацієнтів через 3 міс і в 29 (55,8 %) – через 6 міс антиаритмічний ефект визначали при застосуванні дози 150 мг/добу. Максимальну для нашого дослідження дозу 200 мг/добу застосовано у 3 (5,4 %) хворих через 3 міс лікування, в той час як через 6 міс її не використовували в жодному випадку. Отже, проведений аналіз свідчить, що в більшості хворих із ШЕ без тяжких структурних уражень міокарда антиаритмічного ефекту досягали при застосуванні етацизину в дозі 100–150 мг/добу. При цьому слід враховувати, що 80 % цих хворих використовували комбінацію етацизину з  $\beta$ -адреноблокатором. Тому неможливо заперечити факт підвищення антиаритмічної ефективності етацизину при комбінованому застосуванні з  $\beta$ -адреноблокаторами [3] і як можливий наслідок – зменшення його дози.

Принциповим питанням при використанні тривалої антиаритмічної терапії є вплив препаратів на функціональний стан міокарда, що певним чином визначає безпечність тривалого лікування. Так, результати аналізу (табл. 2) переконливо показали відсутність негативного кардіодепресивного ефекту етацизину в обстеженій вибірці пацієнтів. При цьому слід враховувати і той факт, що всі пацієнти приймали стандартну терапію основного захворювання згідно із сучасними рекомендаціями і протоколами. Останнє, безперечно, мало позитивний вплив на функціональ-

ний стан міокарда. Не відкидаємо і факт позитивного гемодинамічного ефекту антиаритмічної дії етацизину, оскільки усунення аритмії, особливо частих групових і парних ШЕ, позитивно впливає на функціональний стан міокарда ЛШ.

Так, результати проведеного нами аналізу свідчили, що на тлі антиаритмічної терапії етацизином реєстрували статистично значуще зменшення КСР ЛШ на 7,9 % через 3 і 6 міс ( $P < 0,05$ ) і збільшення фракції викиду ЛШ на 5,1 % через 6 міс лікування ( $P = 0,04$ ). Крім того, визначали інструментальні ознаки поліпшення релаксаційного потенціалу ЛШ, що характеризувалося збільшенням величини показника Е/А на 10,6 % через 3 міс і на 12,7 % – через 6 міс ( $P < 0,02$ ). Слід констатувати той факт, що антиаритмічний ефект етацизину в пацієнтів із ШЕ без тяжких структурних уражень міокарда був асоційований із суттєвим поліпшенням скоротливої функції міокарда і його релаксаційних можливостей. Останнє дає підстави розглядати можливість тривалого використання етацизину в пацієнтів без тяжких структурних уражень міокарда.

Сучасний моніторинг ефективності лікування серцево-судинної патології передбачає оцінку ЯЖ пацієнтів на тлі терапії, оскільки доведено, що показники ЯЖ тісно корелюють не лише з функціональним станом, а й із прогнозом захворювання пацієнтів. Оцінювання динаміки показників ПКЗ та ФКЗ за анкетною MOS SF-36 (рис. 3), проведене через 6 міс постійної антиаритмічної терапії етацизином свідчило про позитивний вплив лікування на основні компоненти ЯЖ.

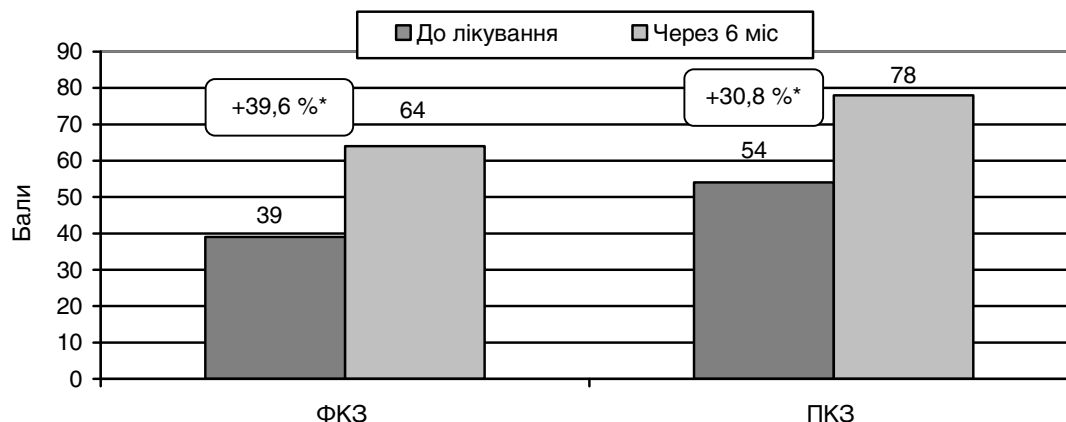


Рис. 3. Динаміка фізичного і психічного компонентів здоров'я анкети MOS SF-36 у хворих із шлуночковою екстрасистолею без тяжких структурних уражень міокарда на тлі лікування препаратом етацизин упродовж 6 міс. \*  $P < 0,0001$ .

Упродовж 6 міс лікування зареєстровано зростання ФКЗ на 39,6 % ( $P < 0,0001$ ) і ПКЗ – на 30,8 % ( $P < 0,0001$ ) порівняно з вихідним рівнем. Безперечно, слід враховувати той факт, що аналіз ЯЖ проводили в пацієнтів із досягнутим антиаритмічним ефектом етацизину, тому поліпшення показників ЯЖ слід було пояснити, насамперед, повною або частковою нормалізацією аритмологічної симптоматики. З іншого боку, що досить принципово, результати проведеного дослідження дають підстави констатувати той факт, що терапія етацизином упродовж 6 міс не призводить до зниження ЯЖ у хворих без тяжких структурних уражень міокарда.

## Висновки

1. Застосування етацизину в пацієнтів із симптомною шлуночковою екстрасистолею без тяжких структурних уражень міокарда впродовж 3 місяців супроводжується антиаритмічним ефектом у 92,9 % пацієнтів: у 57,2 % реєстрували повний антиаритмічний ефект (повне або практично повне зникнення перебоїв у роботі серця) і у 35,7 % – частковий антиаритмічний ефект (зменшення частоти симптомів на 75–50 %). Через 6 місяців лікування антиаритмічний ефект зберігався у 84 % пацієнтів: повний – у 53,6 % і частковий – у 30,4 % пацієнтів.

2. Антиаритмічний ефект етацизину характеризується зменшенням середньодобової кількості шлуночкових екстрасистол в 10,2 і 13,6 рази відповідно через 3 та 6 місяців ( $P < 0,0001$ ), частоти реєстрації випадків політопних шлуночкових екстрасистол – з 48,2 до 8,9 і 5,8 % відповідно через 3 та 6 місяців ( $P < 0,0001$ ), а також

парних та групових шлуночкових екстрасистол – з 51,8 до 5,4 % через 3 місяці ( $P < 0,0001$ ) з повним зникненням цих випадків через 6 місяців лікування.

3. У переважній більшості хворих антиаритмічного ефекту досягають при застосуванні етацизину в дозі 100–150 мг/добу.

4. Лікування етацизином у 5,4 % хворих супроводжувалося минулими екстракардіальними реакціями (головокружіння і порушення акомодатії). Кардіальні реакції у вигляді подовження інтервалу PQ та комплексу QRS в жодному випадку не досягали рівня атріовентрикулярних блокад і блокад ніжок пучка Гіса. При цьому подовження інтервалу PQ на понад 30 % реєстрували в 14,3 % пацієнтів через 3 місяці і у 23,1 % – через 6 місяців, подовження QRS  $> 30$  % від вихідного рівня – у 23,2 % і 26,9 % хворих відповідно. Останнє обумовлює необхідність періодичного електрокардіографічного контролю постійної терапії етацизином.

5. Лікування етацизином упродовж 6 міс у хворих із шлуночковою екстрасистолею без тяжких структурних уражень міокарда супроводжується поліпшенням скоротливої функції міокарда і його релаксаційних можливостей, а також підвищенням фізичного і психічного компонентів якості життя за анкетною MOS SF-36.

*Конфлікту інтересів немає.*

## Література

1. Волков В.И., Строна В.И. Дозозависимые и гендерные особенности действия этацизина у больных ИБС и желудочковыми нарушениями сердечного ритма // Укр. терапевт. журн. – 2008. – № 4. – С. 36–41.
2. Воронков Л.Г., Паращенко Л.П. Качество жизни при хрони-

ческой сердечной недостаточности: актуальные аспекты. Ч 1 // Серцева недостатність: наук.-практ. журн.– 2010.– № 2.– С. 12–16.

3. Недоступ А.В., Благова О.В. Этакizin: место в лечении аритмий // Кардиология. – 2009.– № 4.– С. 1–8.

4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica.– М.: МедиаСфера, 2006.– 312 с.

5. Сычев О.С., Романова Е.Н., Срибная О.В. Результаты клинического исследования «Оценка эффективности и безопасности препарата этацизин у больных с нарушением ритма без выраженной органической патологии сердца» // Аритмология.– 2016.– № 3 (19).– С. 2–11.

6. Фещенко Ю.І., Мостовой Ю.М., Бабійчук Ю.В. Процедура адаптації міжнародного опитувальника оцінки якості життя MOS SF-36 в Україні. Досвід застосування у хворих бронхіальною астмою // Укр. пульмон. журн.– 2002.– № 3.– С. 9–11.

7. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators // New Engl. J. Med.– 1992.– Vol. 327 (4).– P. 227–233.

8. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction // New Engl. J. Med.– 1989.– Vol. 321 (6).– P. 406–412.

Надійшла 14.07.2017 р.

## Клиническая эффективность и безопасность этацизина у пациентов с симптомной желудочковой экстрасистолией без тяжелых структурных поражений миокарда

В.П. Иванов

*Винницький національний медичинський університет ім. Н.І. Пирогова  
КЗ «Винницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр  
сердечно-судинної патології»*

**Цель работы** – оценить клиническую эффективность и безопасность антиаритмического препарата 1С класса этацизина у пациентов с желудочковой экстрасистолией (ЖЭ) без тяжелых структурных поражений миокарда в течение 3 и 6 месяцев лечения.

**Материал и методы.** Обследовано 56 пациентов в возрасте от 34 до 62 лет без тяжелых структурных поражений миокарда с частой симптомной ЖЭ, которая требовала назначения антиаритмической терапии. Анамнез ЖЭ – от 3 до 14 лет, в среднем (6,2±1,5) года. Всем пациентам в качестве антиаритмической терапии был назначен этацизин в фиксированной дозе 150 мг/сут (дозу распределяли на три приема). Эффективность и безопасность оценивали по субъективным данным и данным клинико-инструментальных методов исследования.

**Результаты.** При применении этацизина в течение 3 месяцев антиаритмический эффект отмечен у 92,9 % пациентов: у 57,2 % он был расценен как полный (полное или практически полное исчезновение перебоев в работе сердца) и у 35,7 % – как частичный (уменьшение симптомов аритмии на 75–50 %). Через 6 месяцев лечения антиаритмический эффект этацизина сохранялся у 84 % пациентов: полный антиаритмический эффект – у 53,6 % и частичный – у 30,4 %. У большинства больных антиаритмический эффект достигался при применении этацизина в дозе 100–150 мг/сут. Лечение этацизином у 5,4 % больных сопровождалось преходящими экстракардиальными реакциями (головокружение и нарушение аккомодации). Кардиальные реакции в виде увеличения длительности интервалов PQ и QRS ни в одном случае не достигли уровня атрио-вентрикулярных блокад и блокад ножек пучка Гиса.

**Выводы.** Лечение этацизином в течение 6 мес у больных с ЖЭ без тяжелых структурных поражений миокарда сопровождается улучшением сократительной функции миокарда и его релаксационных возможностей, а также повышением физического и психического компонентов качества жизни по анкете MOS SF-36.

**Ключевые слова:** желудочковая экстрасистолия, этацизин, антиаритмические препараты.

## Clinical efficiency and safety of ethacizine in patients with symptomatic ventricular extrasystoles without severe structural damage of the myocardium

V.P. Ivanov

*M.I. Pyrogov Vinnytsia National Medical University, Ukraine  
Regional Clinical Treatment and Diagnostic Center of Cardiovascular Pathology, Vinnytsia*

**The aim** – to evaluate the clinical efficiency and safety of ethacizine in patients with ventricular extrasystoles (VES) without severe structural damage of the myocardium during 3 and 6 months of treatment.

**Material and methods.** There were examined 56 patients aged 34 to 62 years without severe structural myocardial lesions with frequent symptomatic VES requiring antiarrhythmic therapy. Anamnesis of VES was 3–14 years, on average 6.2±1.5 years. All patients were prescribed antiarrhythmic agent in a fixed dose of 50 mg t.i.d. Efficiency and safety were assessed by subjective data and ECG.

**Results.** When applying ethacizine for 3 months, positive antiarrhythmic effect was observed in 92.9 % of patients: in 57.2 % it was considered complete (complete or almost complete disappearance of cardiac interruptions) and in 35.7 % – as partial (reduction of symptomatic arrhythmias in 50–75 %). After 6 months of treatment, the antiarrhythmic effect of ethacizine was retained in 84 % of patients: the total antiarrhythmic effect was observed in 53.6 % and partial – in 30.4 % of patients. In most patients, antiarrhythmic effect was achieved with usage of ethacizine at a dose of 100–150 mg/day. Treatment with ethacizine in 5.4 % patients was accompanied by transient extracardiac reactions (dizziness or disturbance of accommodation). Cardiac reactions – increase in the duration of the PQ interval and QRS complex – didn't reach the level of atrioventricular blockade and left bundle branch block.

**Conclusions.** Treatment with ethacizine for 6 months in patients with VES without severe structural damage to the myocardium was accompanied by improvement of the contractile function and relaxation of the myocardium, as well as an increase in the physical and mental components of quality of life by the MOS SF-36 questionnaire.

**Key words:** ventricular extrasystoles, ethacizine, antiarrhythmic drugs.