

УДК 616.12-008.318-085

# Клінічний досвід фармакотерапії аритмій: фокус на етацизин – ефективність і профіль безпеки

М.В. Гребеник<sup>1</sup>, С.М. Маслій<sup>2</sup><sup>1</sup> ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»<sup>2</sup> Рівненська обласна клінічна лікарня**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** серцеві аритмії, досвід лікування, етацизин, ефективність, безпека

Лікування аритмій завжди вважалося одним зі складних завдань у царині кардіології, яке вимагає високої медичної ерудиції, відпрацьованих професійних навичок, виваженої рішучості та мотивованої обережності.

Після досліджень CAST [9, 11] ставлення до антиаритмічних препаратів (ААП) ІС класу суттєво змінилося, причому не тільки до засобів, які досліджувалися, а й до усієї групи в цілому [5]. Окрім цього, обмеження до застосування почали поширюватися на всіх пацієнтів, незалежно від нозологічного субстрату аритмії. Скорочення арсеналу ААП, особливо в Україні, відсутність відповідної доказової бази, зокрема щодо препаратів, які були впроваджені задовго до появи вимог GSP, призвели до обмеження можливостей реально допомогти окремим категоріям пацієнтів з порушеннями ритму. На жаль, це торкнулося і застосування етацизину, практично єдиного доступного й ефективного ААП ІС класу, який широко застосовувався на теренах України понад 30 років. Однак реальна клінічна практика в еру доказової медицини вносить корективи, з огляду на необхідність персоніфікованого підходу до конкретного пацієнта. Накопичення даних і якісний аналіз тривалого досвіду застосування таких препаратів фактично, згідно із сучасними реаліями, можна порівняти з IV фазою або так званим постмаркетинговим дослідженням.

Мета роботи – оцінити місце етацизину в лікуванні аритмій на сучасному етапі шляхом ретроспективного аналізу 30-річного особисто-

го досвіду лікування порушень ритму серця в когорті пацієнтів кардіоревматологічного профілю, а також у разі коморбідності з цукровим діабетом і хронічним обструктивним захворюванням легень; дослідити катамнез та виживаність цих хворих упродовж 15 років.

## Матеріал і методи

Для ретроспективного аналізу сформовано єдину базу пацієнтів шляхом об'єднання даних з кількох джерел: з архівів автора, зокрема робочих перфокарт для обробки на ЕОМ-ЕС-1022 (1984–1989; n=304), індивідуальних карт обстеження пацієнтів (1985–1997; n=403), комп'ютерного банку даних університетської клініки кафедри факультетської терапії Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського (1998–2009; n=1774) і комп'ютерного реєстру хворих кардіологічної клініки кафедри терапії і сімейної медицини ННІ післядипломної освіти Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського (2010–2017; n=1516), реєстру хворих із фібриляцією передсердь (ФП) та їх індивідуальних карт відділення складних порушень ритму Рівненської обласної клінічної лікарні (2008–2011; n=674 та n=176 відповідно). Окрім цього, для оцінки віддаленої виживаності пацієнтів використано бази даних смертності по області, які систематично оновлюються і піддаються аналізу. Щодо побічних ефектів фармакотерапії, крім власних спостережень,

використано офіційні дані ДП «Державний фармакологічний центр МОЗ України».

Діагностика фонового захворювання, відповідно до чинних на час обстеження рекомендацій та клінічна оцінка порушень серцевого ритму, зазвичай передбачала на різних етапах проведення електрокардіографії, холтеровського моніторингу електрокардіограми (ХМ ЕКГ), ехокардіографії, дослідження варіабельності серцевого ритму (ВСР) і дисперсії коригованого інтервалу QT, визначення пізніх потенціалів шлуночків, велоергометрії, в низці випадків перед застосуванням антиаритмічного засобу виконували гострий медикаментозний тест або контрольне ХМ ЕКГ, а також черезстравохідне електрофізіологічне дослідження.

## Результати та їх обговорення

Найчисельніша база даних була представлена хворими з інфарктом міокарда (n=2897, з катамнезом у 450 пацієнтів до 15 років), коморбідним переважно з артеріальною гіпертензією (67 %), цукровим діабетом (23 %) та хронічним обструктивним захворюванням легень (18 %). Слід також вказати на суттєву частку хворих (16,2 %), у яких в анамнезі фігурувала виразкова хвороба, оскільки це мало вплив на призначення антикоагулянтної й антитромбоцитарної терапії. За період спостереження гострі шлунково-кишкові кровотечі ускладнили післяінфарктний період у 0,8 % хворих, які були успішно проліковані консервативно.

Аритмічна активність на піку ішемічного синдрому стало проявлялася шлуночковою екстрасистолією (ШЕС) високих градацій, рецидивною шлуночковою тахікардією і у 2,9 % – фібриляцією шлуночків, які однозначно розглядалися з позицій прогнозування раптової серцевої смерті, тому антиаритмічна тактика обмежувалася корекцією ішемії міокарда (рання ревазуляризація). При цьому також враховували потенційну небезпеку проаритмії, з огляду на часте виявлення пізніх потенціалів шлуночків (68–76 %) залежно від коморбідності, зниження ВРС (особливо критичне – симпато-парасимпатичного індексу в 48 %), збільшення дисперсії реполяризації, які на тлі післяінфарктного ремоделювання серця корелювали з віддаленою смертністю пацієнтів [1].

Іншу велику групу становили хворі з некоронарогенними аритміями. Це досить різноманітна

група пацієнтів, яка зокрема була представлена «метаболічними кардіоміопатіями» (клімактерична, на тлі порушень функції щитоподібної залози, залізодефіцитної анемії тощо), після перенесених запальних і токсичних уражень міокарда (міокардіофіброз, тонзиліогенна кардіоміопатія, кардіоміопатія на тлі терапії цитостатиками) та молоді особи з виявами вегетативної дисфункції, вагітні, «непрофесійні» спортсмени-любители. Сюди ж віднесені випадки, представлені малими аномаліями серця (ідіопатичний пролапс мітрального клапана без значущої регургітації, аномальні хорди лівого шлуночка).

Зріз за 5 років показав, що серед госпіталізованих у блок реанімації та інтенсивної терапії пацієнтів аритмічний синдром спостерігали у 43,8 %, переважно це були чоловіки (64,76 %), причому їх середній вік ((60,47±0,44) року) закономерно виявився на 6 років меншим, ніж у жінок ((66,00±0,52) року; P<0,0001). Нозологічний фон аритмічного синдрому був представлений переважно гострим коронарним синдромом (36,9 %), стабільною ІХС, особливо коморбідною з артеріальною гіпертензією (16,4 %), серцевою недостатністю (13,4 %), кардіоміопатіями (8,6 %). Серед порушень ритму домінували ФП (32,3 %) і ШЕС (17,3 %). У 29,1 % спостерігали різноманітні порушення атріовентрикулярної провідності (15,6 %) і по пучку Гіса (13,5 %). Когорта пацієнтів з порушеннями ритму, в яких за даними клініко-функціонального обстеження структурні зміни серця виявлялися мінімально, становила 15,0 %. Це власне категорія хворих, для якої в сучасних рекомендаціях передбачена можливість застосування ААП І класу.

Звичайно, оскільки аналіз проведено за матеріалами, що охоплюють 30-річний період, застосування етацизину зареєстровано і в частині пацієнтів, які мали більш виражену органічну патологію.

У цілому, нам вдалося простежити ефективність тривалого багаторічного застосування етацизину в 74 пацієнтів. На сьогодні найтриваліший період практично безперервного його застосування в окремих пацієнтів становив понад 12 років, а періодично – понад 20 років.

Як відомо, етацизин належить до ААП ІС класу, основним механізмом дії якого є сповільнення проведення збудження в міокарді без зміни рефрактерного періоду, що реалізується через блокаду натрієвих каналів. Додаткова блокада повільних кальцієвих каналів спричи-

няє незначний негативний інотропний ефект, який однак клінічно не супроводжується виявами серцевої недостатності [3]. Етацизин може дещо збільшувати частоту скорочень серця (ЧСС) за рахунок холінолітичного ефекту, що важливо у випадках вагусних порушень ритму. Експериментальними дослідженнями доведено автентичність електрофізіологічних ефектів етацизину і флекаїніду [10].

У цілому терапія виявилася ефективною у переважної більшості пацієнтів (71,3 %), у тому числі для тамування нападів ФП – у 61,7 %, при ШЕС – у 78,9 %, для збереження синусового ритму у хворих з пароксизмами ФП – у 58,4 % (рисунок).

У переліку ААП для контролю ритму при ФП, який наведено в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів, усі засоби викликають сповільнення проведення в атріовентрикулярному вузлі й, відповідно, знижують ЧСС. Разом з тим на практиці досить часто трапляються пацієнти з вагус-асоційованою ФП. «Вагусні» аритмії виникають у стані спокою, після їжі, під час сну, на тлі зниження ЧСС («брадизалежні» аритмії). Зазвичай при подібних порушеннях ритму  $\beta$ -адреноблокатори самі спричиняють аритмогенний ефект. У таких ситуаціях при функціональних аритміях найкращий результат досягається при призначенні етацизину. Таким чином, власне етацизин є препаратом вибору для пацієнтів із брадиформами аритмій. Ця рекомендація була введена в національну настанову радою експертів Асоціації кардіологів України у 2016 р. для пацієнтів без виразної структурної патології серця [7].

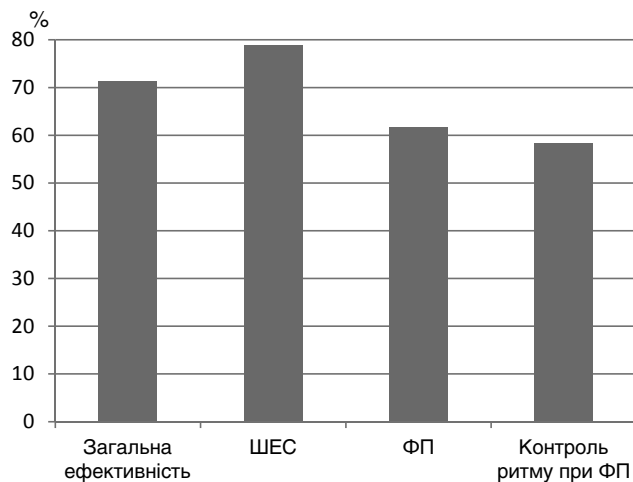


Рисунок. Клінічна ефективність етацизину.

Щодо останньої дефініції, то у 2015 р. було оприлюднено європейський узгоджувальний документ, за яким до структурних захворювань серця відносять різноманітні анатомічні й патологічні, набуті або природжені стани міокарда, перикарда, клапанного апарату або великих судин серця.

Структурна хвороба серця у хворого з аритмією – це серцева недостатність (фракція викиду < 45 %), рубцеві зміни в міокарді, гіпертрофія лівого шлуночка (товщина стінки  $\geq$  14 мм), дилатація камер, ішемія міокарда, вади серця [6]. При дотриманні наведених вище умов етацизин безпечно можна застосовувати для фармакологічної кардіоверсії при ФП, у тому числі для усунення нападу при раніше підбраному дозуванні препарату.

Звичайно, при застосуванні етацизину вперше в конкретного пацієнта слід дотримуватися алгоритму, запропонованого радою експертів-аритмологів України у 2014 р. Алгоритм призначення етацизину: оцінка показань і протипоказань до призначення етацизину; проведення і аналіз ЕКГ, при відсутності протипоказань призначається 1 таблетка етацизину (50 мг); через 1–2 години проведення повторної ЕКГ для виключення розвитку проаритмії; повторна консультація і проведення ЕКГ через 3 доби; при досягненні антиаритмічного ефекту проводиться підтримувальна терапія в індивідуально підібраних дозах (1/2–1 таблетка 2–4 рази на добу). Структурні й функціональні параметри серця за допомогою ехокардіографії оцінювали початково і через 1 місяць прийому етацизину для виключення негативного впливу препарату на скоротливу здатність міокарда [6]. Предикторами проаритмії при застосуванні етацизину слід вважати розширення комплексу QRS більше ніж на 25 %, зменшення його амплітуди, збільшення тривалості зубця Р (більше ніж 0,12 с), появу блокад, брадикардії, посилення екстрасистолії, трансформацію ФП у тріпотіння передсердь [8].

Серед небажаних ефектів спостерігали переважно реакції, описані в інструкції до препарату як можливі побічні дії (22,7 %), що не вимагали зміни дози або відміни препарату. В цілому реакції на препарат умовно поділили на три групи. Перша – це загальні реакції, або позасерцеві, зумовлені холінолітичним ефектом та місцевоанестезуючим ефектом (диплопія, оніміння язика, нудота, болі голови, шум у вухах тощо), траплялися у 4,5–9,1 % випадків. Друга

група – ефекти, пов'язані з електрофізіологічними властивостями етацизину (сповільнення проведення імпульсу провідною системою), що вимагали диференційованого підходу: зміни на ЕКГ у вигляді незначного розширення зубця Р, подовження інтервалу PQ, комплексу QRS, які не виходили за межі норми, не враховувалися як побічна дія. Таке проаритмогенне ускладнення, як межове (< 25 %) подовження комплексу QRS, реєстрували у 18,1 %, воно вимагало обережності та ретельного моніторингу. Третя група – це реакції, які вимагали відміни етацизину і траплялися в поодиноких випадках: розвиток повної блокади правої ніжки пучка Гіса (при внутрішньовенному введенні препарату, 1987 р.) і ЕКГ-патерн синдрому Бругада (СБ) 1-го типу (2016 р.).

Власне детальний аналіз останнього випадку наштовхнув нас на припущення щодо можливого розширення сфери застосування етацизину в аритмології, зокрема можливість практики виявлення прихованої каналопатії СБ 1-го типу [2]. Щодо індукції ЕКГ-проявів СБ під впливом ААП ІС класу не встановлено, чи ця набута форма СБ є його прихованим варіантом, чи лише реакцією на блокаду натрієвих каналів. Проте відомо, що у хворих із сімейною мутацією гена SCN5A, яка характеризується автосомно-домінантним успадкуванням і лежить в основі СБ 1-го типу, ААП І класу спричиняють маніфестацію ЕКГ-ознак цієї каналопатії. На сьогодні регламентовані медикаментозні провокаційні тести з флекаїнідом, аймаліном, прокаїнамідом або пілсикаїнідом [4, 12].

У нашій клінічній практиці ми спостерігали розвиток ЕКГ-патерну СБ 1-го типу на тлі тижневого застосування етацизину в дозі 100 мг/добу з приводу шлуночкової бігемії у жінки віком 39 років з гіпотиреозом. При цьому клінічні дані й ехокардіоскопія не виявили будь-яких змін з боку серця. Після відміни етацизину графіка ЕКГ повернулася до вихідної. Наступне спостереження упродовж 2 місяців на тлі терапії L-тироксина не виявило порушень ритму та змін на ЕКГ. В окремих літературних джерелах обговорюється можливий зв'язок зниження функції щитоподібної залози із СБ.

Ще три випадки розвитку ЕКГ-змін, притаманних для СБ при застосуванні етацизину, ми знайшли в інформаційних джерелах останніх років. З огляду на часте виявлення порушень ритму, зокрема в осіб без ознак серцево-

судинної патології, притаманну сучасній клінічній практиці коморбідність, за наявності показань до антиаритмічної терапії етацизином, зокрема при мінімальних структурних змінах серця, можливе розширення рамок його клінічного застосування – як провокаційного тесту для виявлення «бругадоподібних» змін ЕКГ, з реалізацією надалі відповідного тактичного алгоритму.

У реєстрі ДП «Державний фармакологічний центр МОЗ України» зафіксовано усього 37 повідомлень про побічну дію етацизину, всі вони були пов'язані з особливостями фармакологічної реалізації антиаритмічного впливу останнього і не виходили за межі ефектів, передбачених в інструкції до препарату.

В одній із робіт [5] узагальнено низку досліджень, що стосуються переваг, недоліків, безпечності застосування етацизину. На підставі аналізу великого клінічного матеріалу і власного досвіду, зокрема появи в нашій практиці спостережень щодо розвитку змін, притаманних СБ через тиждень терапії та виявлення епізоду безсимптомної шлуночкової тахікардії в пацієнта при ХМ ЕКГ через 2 тижні ефективної терапії, автори рекомендують доповнення до прийнятого алгоритму [6], а саме: через тиждень щоденного застосування етацизину обов'язкове проведення ХМ ЕКГ для контролю безпечності терапії. За необхідності продовження терапії в сумнівних випадках доцільно поєднувати етацин із β-адреноблокатором. Така пропозиція була розглянута і схвалена в резолюції ради експертів на спільному засіданні робочої групи з порушень ритму серця Асоціації кардіологів України та президії Асоціації аритмологів України 26.10.2017 р. в Одесі.

## Висновки

Дотримання алгоритму застосування препарату етацин, рекомендованого радою експертів-аритмологів України (2014–2016), чітка оцінка критеріїв відбору пацієнтів для лікування, моніторинг терапії упродовж перших 1–3 тижнів лікування дозволяють ефективно і безпечно продовжити практику застосування антиаритмічного препарату ІС класу етацизину, особливо при порушеннях ритму на тлі брадикардії.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і проект дослідження, статистичне опрацювання даних, реда-*

гування тексту – М.Г.; збір матеріалу, написання тексту, огляд літератури – М.Г., С.М.

## Література

1. Гребеник М. В. Стратифікація ризику хворих на інфаркт міокарда із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень за даними спостереження протягом 15 років // Укр. кардіол. журн. – 2008. – № 6. – С. 8–13.
2. Гребеник М.В., Коморовський Р.В., Киричок І.Б. Можливості розширення сфери застосування етацизину на клінічному прикладі // Аритмологія. – 2017. – № 2 (22). – С. 33.
3. Каверина Н.В., Лысковцев В.В., Сенова З.П. и др. Этацизин: фармакологические свойства и перспективы клинического применения // Кардиология. – 1984. – № 24 (5). – С. 52–57.
4. Макаров Л.М., Комолятова В.Н. Появление электрокардиографических признаков синдрома Бругада на фоне терапии антиаритмическим препаратом I С класса этацизином // Кардиология. – 2011. – № 4.
5. Недоступ А.В., Благова О.В. Этацизин: место в лечении аритмий // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – № 4. – С. 62–68.
6. Резолюция Совета экспертов – Совместного заседания Рабочей группы по нарушениям ритма сердца Ассоциации кардиологов Украины и Президиума Ассоциации аритмологов Украины «Искусство принятия обоснованных решений» // Аритмология. – 2014. – № 4. – С. 66–71.
7. Романова О.М., Иванов В.П., Гребеник М.В. Этацизин у сучасній практиці лікування серцевих аритмій // Здоров'я України. – 2017. – № 3 (52). – С. 28–29.
8. Сичов О.С., Романова О.М., Срібна О.В. Результати клінічного дослідження «Оцінка ефективності та безпечності препарату етацизин» // Аритмологія. – 2016. – № 3. – С. 19–29.
9. Greene H.L., Roden D.M., Katz R.J. et al. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial: first CAST... then CAST-II // J. Am. Coll. Cardiol. – 1992. – Vol. 19, N 5. – P. 894–898.
10. Satoh H., Ishii M., Hashimoto K. An electrophysiological comparison of a novel class Ic antiarrhythmic agent, NIK-244 (ethacizin) and flecainide in canine ventricular muscle // Br. J. Pharmacol. – 1989. – Vol. 98. – P. 827–832.
11. 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. 10 (321), N 6. – P. 406–412.
12. Wilde A., Antzelevitch C., Borggreffe M. Proposed diagnostic criteria for the Brugada Syndrome // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2514–2519.

Надійшла 28.10.2017 р.

## Клинический опыт фармакотерапии аритмий: фокус на этацизин – эффективность и профиль безопасности

М.В. Гребеник<sup>1</sup>, С.М. Маслий<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского МЗ Украины»

<sup>2</sup> Ровенская областная клиническая больница

**Цель работы** – оценить место этацизина в лечении аритмий на современном этапе путем ретроспективного анализа 30-летнего личного опыта лечения нарушений ритма сердца в когорте пациентов кардиоревматологического профиля, а также в случае коморбидности с сахарным диабетом и хроническим обструктивным заболеванием легких; исследовать катамнез и выживаемость этих больных в течение 15 лет.

**Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ 30-летнего опыта лечения этацизином экстрасистолии и пароксизмальной/персистирующей фибрилляции предсердий без выраженного структурного заболевания миокарда. Удалось проследить эффективность длительного многолетнего применения этацизина у 74 пациентов. Максимальная непрерывная терапия у отдельных больных составила 12 лет, лечение с периодическим применением – 20 лет. Для диагностики фонового заболевания, оценки эффективности лечения в разные периоды наблюдения, кроме клинических данных, использованы электрокардиография, холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография, исследование variability сердечного ритма, дисперсии реполяризации, поздних потенциалов желудочков, велоэргометрия, фармакологические пробы.

**Результаты.** Назначение этацизина оказалось эффективным у 71,3 % больных, в том числе для купирования приступов фибрилляции предсердий у 61,7 %, при желудочковой эктопии – у 78,9 %, для сохранения синусового ритма – у 58,4 %. Обращено внимание на эффективность терапии вагус-ассоциированной фибрилляции предсердий, при которой применение антиаритмических средств ограничено. За время исследования серьезных побочных реакций не наблюдали, что свидетельствует о допустимом профиле безопасности этацизина. Большинство нежелательных реакций (22,7 %) были предсказуемы, описаны в инструкции к препарату, связаны с фармакологическими особенностями реализации антиаритмического эффекта и разделены на группы: общие, внесердечные (4,5–9,1 %); связанные с электрофизиологическим воздействием на миокард (18,1 %), не выходящие за пределы нормы; единичные случаи (блокада правой ножки пучка Гиса, развитие ЭКГ-паттерна синдрома Бругада 1-го типа, бессимптомный эпизод желудочковой тахикардии), требующие отмены препарата.

**Выводы.** Этацизин – эффективный, безопасный, в том числе при длительном применении, антиаритмический препарат при условии правильного отбора больных (без выраженного структурного заболевания сердца), соблюдения рекомендованного алгоритма применения и контроля ЭКГ.

**Ключевые слова:** аритмии сердца, опыт лечения, этацизин, эффективность, безопасность.

## Clinical experience of pharmacotherapy of arrhythmias: focus on ethacizine – effectiveness and safety profile

M.V. Hrebenyk<sup>1</sup>, S.M. Masliy<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *I. Horbachevsky Ternopil State Medical University of Healthcare Ministry of Ukraine, Ternopil, Ukraine*

<sup>2</sup> *Rivne Regional Clinical Hospital, Rivne, Ukraine*

**The aim** – to evaluate the place of ethacizine in the contemporary treatment of arrhythmias by means of retrospective analysis of 30 years experience in the treatment of heart rhythm disorders in a cohort of cardiorheumatology patients, including comorbidity with diabetes mellitus and chronic obstructive pulmonary disease; to investigate catamnesis and survival of these patients for 15 years.

**Material and methods.** A 30 years' experience of treatment of extrasystoles and paroxysmal / persistent atrial fibrillation (AF) with ethacizine in 74 patients without significant structural heart disease has been analyzed retrospectively. Maximal duration of continuous therapy was 12 years, maximal duration of intermittent therapy was 20 years. In different periods, ECG, Holter ECG monitoring, echocardiography, heart rate variability analysis, dispersion of repolarization, late ventricular potentials, exercise stress testing, pharmacological tests were used along taking into account underlying condition and monitoring of treatment effectiveness.

**Results.** The use of ethacizine was effective in 71.3 % of patients, including AF interruption – in 61.7 %, ventricular ectopy control – in 78.9 %, maintenance of sinus rhythm in patients with paroxysmal AF – in 58.4 % cases. Therapy was more effective in vagus-mediated AF in which the use of antiarrhythmic agents is limited. No serious adverse events were registered throughout the whole period of observation, indicating an acceptable ethacizine safety profile. Most of adverse reactions were predictable (22.7 %) and described in the medication insert. These were related to the antiarrhythmic effect and might be classified into 3 categories: 1) general, extracardiac (4.5–9.1 %); 2) associated with electrophysiological effect upon myocardium (18.1 %), considered to be within the normal limits; 3) occasional cases (right bundle branch block, Brugada type 1 ECG pattern, asymptomatic episode of ventricular tachycardia), leading to the discontinuation of the drug.

**Conclusions.** Overall, ethacizine was effective and safe even for the long-term use provided the patients are selected properly (those without significant structural heart disease) and the recommended algorithm of use and control is followed.

**Key words:** cardiac arrhythmias, treatment experience, ethacizine, effectiveness, safety.