

# ЭТАЦИЗИН В КОРРЕКЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ НАРУШЕНИЙ РИТМА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

*В.Ю. Лишневская, М.С. Папуга*

*Институт геронтологии АМН Украины, Киев*

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, желудочковая экстрасистолия, коррекция, пожилой возраст, этацизин.

Лечение желудочковой экстрасистолии является одной из наиболее непростых задач современной кардиологии, решение которой в каждом конкретном случае требует отдельного подхода, а результат далеко не всегда оправдывает ожидания.

Взгляды на эту проблему на разных этапах развития кардиологической науки претерпевали значительные, зачастую диаметрально противоположные изменения — от категоричного утверждения о необходимости жесткой борьбы с минимальными проявлениями эктопической активности до не менее категоричного отказа от применения антиаритмических средств.

Такая неоднозначность продолжалась до тех пор, пока J.T. Bigger в 1984 г. не предложил разделить желудочковые нарушения ритма на три категории: доброкачественные, потенциально злокачественные, злокачественные [11]. К доброкачественным, вне зависимости от градации, он отнес экстрасистолы, возникающие у лиц без органического поражения сердца. Такие экстрасистолы не влияют на жизненный прогноз. К потенциально злокачественным были зачислены желудочковые экстрасистолы, возникающие с частотой более 10 в минуту у больных органическим заболеванием сердца со снижением сократительности левого желудочка. Злокачественными признаны пароксизмы стойкой желудочковой тахикардии, эпизоды фибрилляции желудочков, устраненные с помощью реанимационных мероприятий у пациентов с органическими заболеваниями сердца, особенно со снижением функции выброса левого желудочка менее 40%. Очевидно, что потенциально злокачественные и злокачественные желудочковые аритмии требуют коррекции, поскольку они чреватны высоким риском внезапной кардиальной смерти.

Наиболее распространенную группу больных, имеющих высокий риск кардиальной аритмической смерти, составляют пациенты с ишеми-

ческой болезнью сердца (ИБС). Именно у них желудочковая экстрасистолия высоких градаций (по модифицированной классификации Lown) является независимым предиктором внезапной смерти (Guidelines on prevention of sudden cardiac death, 2003, класс доказательности IIa) [6]. Согласно результатам исследования ARIC, проведенного с участием 15 070 пациентов в возрасте 45—64 года, 10-летняя смертность больных ИБС, имеющих по данным суточного мониторирования ЭКГ желудочковую экстрасистолию высоких градаций, в 3 раза (7,8 против 2,1%) превысила смертность при нормальном синусовом ритме [7, 9]. А по данным Stratificazione Prognostica dell'Angina Instabile Study, частая желудочковая экстрасистолия явилась независимым предиктором аритмической смерти также больных с нестабильной стенокардией [4].

Таким образом, необходимость купирования желудочковой экстрасистолии высоких градаций при ИБС на сегодняшний день не вызывает сомнений и, согласно ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death [5], проводить эту коррекцию следует преимущественно амиодароном и соталолом.

Эти два препарата показали наибольшую безопасность при применении у больных с поражением миокарда ишемического генеза и особенно у постинфарктных. Однако следует напомнить, что антиаритмическая эффективность амиодарона и соталолола, по данным объединенного анализа многоцентровых исследований, составляет в среднем 40—60% [2, 8, 10]. То есть около 50% пациентов, состояние которых требует приема антиаритмических средств, остаются без адекватной помощи. Учитывая, что речь идет о миллионах людей, чья жизнь ежедневно подвергается риску, такое положение вещей не может устраивать и требует более широкого применения других классов анти-

аритмических препаратов, показавших высокую антиаритмическую активность.

Одним из таких препаратов, высокая эффективность которого (от 54 до 90%) доказана многими исследованиями различного масштаба, является этацизин. Он принадлежит к ІС классу антиаритмических препаратов, механизм действия которых связан с влиянием на быстрые натриевые каналы. Отношение к препаратам этого класса после проведения исследований CAST I и CAST II было несколько осторожным, поскольку, как показал первичный анализ результатов исследований, у больных, перенесших инфаркт миокарда, подавление желудочковых экстрасистол с помощью препаратов ІС класса флекаинида, энкаинида и морицизина повышало риск внезапной и общей смертности [3]. Однако следует заметить, что во всех исследованиях, показавших негативное влияние антиаритмиков ІС класса на жизненный прогноз, эти препараты были назначены длительно, непрерывно и в больших дозах. При ретроспективном анализе результатов исследований CAST отмечено, что подавление желудочковых экстрасистол малыми дозами антиаритмиков может способствовать снижению риска внезапной смерти [1]. Кроме того, антиаритмические препараты ІС класса можно без опасения использовать для лечения желудочковых аритмий у больных с некоронарогенными заболеваниями миокарда, не сопровождающимися выраженным снижением сократительности миокарда, что было подтверждено в целом ряде локальных исследований.

Особую группу больных, применение любого класса препаратов у которых сопряжено с повышенным риском развития побочных эффектов, составляют лица пожилого возраста. В то же время у данной категории пациентов особенно широко распространены как ИБС, так и осложняющая ее течение желудочковая экстрасистолия. В связи с этим для подтверждения эффективности и безопасности приема этацизина при ИБС в пожилом возрасте был проведен 3-месячный курс терапии препаратом у лиц 60—74 лет, имеющих на фоне верифицированного диагноза ИБС желудочковую экстрасистолию высоких градаций по классификации Lown.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 23 больных ИБС II—III ФК 60—74 лет, имеющих, по данным суточного мониторирования ЭКГ, желудочковую экстрасистолию высоких градаций (III—V классов по классификации Lown).

Суточное мониторирование ЭКГ проведено на аппарате Custo-tera (Германия) и «Кардиотехника» (Россия). Во время мониторирования оценивали наличие и характер суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии.

Дисперсию QT регистрировали на электрокардиографе Megacart (Siemens, Германия), программная версия 4,8.

Вариабельность сердечного ритма проанализирована в соответствии с международными стандартами путем непрерывной регистрации ЭКГ в течение суток с помощью холтеровского монитора фирмы «Солвейг» (Украина).

После первичного обследования всем больным на фоне базисной терапии аспирином, ингибиторами АПФ и триметазидином был назначен этацизин в суточной дозе 150 мг. Повторное обследование проведено через 3 мес терапии.

Данные обработаны методами вариационной статистики с помощью компьютерной программы Excel.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно результатам анализа клинических данных, все получающие этацизин пациенты перенесли терапию удовлетворительно. Случаев отмены препарата в связи с непереносимостью или развитием побочных эффектов не было.

Наряду с хорошей переносимостью следует отметить выраженный антиаритмический эффект этацизина у 100% пациентов, принимавших препарат. Как свидетельствуют результаты суточного мониторирования ЭКГ, назначение этацизина приводило к более чем 75% снижению количества желудочковых и 68% уменьшению количества суправентрикулярных экстрасистол, что является показателем высокой антиаритмической эффективности препарата (табл. 1).

Таблица 1. Частота желудочковых и суправентрикулярных экстрасистол под влиянием терапии этацизином у больных ИБС старше 60 лет

Тип экстрасистол	До лечения	После лечения	P
Суправентрикулярные	1243 ± 32	312 ± 12	0,002
Желудочковые	4325 ± 21	325 ± 16	0,005
монотопные	2879 ± 42	129 ± 21	0,0067
политопные	1056 ± 19	78 ± 8	0,003
парные	842 ± 10	22 ± 6	0,0005
групповые (эпизоды)	239 ± 13	7 ± 6	0,0002
ранние	317 ± 31	—	0,00001

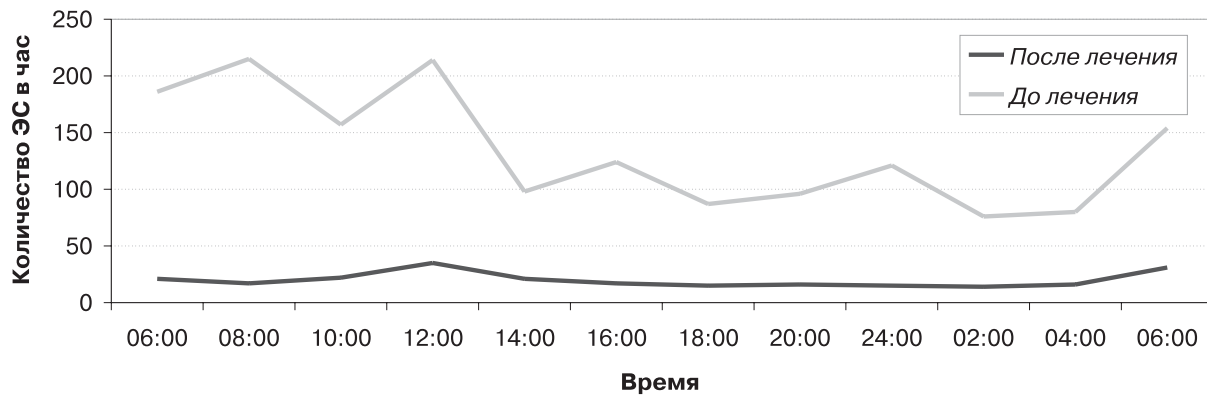


Рисунок. Суточная динамика уровня желудочковых экстрасистол под влиянием терапии этацизином у больных ИБС старше 60 лет

Таблица 2. Анализ спектральных показателей вариабельности ритма сердца у пациентов с ИБС пожилого возраста с желудочковой экстрасистолой высоких градаций (III—V классов по Lown) на фоне терапии этацизином

Показатель	До лечения	После лечения
VLF, мс <sup>2</sup>	1190 ± 110	1214 ± 79
LF, мс <sup>2</sup>	512 ± 32	501 ± 26
HF, мс <sup>2</sup>	171 ± 21	189 ± 23
LF/HF	2,04 ± 0,12	2,03 ± 0,14

Важно то, что препарат изменял не только среднее количество экстрасистол в сутки, но и влиял на их качественное соотношение — подавлял эктопические очаги ранней (R/T) желудочковой экстрасистолы, достоверно уменьшал количество пароксизмов желудочковой тахикардии и частоту полиморфной эктопической активности, снижал количество экстрасистол в час. Полученный результат может быть расценен как потенциально перспективный для улучшения прогноза выживаемости пациентов.

Также следует отметить возможность контроля этацизином суточной динамики экстрасистол — регулярный прием препарата приводил к равномерному уменьшению количества экстрасистол в течение суток, что особенно важно для пожилых пациентов, зачастую имеющих максимальный пик эктопической активности в предутренние часы — время наибольшего риска развития острых сосудистых событий (рисунок).

Важной отличительной особенностью препарата является то, что он не влияет на частоту сердечных сокращений, что позволяет использовать этацизин у больных с желудочковыми нарушениями ритма на фоне брадикардии (исключая синдром слабости синусового узла).

В пользу безопасности применения препарата у больных с хроническим течением ИБС свидетельствуют результаты изучения на фоне терапии этацизином уровня симпатической активности и дисперсии интервала QT — важных предикторов внезапной аритмической смерти. Согласно получен-

ными данным, препарат не провоцировал развития симпатикотонии (табл. 2) и не увеличивал дисперсии проведения импульса в различных зонах миокарда (38 мс — до лечения и 40 мс — после).

Учитывая это, а также полученные нами ранее данные об отсутствии кардиодепрессивного эффекта при длительном приеме препарата, этацизин как эффективный и безопасный антиаритмический препарат может быть рекомендован для широкого применения у пациентов с ИБС пожилого возраста, имеющих показания к назначению антиаритмической терапии.

#### ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты исследования показали, что этацизин является эффективным и безопасным антиаритмическим препаратом высокого уровня антиаритмической эффективности (75% снижения количества желудочковых и 68% уменьшения количества суправентрикулярных экстрасистол), активно подавляющим проявления ранней и полиморфной эктопической активности, контролирующим суточную динамику количества экстрасистол. При этом препарат не обладает симпатолитическим и кардиодепрессивным действием и не влияет на длительность дисперсии интервала QT, что позволяет считать его безопасным и потенциально перспективным для улучшения прогноза выживания больных пожилого возраста со стабильным течением ИБС.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Голицын С.П. Лечение желудочковых аритмий с позиции первичной и вторичной профилактики внезапной смерти // Сердечная недостаточность.— 2001.— № 2.— С. 201—208.
2. Преображенский Д.В., Сигоренко Б.А., Лебедева О.В. и др. Амiodарон (Кордарон): место в современной антиаритмической терапии // Клиническая фармакология и терапия.— 1999.— № 8 (4).— С. 71—77.
3. 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 // N. Engl. J. Med.— 1989.— Vol. 321.— P. 406—412.
4. Gaetano Lanza. Arrhythmias, autonomic function predict unstable angina risk // Heart.— 2006.— Vol. 92.— P. 1055—1063.
5. Guideline for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death // Eur. heart J.— 2006.— Vol. 27.— P. 2099—2140.
6. Guideline on prevention of sudden cardiac death // Eur. heart J.— 2001.— Vol. 22.— P. 1374—1450.
7. Mason J.W. A comparison of seven antiarrhythmic drugs in patients with ventricular tachyarrhythmias. // N. Engl. J. Med.— 1993.— Vol. 329.— P. 452—458.
8. Reiffel J.A., Hahn E., Hartz V. et al. Sotalol for ventricular tachyarrhythmias: betablocking and class III contributions and relative efficacy vs class I drugs after prior drug failure. // Am. J. Cardiol.— 1997.— Vol. 79.— P. 1008—1053.
9. Ross Simson. Ventricular premature complexes predict CHD mortality // Am. J. Cardiol.— 2006.— Vol. 98.— P. 1609—1612.
10. Roy D., Talajic M., Dorian P. et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation // N. Engl. J. Med.— 2000.— Vol. 342.— P. 913—920.
11. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. The Sicilian Gambit. A New Approach to the Classification of Antiarrhythmic Drugs Based on Their Actions on Arrhythmogenic Mechanisms // Circulation.— 1991.— Vol. 84.— P. 1831—1851.

## ЕТАЦИЗИН У КОРЕКЦІЇ ШЛУНОЧКОВИХ ПОРУШЕНЬ РИТМУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ПОХИЛОГО ВІКУ

В.Ю. Лішневська, М.С. Папуга

Для підтвердження ефективності та безпечності застосування етацизину у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) похилого віку проведено 3-місячний курс терапії препаратом в осіб віком 60—74 років, що мали на тлі верифікованого діагнозу ІХС шлуночкову екстрасистолію високих градацій за класифікацією Lown. Оцінено дані добового моніторингу ЕКГ, результати вивчення дисперсії інтервалу QT, варіабельності серцевого ритму. Всі хворі на тлі базисної терапії аспірином, інгібіторами АПФ і триметазидином отримували етацизин в добовій дозі 150 мг.

Результати дослідження свідчать, що етацизин є ефективним та безпечним антиаритмічним препаратом високого рівня антиаритмічної ефективності (75% зниження кількості шлуночкових та 68% зменшення кількості суправентрикулярних екстрасистол), що активно пригнічує вияви ранньої та поліморфної ектопічної активності, контролює добову динаміку кількості екстрасистол. Препарат не має симпатолітичної та кардіодепресивної дії, не впливає на тривалість дисперсії інтервалу QT, що дає змогу вважати його безпечним і потенційно перспективним для поліпшення прогнозу виживання осіб похилого віку зі стабільним перебігом ІХС.

## ETAZICINE IN THE CORRECTION OF VENTRICULAR RHYTHM DISTURBANCES IN THE ELDERLY PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

V.Yu. Lishnevskaya, M.S. Papuga

To confirm efficacy and safety of Etazicine use in elderly patients with ischemic heart disease (IHD) the course therapy with this drug of 3 months duration was held on subjects aged 60—74 years old with the verified IHD diagnosis and ventricular premature beats of the high Lown grades. The assessment has been made for the data of 24-hours ECG monitoring, results of the study of QT interval dispersion, and heart rate variability. All patients received Etazicine in a daily dose of 150 mg against the background of the basic therapy with aspirin, ACE inhibitors and trimetazidine.

The results of the study showed that Etazicine is an effective and safe anti-arrhythmic drug with the high level of anti-arrhythmic efficacy (75% reduction of the number of ventricular and 68% reduction of the number of the supra-ventricular premature beats). It actively suppresses the signs of the early and polymorph entopic activity, and controls the 24-hours dynamics of the premature beats number. The drug has no sympatholytic and cardiodepressive actions, it does not affect the duration of QT interval dispersion, that enables to consider it as the safe and potentially perspective for the improvement of the survival prognosis of the elderly patients with the stable IHD course.