Новый подход к оценке эффективности и безопасности этацизина у пациентов без структурной патологии сердца

Д.А. ЦАРЕГОРОДЦЕВ, Е.А. ОКИШЕВА, Е.И. ГРАЧЕВА, А.В. СЕДОВ, В.А. СУЛИМОВ

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

The new approach to efficiency and safe evaluation of etacizin in patients without morfological heart pathology

D.A. TSAREGORODTSEV, E.A. OKISHEVA, E.I. GRACHEVA, A.V. SEDOV, V.A. SULIMOV

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Ключевые слова: этацизин, турбулентность ритма сердца, микровольтная альтернация зубца Т, вариабельность ритма сердца, желудочковая экстрасистолия, фибрилляция предсердий.

Key words: ethacyzin, heart rate turbulence, T-wave alternans, heart rate variability, ventricular premature beats, atrial fibrillation.

Применение антиаритмических препаратов I класса в клинической практике прошло путь от широкого распространения в 80-х и начале 90-х годов XX века до резкого сужения показаний и исчезновения из аптечной сети ряда лекарственных средств в последующие два десятилетия, прошедшие после опубликования результатов исследований CAST и CAST II [25, 39].

Однако отсутствие новых антиаритмических средств, недоступность в Российской Федерации ряда лекарственных препаратов III класса, недостаточная антиаритмическая активность имеющихся в распоряжении кардиолога β-блокаторов, d,l-соталола, внекардиальные побочные эффекты амиодарона, наличие резистентных форм аритмий — все это способствовало тому, что в течение последних 5—7 лет после почти двадцатилетнего перерыва внимание исследователей вновь привлекли антиаритмические препараты IC класса, в том числе синтезированные в СССР.

В большинстве работ [4, 8, 9, 16] предприняты попытки расширения показаний к применению этих средств за счет использования у пациентов с «умеренными органическими изменениями сердца». Само это понятие трактуется авторами по-разному, но среди прочих нозологий, как правило, включает стабильные формы ишемической болезни сердца (ИБС). Причем в современных исследованиях во главу угла ставятся вопросы безопасности антиаритмической терапии, поскольку именно частота проаритмических эффектов является основным фактором, лимитирующим в настоящее время применение любого антиаритмика. Данная проблема представляется весьма тесно связанной с проблемой жизнеугрожающих желудочковых тахиаритмий и внезапной сердечной смерти (ВСС) в целом.

За последние годы к предикторам риска смерти от желудочковых нарушений ритма добавился ряд новых неинвазивных электрофизиологических (электрокардиографических) показателей. Среди них наиболее интересными представляются турбулентность ритма сердца (ТРС) и микровольтная альтернация зубца Т (мАЗТ). Несмотря на достаточно большое количество научных исследований, демонстрирующих целесообразность применения данных предикторов в стратификации риска ВСС, многие аспекты их практического применения остаются малоизученными. К таким аспектам можно отнести и влияние на ТРС и мАЗТ антиаритмических препаратов. Если динамика данных показателей при применении β-блокаторов и амиодарона рассматривалась в ряде исследований [12, 24, 26—28, 30, 31, 33, 37, 42], то воздействие на новые предикторы ВСС антиаритмиков I класса не изучено.

Цель настоящего исследования — изучение влияния антиаритмического препарата IC класса этацизина (диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин) на неинвазивные электрофизиологические предикторы ВСС — ТРС, вариабельность ритма сердца (ВРС) и мАЗТ.

Материал и методы

В исследование были включены 33 пациента (9 мужчин и 24 женщины) в возрасте старше 18 лет (средний возраст 49,2±17,9 года) без структурной патологии сердца.

Показанием к назначению этацизина явилась плохая переносимость нарушений ритма: частой желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) — у 20, среднее количество экстрасистол за сутки 11 647 (6586; 19 569); пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП) — у 10, частой наджелудоч-

© Коллектив авторов, 2014

e-mail: tsaregorodtsev@mail.ru

ковой экстрасистолии (НЖЭ) — у 3 пациентов, имевших от 8000 до 15 000 экстрасистол за сутки.

Критериями исключения из исследования были ИБС, пороки сердца, кардиомиопатии, хроническая сердечная недостаточность II—IV функционального класса, гипертрофия левого желудочка ⩾14 мм, наличие имплантированного электрокардиостимулятора, синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта (в связи с невозможностью адекватной оценки мАЗТ при данной патологии), нарушения проводимости, синдром слабости синусного узла, сопутствующее онкологическое заболевание, тиреотоксикоз, выраженная анемия (гемоглобин <90 г/л).

Всем пациентам исходно проводили стандартное клиническое обследование, регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях (QRS 88±5 мс, PQ 162±31 мс), эхокардиографию (фракция выброса левого желудочка 60,2±5,8%, толщина межжелудочковой перегородки 0,96±0,13 см, толщина задней стенки левого желудочка 1,0±0,12 см, конечный диастолический размер левого желудочка 4,8±0,6 см, конечный диастолический объем левого желудочка 84,9±25,1 мл).

При наличии жалоб на боли в области сердца, а также у мужчин старше 50 лет и у женщин старше 60 лет вне зависимости от наличия кардиалгий проведены нагрузочные тесты для исключения стресс-индуцированной ишемии миокарда: у 11 больных тредмил-тест или велоэргометрия, у 5 — сцинтиграфия миокарда. В одном случае выполнена прямая коронарография, еще в 6 — мультиспиральная компьютерная томография—коронарография. У 7 больных с частой ЖЭ проведена магнитно-резонансная томография сердца для исключения аритмогенной дисплазии.

У 12 (36%) пациентов диагностирована гипертоническая болезнь, у 8 (24%) в качестве причины аритмий предполагался перенесенный миокардит, у остальных 13 (40%) нарушения ритма расценены как идиопатические. Лекарственная терапия при наличии показаний включала антигипертензивные препараты (у 5 больных — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, у 5 — тиазидные или тиазидоподобные диуретики, у 3 — блокаторы рецепторов ангиотензина II, у 2 — дигидропиридиновые антагонисты кальция), а также антикоагулянты согласно действующим рекомендациям (у 5 пациентов с ФП).

Всем пациентам был назначен этацизин в начальной дозе 75 мг/сут. Увеличение дозы происходило через 1—2 дня до 100 мг, затем через такой же интервал времени до 150 мг/сут. У 9 (27%) больных хороший эффект отмечен при приеме 100 мг/сут, поэтому дальнейшего увеличения дозы не последовало.

Холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ проводили исходно и на 2-й день достижения целевой дозы (100 или 150 мг/сут) этацизина. Для анализа суточной записи ЭКГ использовали программное обеспечение Cardioday Getemed («General Electric», США). Определяли минимальную, максимальную и среднюю частоту сердечных сокращений (ЧСС) днем и ночью, вид и число нарушений ритма и проводимости, динамику сегмента ST.

Для оценки ВРС с помощью встроенного в программу метода временно́го анализа определяли SDNN (стандартное отклонение всех интервалов NN) и pNN50 (процент пар последовательных интервалов NN, различающихся более чем на 50 мс). ТРС рассчитывали с помощью автоматического программного метода, основанного на определении различий в продолжительности интервалов RR после ЖЭ. Определяли показатели turbulence onset (TO; начало турбулентности — величина учащения синусового ритма после ЖЭ) и turbulence slope (TS; наклон турбулентности — интенсивность замедления синусового ритма после его учащения в постэкстрасистолическом периоде). За патологические значения принимали TO ⩾0, TS ⩽2,5 мс/RR. В отсутствие на протяжении записи ЖЭ, пригодных для анализа, ТРС считали нормальной [21, 22]. мАЗТ рассчитывали по методу модифицированной скользящей средней [34] в 2 холтеровских отведениях. Использовали фактор актуализации (ФА) 1/8 и 1/32, отражающий количество комплексов QRS, для которого проводится усреднение. По методике, ранее описанной нами [13], оценивали следующие значения мАЗТ: максимальное значение в течение суток ($мАЗТ_{max}$), значение при ЧСС 100 уд/мин ($мАЗТ_{100}$) и в 05:00 часов ($мАЗТ_{5:00}$). Суммарно для каждого пациента определяли 12 показателей мАЗТ.

Оценку эффективности этацизина у пациентов с экстрасистолией проводили по результатам ХМ. Хорошим считали эффект при уменьшении суточного количества экстрасистол на 75% и более, сомнительным — при уменьшении на 50—74%. При снижении числа экстрасистол за сутки менее чем на 50% препарат считали неэффективным и заменяли другим антиаритмиком. У больных с приступами ФП помимо непосредственного результата (отсутствие эпизодов ФП, уменьшение числа НЖЭ и ЖЭ при контрольном ХМ) учитывали клинический эффект в течение срока, как минимум двукратно превышающего исходную частоту рецидивирования пароксизмов, и составившего от 2 мес до 1 года. Эффект расценивали как хороший в отсутствие рецидива ФП за этот период, как частичный — при существенном уменьшении частоты и длительности пароксизмов.

Статистический анализ. Обработку полученных данных осуществляли с помощью программного обеспечения SPSS версии 17.0. Для нормального распределения данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение, в иных случаях указана медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль) или процент от общего числа пациентов. Достоверность различий при нормальном распределении оценивали с помощью двустороннего *t*-критерия, в остальных случаях — с помощью непараметрических методов (критериев Манна—Уитни, Вилкоксона, χ^2). Корреляционные взаимосвязи исследовали с помощью регрессионного анализа и коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Вероятность $p<0,05$ считали достаточной для вывода о достоверности различий между вариационными рядами; при $p>0,05$, но менее 0,1 разницу между величинами расценивали как имеющую тенденцию к различию.

Результаты

Хороший антиаритмический эффект терапии отмечен у 13 (65%) пациентов с ЖЭ, сомнительный — у 3 (15%), у 4 (20%) препарат был неэффективен. В данной подгруппе среднее количество ЖЭ уменьшилось с 11 647 (6586; 19 569) до 742 (6; 4738) за сутки ($p<0,05$), а парных ЖЭ (исходно выявлены у 9 (27%) больных) — с 5 (1; 20) до 0 (0; 1) за сутки ($p<0,02$). У 3 пациентов с исходно реги-

***Таблица 1*. Динамика частоты сердечных сокращений (ЧСС) на фоне приема этацизина**

ЧСС, уд/мин		Исходно	На фоне приема этацизина
Максимальная	днем	124±20	118±16*
	ночью	92±17	89±13
Минимальная	днем	64±10	64±9
	ночью	56±10	57±9
Средняя	днем	80±13	78±8
	ночью	65±11	65±9

Примечание. * — p=0,017.

***Таблица 2*. Динамика показателей вариабельности и ТРС на фоне приема этацизина**

Показатель	Исходно	На фоне приема этацизина
SDNN, мс	156 (118; 173)	137 (98; 166)*
pNN50, %	11 (6; 22)	8 (4; 11)**
ТО	–0,02 (–0,04; 0)	–0,02 (–0,03; 0)
TS, мс/RR	7,8 (5,2; 15,6)	6,7 (4,3; 14,0)
Частота нарушения ТРС всех типов	9 (28)	10 (31)
Частота нарушения одновременно ТО и TS	0	1 (3)
Частота изолированного нарушения ТО	8 (24)	8 (24)
Частота изолированного нарушения TS	1 (3)	1 (3)

Примечание. Данные представлены в виде медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль) или абсолютного числа больных (процент от общего числа больных). * — p=0,019; ** — p<0,001. ТО — начало турбулентности; TS — наклон турбулентности.

стрировавшейся неустойчивой желудочковой тахикардией (у 1 пациентки — в виде непрерывно рецидивировавших приступов с ЧСС 100—120 уд/мин) при контрольном ХМ отмечено полное устранение данного вида аритмии.

Препарат оказался эффективен в 2 случаях частой НЖЭ: при контрольном ХМ экстрасистолия практически не регистрировалась. Еще у одного пациента уменьшение числа НЖЭ за сутки составило 69% (эффект сомнительный).

При ФП препарат характеризовался меньшей эффективностью — эффект оценен как хороший у 5 больных из 10, как частичный — у 2, еще у 3 этацизин был неэффективен.

Среди пациентов, которым этацизин был назначен как первый антиаритмик (n=13), препарат оказался эффективным у 12 (92%). Хороший эффект этацизина также отмечен у 9 больных, ранее безуспешно принимавших другие антиаритмические препараты: лаппаконитина гидробромид (6 пациентов), d,l-соталол (5 пациентов), амиодарон (4 больных), пропафенон (2 пациента). Среди 11 больных, у которых этацизин был неэффективен или отмечался лишь частичный результат лечения, в анамнезе имелись указания на исходную или развившуюся в последующем нечувствительность к лаппаконитина гидробромиду и пропафенону (по 6 пациентов), d,l-соталолу и амиодарону (по 4), хинидину (1).

Все оцениваемые показатели ЧСС на фоне приема этацизина изменились недостоверно, за исключением максимальной ЧСС в дневное время, которая статистически значимо снизилась **(табл. 1)**.

На фоне приема этацизина отмечено достоверное уменьшение средних значений SDNN, pNN50 **(табл. 2)**, что указывает на относительное увеличение симпатической активности и снижение вагусных влияний. Уменьшение SDNN выявлено у 25 (74%) пациентов, pNN50 —у 23 (70%), причем для SDNN величина снижения в среднем на 27 (13—47) мс коррелировала с исходным значением показателя (r_s=0,589; p=0,002).

Оценить ТРС удалось исходно у 31 пациента, а на фоне приема этацизина ЖЭ, подходящие для анализа ТРС, зарегистрированы лишь у 26 больных. Исходно нарушения ТРС выявлены у 28% пациентов, причем у всех — нарушения первого типа, когда в зоне патологических значений находятся либо ТО, либо TS. Значимого изменения частоты нарушений ТРС на фоне приема препарата не произошло: число пациентов с нарушением первого типа не изменилось, но у одного пациента зарегистрировано нарушение ТРС второго типа (патологические значения и ТО, и TS). Средние значения показателей ТРС также изменились недостоверно **(см. табл. 2)**.

В общей группе на фоне приема этацизина мАЗТ изменилась недостоверно. Лишь для мАЗТ, измеренной в ранние утренние часы (первое и второе отведения при ФА 1/8), а также для $мАЗТ_{100}$ (первое отведение, ФА 1/8) выявлена тенденция к снижению **(табл. 3)**. Однако именно $мАЗТ_{5:00}$, измеренная в первом мониторном отведении при ФА 1/8, исходно продемонстрировала прямую корреляцию с числом ЖЭ за сутки (r_s=0,428; p=0,016) **(рис. 1)**. Анализ, проведенный в подгруппе пациентов с ЖЭ, показал, что на фоне приема этацизина $мАЗТ_{5:00}$, измеренная при ФА 1/8, достоверно снизилась в первом (с 18 [10; 45] мкВ до 10 [7; 16] мкВ; p=0,004) и втором (с 12 [8; 23] до 9 [5; 16]; p=0,049) мониторных отведениях **(рис. 2)**.

***Таблица 3*. Динамика микровольтной альтернации зубца Т (мАЗТ) на фоне приема этацизина (*n*=33)**

Показатели mTWA			Исходно	На фоне приема этацизина
показатель	отведение	ФА		
$мАЗТ_{max}$, мкВ	Первое	1/8	91 (75; 119)	87 (68; 108)
		1/32	41 (31; 64)	44 (29; 60)
	Второе	1/8	84 (59; 99)	92 (73; 108)
		1/32	35 (28; 60)	44 (32; 59)
$мАЗТ_{5:00}$, мкВ	Первое	1/8	14 (10; 20)	12 (7; 18)*
		1/32	4 (1; 7)	4 (1; 7)
	Второе	1/8	12 (9; 22)	9 (5; 15)**
		1/32	3 (1; 6)	3 (1; 6)
$мАЗТ_{100}$, мкВ	Первое	1/8	64 (46; 101)	62 (27; 90)***
		1/32	32 (18; 50)	31 (16; 53)
	Второе	1/8	63 (40; 96)	66 (34; 96)
		1/32	29 (15; 52)	31 (21; 46)

Примечание. *— p=0,07; ** — p=0,063; *** — p=0,076.

Обсуждение

В настоящем исследовании нами впервые предпринята оценка влияния давно применяемого в практической кардиологии препарата этацизин на новые неинвазивные предикторы риска ВСС. По нашему мнению, изучение данного вопроса может представлять интерес с нескольких точек зрения.

1. Уточнение методических аспектов использования новых предикторов ВСС. Применяя на практике любой медицинский показатель, мы должны четко представлять факторы, которые влияют на его формирование. Относительно рассматриваемого вопроса данное положение может быть сформулировано так: «можем ли мы получить истинные значения ТРС, мАЗТ на фоне приема антиаритмиков или для адекватной оценки требуется отмена препаратов?».

Данные о влиянии антиаритмиков на ТРС и мАЗТ в литературе немногочисленны и противоречивы. β-Блокаторы, по результатам одних исследований, не влияют на показатели ТРС [12, 32] и мАЗТ [12, 42], по другим сообщениям, снижают мАЗТ [24, 30], TS, но не влияют на значения ТО [33, 37]. Амиодарон, по данным W. Grimm и соавт., у больных с дилатационной кардиомиопатией [26, 27] и по результатам нашего исследования [12] у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, не продемонстрировал достоверного влияния на ТРС. В отношении изменений мАЗТ на фоне приема амиодарона данные противоречивы: отмечено как снижение [28], так и повышение [12, 30] этого показателя.

Сведения о динамике ТРС и мАЗТ при применении антиаритмиков класса IC в литературе практически отсутствуют. Можем отметить лишь экспериментальную работу H. Tachibana и соавт. [38], которые при интракоронар-

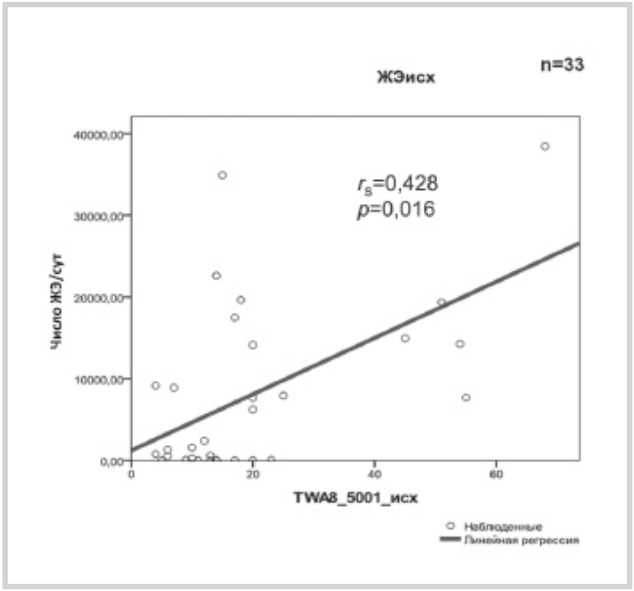

***Рис. 1*. Связь суточного количества ЖЭ и мАЗТ в 5:00 у больных без структурной патологии сердца.**

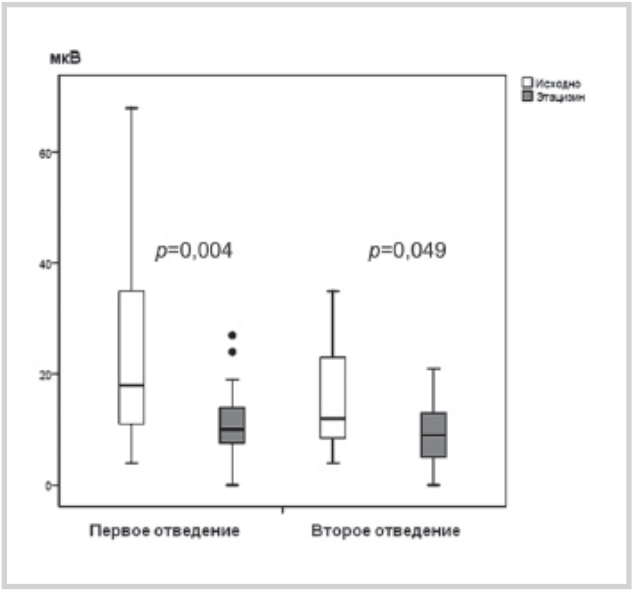

***Рис. 2*. Динамика $мАЗТ_{5:00}$ (ФА 1/8) у больных с частой ЖЭ на фоне терапии этацизином.**

ном введении антиаритмических препаратов анестезированным собакам выявили появление альтернации сегмента ST, более выраженной на фоне введения больших доз флекаинида по сравнению с дизопирамидом и лидокаином. Причем вслед за появлением альтернации флекаинид провоцировал спонтанную фибрилляцию желудочков [38]. В нашем исследовании этацизин, применяемый в средних терапевтических дозах у больных с желудочковыми аритмиями в отсутствие структурной патологии сердца, вызывал достоверное снижение мАЗТ, оцениваемой в ранние предутренние часы. Определение данного показателя ранее предложено нами [13], во-первых, с целью стандартизации условий измерения мАЗТ (одно и то же время измерения и физиологическое состояние), во-вторых, исходя из данных о повышении частоты ВСС в утренние часы [34]. С этой точки зрения, кажется весьма символичной выявленная положительная корреляция мАЗТ с числом ЖЭ за сутки. Ранее корреляцию мАЗТ с выраженностью аритмического синдрома (с $мАЗТ_{max}$) мы обнаруживали у пациентов с ИБС [11] и гипертрофической кардиомиопатией [18]. Обсуждая вопрос о механизмах действия этацизина на уровень мАЗТ, необходимо отметить, что в настоящее время основной гипотезой происхождения мАЗТ является предположение о взаимосвязи изменения морфологии зубца Т с колебаниями уровня кальция в кардиомиоцитах (прежде всего с его обменом между цитозолем и саркоплазматической сетью), приводящими к изменениям продолжительности потенциала действия (ПД) по типу длинный—короткий—длинный и (согласно так называемому феномену реституции ПД) появлению дисперсии реполяризации [1, 40]. Для запуска желудочковых тахиаритмий по механизму re-entry необходимо также появление так называемой дискордантной альтернации: возникновение длинного и короткого ПД в соседних участках миокарда, что приводит к дроблению фронта волны деполяризации, появлению пространственной дисперсии реполяризации и условий для формирования однонаправленного блока проведения. Таким образом, несмотря на то, что точные механизмы этого явления продолжают обсуждаться, в настоящее время принято считать, что мАЗТ является отражением электрической нестабильности миокарда.

Как известно, этацизин блокирует натриевые каналы и частично — медленный входящий кальциевый ток, а также замедляет скорость проведения в различных отделах миокарда [3, 15]. Способность блокаторов натриевых каналов уменьшать мАЗТ и улучшать выживаемость пациентов продемонстрирована для ранолазина. Однако в этом случае речь идет о блокаде позднего натриевого тока [35, 36]. N. Kavesh и соавт. [29] указывают на уменьшение частоты положительного теста на мАЗТ на фоне внутривенной инфузии прокаинамида. Вместе с тем для антиаритмиков класса IA характерно более выраженное влияние на длительность ПД по сравнению с таковым у класса IC [7]. Таким образом, роль блокады этацизином быстрых натриевых каналов для снижения степени мАЗТ неясна. Более логичным представляется объяснение выявленных закономерностей блокадой кальциевых каналов. В ряде экспериментов, выполненных 20—25 лет назад, показано, что антагонисты кальция могут уменьшать уровень макроальтернации зубца Т, однако до сих пор клинические подтверждения этих экспериментальных данных получены лишь для пациентов со стенокардией Принцметала [40]. Третья гипотеза, которая может быть предложена в данной ситуации: уменьшение мАЗТ происходит за счет равномерного снижения скорости проведения в желудочковых волокнах, замедляя проведение реституции ПД и препятствуя развитию дискордантной альтернации. Однако, если это предположение верно, то важнейшим условием такого эффекта является гомогенность самого миокарда. В противном случае (например, в условиях ишемии, реперфузии, при выраженной гипертрофии миокарда, наличии постинфарктных рубцов) данный эффект может иметь прямо противоположное значение и привести к усилению пространственной гетерогенности с проаритмогенным эффектом.

ТРС, как и ВРС, относится к группе предикторов ВСС, характеризующих состояние вегетативной нервной системы. Ранее влияние антиаритмиков I класса на ТРС не изучалось, однако в ряде научных исследований оценивалась динамика показателей ВРС на фоне приема этацизина [5, 6, 10, 14]. Чаще авторами [6, 10] отмечается относительное снижение парасимпатической активности, что совпадает с полученными нами данными о достоверном уменьшении SDNN и pNN50 и объясняется холинолитическими свойствами препарата [15]. Причем по сообщению Е.Г. Павлова [14], аналогичная динамика временны́х показателей ВРС отмечена и при комбинации этацизина с β-блокаторами. Напрашиваются два вывода относительно показаний к применению этацизина: 1) наиболее целесообразно его применение у лиц с исходной ваготонией (максимальная эффективность антиаритмика именно при таком вегетативном балансе отмечена в большинстве работ [5, 16, 19]), которая чаще свойственна лицам без органических заболеваний сердца (например, изолированной ФП) [6]; 2) напротив, для пациентов с симпатикотонией, свойственной ряду органических заболеваний сердца (особенно при наличии хронической сердечной недостаточности) дополнительное снижение «парасимпатической защиты» может иметь неблагоприятные последствия. Учитывая данные Е.Г. Павлова [14], даже комбинация этацизина с β-блокаторами в такой ситуации не позволяет полностью избежать этого нежелательного эффекта.

Значимой динамики ТРС при применении этацизина мы не выявили. В настоящее время в генезе феномена ТРС большое значение отводят барорефлексу. Происхождение ТО объясняют увеличением ЧСС в ответ на снижение артериального давления, вызванное ЖЭ, а TS — постэкстрасистолическим потенцированием, сопровождающимся повышением артериального давления и снижением ЧСС [22, 41]. Таким образом, регуляторные механизмы ТРС и ВРС совпадают лишь частично. Не случайно корреляции показателей этих двух феноменов в большинстве исследований (включая наши собственные) были весьма слабыми [11, 18, 23]. Тем не менее вопрос о влиянии этацизина на ТРС нуждается в дополнительном уточнении. Возможно, что в нашем исследовании выявить значимую динамику показателей не позволило ограниченное число пациентов: оценить ТРС на фоне приема препарата удалось лишь у 79% больных вследствие высокой эффективности антиаритмика и практически полного устранения ЖЭ, необходимой для определения ТРС.

2. Можно предположить, что улучшение тех или иных показателей, используемых в стратификации риска ВСС, является отражением снижения степени риска: например, при нормализации ТРС — за счет повышения вагусных влияний, а при снижении мАЗТ — за счет уменьшения электрической нестабильности миокарда [40]. Как ни странно, это, казалось бы, очевидное положение на настоящий момент не имеет твердого научного подтверждения. Не проводилось исследований, продемонстрировавших, что под воздействием антиаритмического препарата происходит улучшение показателей ТРС и мАЗТ одновременно с достоверным уменьшением частоты ВСС. Ранее мы отмечали, казалось бы, парадоксальное повышение мАЗТ у больных с ИБС на фоне приема амиодарона [12], а также препарата ω3-полиненасыщенных жирных кислот омакора [2] — лекарственных средств, доказавших свою эффективность в профилактике ВСС у больных, перенесших инфаркт миокарда [20]. При этом и в том, и в другом случае антиаритмический эффект был совершенно отчетливым. При использовании этацизина ситуация оказалась более «логичной»: выявлена исходная корреляция числа ЖЭ и мАЗТ; на фоне приема препарата мАЗТ значимо снизилась, что сочеталось с хорошим антиаритмическим эффектом. Конечно, выявленные различия в действии лекарственных препаратов нуждаются в дальнейшем уточнении, но нам хотелось бы подчеркнуть прежде всего различный контингент больных, участвовавших в этих исследованиях. В настоящее исследование мы принципиально включали лишь пациентов без структурной патологии сердца. Как ни странно, эффективность этацизина в этой, по сути, целевой категории пациентов изучена плохо. В «докастовскую эру» разделению пациентов с аритмиями по этиологии заболевания не придавалось значения [3], а в последние годы большинство исследований направлено на расширение показаний к использованию препарата, и больные с ИБС включались в них уже по принципиальным соображениям [6, 9, 14, 16, 17]. Исключением может служить работа Е.В. Шляхто и соавт. [19], в которой анализируется эффективность этацизина при лечении желудочковых аритмий у пациентов без структурной патологии сердца. Хороший результат получен в 77% случаев. Сопоставимая эффективность препарата выявлена в большинстве исследований при нарушениях ритма самой различной этиологии. Как правило, отмечается лучший эффект этацизина при желудочковых (54—88%, в среднем около 80%), чем при наджелудочковых аритмиях (при ФП 60—68%, при НЖЭ 63—67%). Полученные нами данные в целом сопоставимы с результатами большинства исследований. Несколько меньшая эффективность этацизина в нашей работе может быть объяснена меньшими дозами препарата, не превышающими 150 мг/сут, более строгими критериями оценки по сравнению с частью исследований, выполненных ранее (суммируя хороший и неполный результат, мы получили сопоставимую эффективность), а также особенностями контингента больных — препарат не оказывал должного эффекта в основном у пациентов, рефрактерных к большинству антиаритмических препаратов.

3. С учетом полученных сведений о достоверном снижении мАЗТ при назначении этацизина можно попытаться проследить связь исходного уровня и/или степени снижения мАЗТ со степенью эффективности антиаритмика и использовать такие данные для прогнозирования эффекта препарата. Безусловно, настоящая работа имеет ограничение в этом плане ввиду небольшого числа пациентов, включенных в исследование. Его продолжение позволит проверить высказанную гипотезу.

Второй важный аспект данной проблемы — попытка прогнозирования проаритмии на основании динамики неинвазивных предикторов ВСС. Подобные мысли ранее высказывались T. Klingenheben [30], который, описывая появление ранее не существовавшей мАЗТ на фоне приема амиодарона, указал на возможную ценность данного показателя в прогнозировании проаритмического действия препарата. С этой точки зрения, у лиц без структурной патологии сердца этацизин в целом продемонстрировал благоприятные тенденции — отсутствие влияния на ТРС, улучшение мАЗТ. Достоверное снижение ВРС у данной категории больных трудно считать чем-то неприемлемым. Наоборот, такой результат может иметь положительное значение у больных с исходной ваготонией [19]. Во всяком случае, у наших пациентов ни одного случая желудочковой проаритмии не отмечено.

Выводы

Этацизин у пациентов без структурной патологии сердца эффективно устраняет ЖЭ (в 65% случаев) и НЖЭ (67%), предотвращает рецидивы пароксизмов ФП у 50% пациентов. Исключение органических заболеваний сердца способствует безопасному применению препарата. Значения мАЗТ, измеренной в ранние утренние часы ($мАЗТ_{5:00}$), у лиц без структурной патологии сердца коррелируют с количеством ЖЭ за сутки. У пациентов с частой ЖЭ этацизин достоверно уменьшает $мАЗТ_{5:00}$. Значение данных изменений, как и их механизмы, нуждаются в уточнении. Не выявлено достоверного влияния препарата на ТРС. Снижение временны́х показателей ВРС на фоне приема этацизина объясняется холинолитическим эффектом и подтверждает целесообразность применения препарата у больных с исходной ваготонией.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бокерия О.Л., Базаев В.А., Санакоев М.К.* Микровольтная альтернация Т-волны: механизмы и применение как предиктора внезапной сердечной смерти. Анналы аритмол 2010; 1: 11—20.
2. *Гавва Е.М., Царегородцев Д.А., Мамедов И.С., Сулимов В.А.* Влияние ω-3 полиненасыщенных жирных кислот на предикторы внезапной сердечной смерти у пациентов с ишемической болезнью сердца и желудочковыми нарушениями ритма. Кардиология 2012; 7: 14—21.
3. *Добровольский А.В.* Этацизин — новый взгляд на отечественный антиаритмический препарат. Кардиол и сердечно-сосуд хир 2010; 5: 97—105.

4. *Замотаев Ю.Н., Кремнев Ю.А., Гриненко Н.А., Подшибякин С.Е.* Оценка антиаритмической эффективности препарата аллапинин у больных ИБС с нарушениями ритма сердца при использовании суточного ЭКГ-мониторирования в качестве информативного метода контроля. Рус мед журн 2003; 9: 518—521.
5. *Коркушко О.В., Шатило В.Б.* Антиаритмические препараты в терапии экстрасистолических аритмий у больных пожилого возраста. Журн практичного лікаря 2001; 1: 1—8.
6. *Корнелюк И.В., Никитин Я.Г., Коптюх Т.М. и др.* Роль анализа параметров вариабельности сердечного ритма для оценки эффекта дифференцированного антиаритмического лечения фибрилляции предсердий. Вестн аритмол 2004; 36: 18—22.
7. *Кушаковский М.С.* Аритмии сердца (Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение): Руководство для врачей. 3-изд., испр. и доп. СПб: Фолиант 2004.
8. *Миллер О.Н., Старичков С.А., Поздняков Ю.М и др.* Эффективность и безопасность применения пропафенона (пропанорма) и амиодарона (кордарона) у больных с фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией левого желудочка. Многоцентровое, открытое, рандомизированное проспективное, сравнительное исследование ПРОСТОР. Рос кардиол журн 2010; 4: 56—72.
9. *Недоступ А.В., Благова О.В.* Этацизин: место в лечении аритмий. Кардиол и сердечно-сосуд хир 2009; 4: 62—68.
10. *Недоступ А.В., Соловьева А.Д., Санькова Т.А.* Психовегетативные соотношения у больных с пароксизмальной формой мерцательной аритмии. Тер арх 2001; 9: 55—61.
11. *Окишева Е.А.* Оценка информативности новых неинвазивных методов стратификации риска внезапной сердечной смерти (турбулентность сердечного ритма и альтернация зубца Т) у больных, перенесших инфаркт миокарда: Автореф. дис. ... канд. мед наук. М 2011.
12. *Окишева Е.А., Царегородцев Д.А., Сулимов В.А.* Показатели турбулентности ритма сердца и микровольтной альтернации зубца Т у больных, перенесших инфаркт миокарда. Вестн аритмол 2010; 62: 26—31.
13. *Окишева Е.А., Царегородцев Д.А., Сулимов В.А.* Возможности холтеровского мониторирования в оценке микровольтной альтернации зубца Т и турбулентности ритма сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда. Ультразвук и функцион диагн 2011; 3: 59—70.
14. *Павлов Е.Г.* Этацизин в комбинированной терапии рецидивирующей фибрилляции предсердий: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Пермь 2007.
15. *Попова Е.П., Лысковцев В.В., Каверина Н.В.* Электрофизиологические эффекты и антиаритмическое действие препаратов I класса этмозина и этацизина в условиях активации парасимпатической нервной системы. Вестн аритмол 2004; 3: 57—61.
16. *Радзевич А.Э., Коняхин А.Ю., Каменева Т.Р. и др.* Место этацизина в терапии фибрилляции предсердий. Кардиология 2005; 1: 206—213.
17. *Сычев О.С., Зинченко Ю.В.* Эффективность применения антиаритмического препарата этацизина у больных с нарушениями ритма сердца. http://www.rql.com.ua/cardio_j/2007/4/sychov.htm
18. *Царегородцев Д.А., Букия И.Р., Сулимов В.А. и др.* Турбулентность ритма сердца и микровольтная альтернация зубца Т как маркеры риска внезапной сердечной смерти у больных гипертрофической кардиомиопатией. Кардиология 2013; 9: 71—77.
19. *Шляхто Е.В., Трешкур Т.В., Овечкина М.А., Пармон Е.В.* Что такое вагусные желудочковые аритмии и как их лечить? Кардиология СНГ 2006; 4: 1—8.
20. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhytmias and the prevention of sudden cardiac death. Europace 2006; 8: 746—837.
21. *Barthel P., Schneider R., Bauer A. et al.* Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence. Circulation 2003; 108: 1221—1226.
22. *Bauer A., Malik M., Schmidt G. et al.* Heart rate turbulence: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology consensus. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 1353—1365.
23. *Bauer A., Schmidt G.* Last piece of the heart rate turbulence puzzle? Heart Rhythm 2007; 4: 290—291.
24. *Chow T., Kereiakes D., Bartone C. et al.* Microvolt T-wave alternans identifies patients with ischemic cardiomyopathy who benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 50—58.
25. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. N Engl J Med 1992; 327: 4: 227—233.
26. *Grimm W., Sharkova J., Maisch B.* Prognostic significance of heart rate turbulence in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Europace 2002; 3: 146—152.
27. *Grimm W., Schmidt G., Maisch B. et al.* Prognostic significance of heart rate turbulence following ventricular premature beats in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. J Cardiovasc Electrophysiol 2003; 14: 819—824.
28. *Hohnloser S.H., Klingenheben T., Zabel M. et al.* T wave alternans during exercise and atrial pacing in humans. J Cardiovasc Electrophysiol 1997; 8: 987—993.
29. *Kavesh N.G., Shorofski S.R., Sarang S.E. et al.* The effect of procainamide on T wave alternans. J Cardiovasc Electrophisiol 1999; 10: 649—654.
30. *Klingenheben T.* Arrhythmia risk prediction in patients with preserved left ventricular function: The final frontier? J Am Coll Cardiol 2006; 48: 2275—2276.
31. *Klingenheben T., Grönefeld G., Li Y. et al.* Effect of metoprolol and d,l-sotalol on microvolt-level T-wave alternans. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 2013—2019.
32. *Lin L.Y., Lai L.P., Lin J.L. et al.* Tight mechanism correlation between heart rate turbulence and baroreflex sensitivity: sequential autonomic blockade analysis. J Cardiovasc Electrophysiol 2002; 13: 427—431.
33. *Morley-Davies A., Dargie H.J., Cobbe S.M. et al.* Heart rate turbulence: a novel holter derived measure and mortality in chronic heart failure. Eur Heart J 2000; 21: Suppl: 408.
34. *Nearing B.D., Verrier R.L.* Modified moving average analysis of T-wave alternans to predict ventricular fibrillation with high accuracy. J Appl Physiol 2002; 92: 541—549.
35. *Nieminen T., Nanbu D.Y., Datti I.P. et al.* Antifibrillatory effect of ranolazine during severe coronary stenosis in the intact porcine model. Heart Rhythm 2011; 8: 608—614.
36. *Nieminen T., Scirica B., Pegler J.R.M. et al.* T-wave alternans (TWA) is associated with cardiovascular mortality and NSVT in the MERLIN-TIMI 36 trial of ranolazine versus placebo in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome. J Am Coll Cardiol 2013; 61: E257.

37. *Roach D., Koshman M.L., Duff H., Sheldon R.* Induction of heart rate and blood pressure turbulence in the electrophysiologic laboratory. Am J Cardiol 2002; 90: 1098—1102.

38. *Tachibana H., Yamaki M., Kubota I. et al.* Intracoronary flecainide induces ST alternans and reentrant arrhythmia on intact canine heart: A role of 4-aminopyridine-sensitive current. Circulation 1999; 99: 12: 1637—1643.

39. 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. N Engl J Med 1989; 321: 6: 406—412.

40. *Verrier R.L., Ikeda T.* Ambulatory ECG-Based T-Wave Alternans Monitoring for Risk Assessment and Guiding Medical Therapy: Mechanisms and Clinical Applications. Progress Cardiovasc Dis 2013; 56: 2: 172—185.

41. *Voss A., Baier V., Schumann A. et al.* Postextrasystolic regulation patterns of blood pressure and heart rate in patients with idopathic dilated cardiomyopathy. J Physiol 2002; 538: 271—278.

42. *Zacks E.S., Morin D.P., Ageno S. et al.* Effect of oral beta-blocker therapy on microvolt T-wave alternans and electrophysiology testing in patients with ischemic cardiomyopathy. Am Heart J 2007; 153: 3: 392—397.

Поступила 20.01.14

ВНИМАНИЮ ГРАНТОСОИСКАТЕЛЕЙ РОССИЙСКОГО НАУЧНОГО ФОНДА

Решением Российского научного фонда
по приоритетному направлению деятельности Российского научного фонда
«Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований коллективами существующих научных лабораторий (кафедр)»
обязательным условием предоставления Фондом гранта является
принятие обязательств по публикации серии статей в рецензируемых российских и зарубежных научных изданиях, индексируемых в международных базах данных.

Очевидно, что только наличие англоязычного варианта статей, выполненных на различных этапах грантовых научных исследований и размещенных в Интернет-пространстве на сайтах научных журналов, способно реально повысить индекс цитируемости проведенного исследования.

В связи с этим рекомендуем Вам при подаче заявки на грантовые исследования предусмотреть в общей смете на проведение научного исследования (форма 5, пункт 5.1, №2, 5) расходы, связанные с редакционно-издательской подготовкой и размещением в Интернете научных статей на английском языке.

По всем вопросам, связанным с включением в грантовую смету расходов по научным публикациям на английском языке, просьба обращаться в Издательство «Медиа Сфера».

Тел.: (495) 482-4329, доб. 123 (Афанасьева Людмила Николаевна)