

УДК 616.12-008.318/.331.1/.313.2:577.175.53

В. П. ІВАНОВ, Т. Д. ДАНИЛЕВИЧ

/Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Вінниця, Україна/

Асоціації між плазмовим рівнем альдостерону і антиаритмічною ефективністю препаратів 1С класу пропафенону і етацизину у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та частими рецидивами фібриляції передсердь

Резюме

Мета дослідження – визначити взаємозв'язки між плазмовим рівнем альдостерону і антиаритмічною ефективністю препаратів 1С класу пропафенону і етацизину у пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) та частими рецидивами фібриляції передсердь (ФП).

Матеріали та методи. У дослідження увійшли 146 пацієнтів (68 чоловіків та 78 жінок) з гіпертонічною хворобою (ГХ) II стадії і частими рецидивами фібриляції передсердь (ФП) (середній вік $61,2 \pm 0,7$ років). Пацієнти були поділені за вегетативним варіантом ФП: 21,2 % – вагусний, 47,9 % – адреналовий і 30,9 % – змішаний. Усім пацієнтам була призначена постійна антиаритмічна терапія в залежності від вегетативного варіанту ФП. Антиаритмічну ефективність оцінювали за суб'єктивним відчуттям пацієнтів (повна, часткова, відсутня). У всіх пацієнтів був визначений плазмовий рівень альдостерону. Виходячи з отриманих градацій рівня альдостерону було виділено 3 групи хворих: 1 – хворі з відносно низьким ($n=37$), 2 – з проміжним ($n=72$) і 3 – з відносно високим рівнем альдостерону ($n=37$).

Результати. У 134 (91,8 %) пролікованих осіб відмічали позитивний антиаритмічний ефект препаратів 1С класу. В 48 (35,8 %) випадках був зареєстрований повний і у 86 (64,2%) – частковий антиаритмічний ефект. Виявлено підвищення антиаритмічної ефективності пропафенону при високому ($p=0,02$), тоді як етацизину – при низькому ($p=0,07$) плазмовому рівні альдостерону у пацієнтів з адреналовим та змішаним варіантами ФП.

Антиаритмічна ефективність етацизину при вагусному варіанті ФП у більшості випадків була визначена в разі низького рівня альдостерону ($p<0,02$). Рівень альдостерону при повній антиаритмічній ефективності на фоні прийому етацизину був достовірно нижчим, ніж при частковій ($p=0,03$).

Висновки. Встановлено підвищення антиаритмічної ефективності пропафенону при високому, тоді як етацизину – при низькому плазмовому рівні альдостерону у пацієнтів з ГХ та невагусними варіантами ФП. Висока антиаритмічна ефективність етацизину була виявлена у пацієнтів вагусним варіантом ФП та відносно низьким рівнем альдостерону.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, фібриляція передсердь, альдостерон, антиаритмічні препарати, етацизин, пропафенон

Фібриляція передсердь (ФП) є найпоширенішим порушенням серцевого ритму, яке реєструється у 1–2 % осіб загальної популяції [12]. Серед всіх аритмій саме ФП спричиняє найбільшу кількість госпіталізацій і викликів швидкої допомоги, асоціюється з великою кількістю ускладнень та є великою проблемою для практичної охорони здоров'я.

На сьогоднішній день визнана певна патофізіологічна роль деяких нейрогуморальних чинників, таких як альдостерон, галектин-3, натрійуретичний пептид, ангіотензин II, С-реактивний білок, інтерлейкін-6, трансформуючий фактор росту- β , в розвитку цього виду аритмії [6]. Серед вказаних чинників великий інтерес викликає альдостерон. У ряді досліджень доведено збільшення поширеності ФП у пацієнтів із первинним гіперальдостеронізмом. Саме у цієї категорії хворих визначалося підвищення ризику розвитку ФП у 12 разів, порівняно з загальною популяцією [16]. Крім добре відомої дії альдостерону на нирки та електролітний метаболізм, гормон сприяє розвитку інтерстиціального фіброзу і активації синтезу колагену; бере безпосередню участь у розвитку гіпертрофії

міокарда та ремоделюванні шлуночків і передсердь і, як наслідок, у розвитку та прогресуванні міокардіальної дисфункції; впливає на вегетативну регуляцію (підвищує симпатичну та знижує парасимпатичну активність); сприяє розвитку системного запалення та оксидативного стресу [2]. В експериментальних дослідженнях на тваринах, у яких створювали перманентно підвищену концентрацію альдостерону в плазмі, впродовж 8 тижнів визначали достовірне збільшення рівня артеріального тиску і суттєве накопичення колагену в інтерстиціальному просторі міокарда. Надалі у всіх тварин, які отримували альдостерон, на відміну від контролю, за допомогою електричної стимуляції була спровокована ФП [13]. Отже, дані експериментальних досліджень доводять безсумнівну роль підвищеного рівня альдостерону в розвитку і підтриманні ФП у пацієнтів без важкого органічного ураження серцево-судинної системи.

Згідно з останніми Європейськими рекомендаціями (2016) щодо ведення пацієнтів з ФП, стратегія відновлення і підтримання синусного ритму виправдана лише у випадках наявності суттєвої

симптоматики, зумовленої аритмією [12]. При цьому слід звернути увагу на той факт, що 60–80 % хворих з нападами ФП мають симптоматику, яка суттєво знижує якість життя і працездатність. Тому стратегія відновлення і утримання фізіологічного синусного ритму лишається вельми актуальною для більшості пацієнтів з рецидивуючою ФП. На жаль, вибір антиаритмічних препаратів для утримання синусного ритму, особливо для пацієнтів, які не мають суттєвої структурної патології, в Україні обмежений. Останнє спонукає до подальшого вивчення антиаритмічної ефективності препаратів 1С класу – пропafenону і етацизину, у різних категорій хворих. Крім того, в літературі відсутні дані стосовно ефективності цих препаратів у пацієнтів з ГХ і частими нападами ФП в залежності від рівня альдостерону.

Мета – визначити взаємозв'язки між плазмовим рівнем альдостерону і антиаритмічною ефективністю препаратів 1С класу пропafenону і етацизину у пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) та частими рецидивами ФП.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження увійшли 146 пацієнтів з ГХ II стадії і частими рецидивами ФП віком від 37 до 86 (в середньому $61,2 \pm 0,7$) років. Обстежена вибірка хворих була гендерно однорідна – 68 (46,6%) чоловіків і 78 (53,4%) жінок ($\chi^2=1,37$; $p=0,24$). Усі пацієнти проходили лікування і обстеження на базі КЗ Вінницького регіонального центру серцево-судинної патології впродовж 2015–2017 років.

Критеріями включення пацієнтів до дослідження були: 1) ГХ II стадії, встановленої відповідно до рекомендацій ESH і ESC (2013) [10, 11]; 2) пароксизмальна або персистуюча форма ФП, відповідно до рекомендацій Української асоціації кардіологів (2016) [1, 9, 12], з частими симптомними нападами аритмії (1 напад на 2 місяці і частіше), яка потребувала антиаритмічної терапії з метою контролю синусного ритму; 3) відсутність попередньої постійної антиаритмічної терапії.

Критеріями виключення були: 1) ГХ I або III стадії та симптоматичні артеріальні гіпертензії (АГ); 2) верифікована ІХС; 3) рідкі напади ФП (рідше ніж 1 напад на 2 місяці); 4) синдром слабкості синусового вузла, АВ-блокади II–III ступенів, імплантований або потреба в імплантації штучного водія ритму (ШВР) з різних причин; 5) тяжкі та клінічно значимі коморбідні стани (хронічне обструктивне захворювання легень, декомпенсований цукровий діабет, захворювання щитоподібної залози, печінки і нирок з порушенням їх функції, анемії) і зловживання алкоголем.

Тривалість аритмічного анамнезу (визначалась з моменту першого зареєстрованого епізоду ФП) коливалась від 1 до 30 і в середньому склала $5,7 \pm 0,5$ років. У переважній більшості (89,7%) пацієнтів тривалість аритмії не перевищувала 10 років. У 56 (38,4%) хворих перебіг аритмії мав характер пароксизмальної і у 90 (61,6%) – персистуючої форми.

Частота реєстрації нападів ФП коливалась від щоденних до 1 нападу на 50 днів і в середньому склала – 1 напад у $23,6 \pm 1,2$ дні. Клінічний перебіг ФП у 62% пацієнтів відповідав III і у 38% – II класу за EHRA. У 96% обстежених пацієнтів було виявлено від 1 до 3 балів за шкалою стратифікації CHA₂DS₂-VAS_c.

Поділ пацієнтів за вегетативними варіантами ФП здійснювали згідно з рекомендаціями Coumel (1992) – у 31 (21,2%) пацієнта визначали вагусний, у 70 (47,9%) – адреналовий і у 45 (30,9%) – змішаний варіанти аритмії [15].

Аналіз різних характеристик АГ свідчив, що у дослідженні переважали пацієнти з помірною (33,7%) і тяжкою (39,0%) АГ. Анамнез АГ

коливався від 1 до 40 років, в середньому $11,6 \pm 0,6$ років. При цьому найбільшу частку (55,2%) склали пацієнти з тривалістю АГ від 10 до 20 і найменшу (7,6%) – більше 20 років. Пацієнтів з гіпертензивним анамнезом до 10 років було 37,2%. У переважній більшості (84,3%) обстежених реєстрували II ФК серцевої недостатності за NYHA.

Усі пацієнти, включені до дослідження, на амбулаторному етапі не отримували постійної антиаритмічної терапії (критерій включення у дослідження). У 74 (50,7%) випадках застосування антиаритмічних препаратів здійснювалось лише за необхідності, з метою усунення нападу ФП (бета-адреноблокатори, пропafenон, етацизин, новокаїнамід, аміодарон). У 54 (37,0%) пацієнтів конверсія синусного ритму відбувалась спонтанно, у 10 (12,3%) – з метою відновлення синусного ритму використовували електричну кардіоверсію.

Усім обстеженим у зв'язку з наявністю у них частих симптомних нападів ФП за їх згодою була призначена постійна антиаритмічна терапія згідно з уніфікованим клінічним протоколом і чинним наказом МОЗ України № 597 від 15.06.2016 [9]. Підбір ефективної антиаритмічної терапії в кожному конкретному випадку здійснювали поетапно, згідно з розробленим дизайном. На 1 етапі стартовий антиаритмічний препарат призначали залежно від вегетативного варіанту аритмії. У разі адреналового або змішаного варіанту ФП призначали пропafenон 300–900 мг/добу, а у разі вагусного – етацизин 100–200 мг/добу. На 2 етапі, в разі неефективності пропafenону, його замінювали на етацизин 100–200 мг/добу. При недостатній ефективності останнього (3 етап) до нього додавали бета-адреноблокатор бісопролол у дозі 2,5–5 мг/добу. При неефективності попередньої терапії (4 етап) використовували соталол 160–320 мг/добу, аміодарон 200 мг/добу після періоду насичення препаратом або радіочастотною абляцією. При неефективності етацизину при вагусних варіантах ФП пацієнтів направляли на радіочастотну абляцію і виключали із дослідження.

Антиаритмічну ефективність препаратів оцінювали за суб'єктивним відчуттям пацієнтів – вивчали самооцінку пацієнтом частоти нападів ФП та їх перебігу. Її розглядали як повну у разі зникнення нападів аритмії та їх відсутності впродовж 6 місяців спостереження, і як часткову – у разі суб'єктивного відчуття хворим зменшення частоти нападів аритмії (на 50–75%), зменшення тривалості нападів та/або поліпшення умов їх припинення (відсутність необхідності госпіталізації і застосування інших антиаритмічних препаратів або електроімпульсної терапії). У разі відсутності динаміки частоти нападів ФП антиаритмічний ефект розцінювали як відсутній. У цьому випадку, згідно з наведеним алгоритмом, проводили заміну на інший антиаритмічний препарат. У разі неможливості збереження синусного ритму і переходу в постійну форму пацієнта виключали із дослідження. Термін спостереження за хворими з моменту підбору їм ефективної антиаритмічної терапії склав 6 місяців. Фактичний середній термін спостереження за хворими становив $8,2 \pm 0,4$ місяці.

У всіх пацієнтів був визначений рівень альдостерону (РА) в сироватці крові шляхом імуноферментного аналізу з використанням набору «Aldosterone ELISA (EIA-4128)» (DRG, США) відповідно до інструкції фірми-виробника. Аналіз варіацій рівня альдостерону в обстеженій когорті хворих показав, що мінімальний і максимальний рівні гормону склали 6 і 470 пг/мл, відповідно. Середнє значення показника – $135 \pm 7,6$, медіана – 121, інтерквартильний розмах – 62 і 184 пг/мл, відповідно. Таким чином, відносно низький рівень альдостерону (ВНРА) для даної вибірки був визначений як <62 пг/мл, відносно високий (ВВРА) – як >184 пг/мл відповідно. Проміжне значення показника (ПРА) знаходилось у діапазоні 62–184 пг/мл. Виходячи з отриманих градацій плазмового рівня

альдостерону ми виділили 3 групи хворих: 1 – хворі з відносно низьким (n=37), 2 – з проміжним (n=72) і 3 – з відносно високим рівнем альдостерону (n=37).

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою стандартних методів із застосуванням пакета прикладних програм StatSoft «Statistica» V. 12.0 згідно з рекомендаціями [8]. У разі кількісних величин результати були представлені у вигляді медіани і інтерквартильного розмаху (25 і 75 процентилі), у разі відносних величин – у вигляді відсотків (%). Порівняння кількісних величин у групах проводили за допомогою U-критерію Манна–Уїтні і Kruskal–Wallis ANOVA test, відносних величин – за критерієм χ^2 .

Результати та їх обговорення

Аналіз клінічної ефективності препаратів 1С класу у пацієнтів з ГХ і частими нападами ФП в цілому по групі (n=146) показав доволі високу їх ефективність – у 134 (91,8%) пролікованих відмічали позитивний антиаритмічний ефект впродовж 6 місяців лікування [3]. Не викликає сумніву, що отримана висока ефективність була пов'язана, насамперед, з використанням нами не «жорстких» критеріїв оцінки ефективності антиаритмічної терапії. Так, в 48 (35,8%) випадків був зареєстрований повний (повна відсутність нападів ФП за 6 місяців) і у 86 (64,2%) – частковий антиаритмічний ефект, який характеризувався зменшенням частоти нападів аритмії, тривалості нападів і/або поліпшенням умов їх припинення (відсутність необхідності госпіталізації і застосування інших антиаритмічних препаратів та електроімпульсної терапії). Отримані дані свідчили, що у більшості пацієнтів з частими нападами ФП без тяжких структурних уражень міокарда при використанні антиаритмічних препаратів 1С класу позитивний антиаритмічний ефект має характер часткового, і лише у третини пацієнтів він супроводжується повним зникненням нападів аритмії.

Аналіз антиаритмічної ефективності різних варіантів фармако-терапії у пацієнтів з невагусними варіантами ФП (рис. 1) свідчив, що пропafenон (від 300 до 750 мг, в середньому 498 ± 14 мг/добу) впродовж 6 місяців лікування виявив антиаритмічну ефективність у 72 (62,5%) випадках. У 9 (7,8%) пацієнтів спостерігали побічні реакції, які потребували відміни препарату. Серед них у 4 (3,5%) випадках реєстрували симптомну синусову брадикардію з епізодами синоатріальної блокади та у 5 (4,3%) – збільшення тривалості інтервалу $QRS \geq 30\%$ від вихідного рівня.

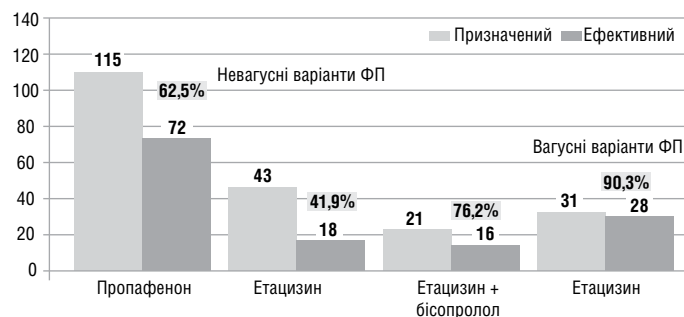


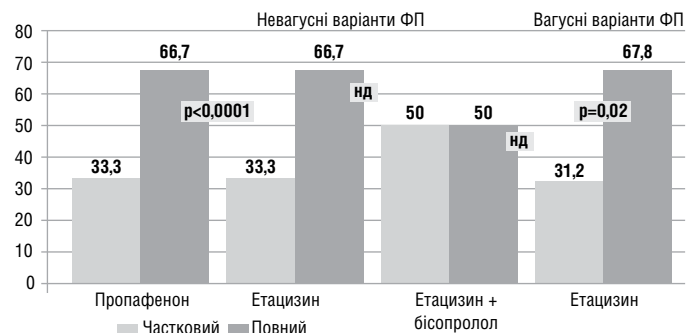
Рис. 1. Антиаритмічна ефективність препаратів 1С класу у хворих з гіпертонічною хворобою і частими нападами фібриляції передсердь

Позитивний антиаритмічний ефект етагизину (від 100 до 200 мг, в середньому 124 ± 6 мг/добу) у пацієнтів з невагусною ФП був визначений в 18 (41,9%) випадках. Однак слід врахувати той факт, що в цій групі етагизин був використаний на 2 етапі – в разі неефективності попередньої терапії пропafenоном. Водночас додатко-

во застосування бісопрололу (від 2,5 до 5 мг, в середньому 4 ± 1 мг/добу) підвищило ефективність етагизину до 76,2%. Ми не можемо виключити факту, що антиаритмічна ефективність етагизину у пацієнтів з невагусною ФП є значно вищою в разі його призначення як стартового препарату.

Привертало увагу, що в групі пацієнтів з вагусним варіантом ФП ефективність етагизину була доволі високою і склала 90,3%. Це вкотре переконує, що етагизин слід розглядати як препарат вибору у пацієнтів з вагусними варіантами аритмії при відсутності тяжких органічних уражень серця. Останнє пов'язано з особливостями фармакологічних ефектів препарату, а саме з його холінолітичною дією [5]. Побічні реакції етагизину, які потребували відміни препарату, були зареєстровані нами у 6 (8,1%) пацієнтів: у 1 (1,4%) спостерігали головний біль і диплопію, у 2 (2,7%) – порушення акомодатції та у 3 (4,1%) – збільшення тривалості інтервалу $QRS \geq 30\%$, порівняно з вихідним рівнем. Інтерес становив той факт, що при вагусному варіанті ФП побічні реакції етагизину були зареєстровані лише в одному, тоді як у групі поєданого застосування етагизину і бісопрололу – в жодному випадку. Тобто застосування етагизину у пацієнтів з вагусним варіантом ФП супроводжується не лише високою антиаритмічною ефективністю, а й високою фармакологічною безпечністю препарату.

Оцінка характеру антиаритмічної ефективності пропafenону і етагизину (рис. 2) показала, що практично у всіх проаналізованих групах позитивний антиаритмічний ефект у більшості пацієнтів проявлявся як частковий, і лише у третини – як повний (в 66,7–67,8% і 31,2–33,3% відповідно). Цікаво, що це співвідношення змінювалось у бік зростання частки повного ефекту (до 50,0%) у групі комбінованого застосування етагизину з бісопрололом [3].



Примітка. Достовірність різниці % розрахована за критерієм χ^2 , НД – достовірність відсутня ($p > 0,05$)

Рис. 2. Антиаритмічна ефективність різних варіантів фармако-терапії (у %)

У раніше опублікованих роботах ми показали, що у хворих з ГХ суттєво вищий рівень альдостерону був тісно асоційований з наявністю ФП, персистоючою (на відміну від пароксизмальної) формою ФП, адреналовим варіантом аритмії (на відміну від вагусного і змішаного варіантів). З іншого боку, вагусний варіант ФП був асоційований з суттєво нижчим рівнем гормону, порівняно з іншими вегетативними формами аритмії [4].

Певний академічний інтерес для нас становить аналіз співвідношення плазмового рівня альдостерону з антиаритмічною ефективністю препаратів 1С класу (табл. 1). Результати аналізу свідчать, що у пацієнтів з невагусною ФП у разі ефективного застосування пропafenону рівень альдостерону був суттєво вищим, ніж у разі його неефективності (182 проти 133 пг/мл, $p = 0,02$). У свою чергу, в групі етагизину реєструвалась зворотна тенденція – рівень аль-

достерону був нижчим у разі ефективності препарату, порівняно з випадками його неефективного застосування (106 проти 151 пг/мл, $p=0,07$). Нами не отримано достовірності в різниці рівня гормону при інших варіантах лікування.

Отже, можна констатувати факт підвищення антиаритмічної ефективності пропafenону при високому, тоді як етацизину – при низькому плазмовому рівні альдостерону у пацієнтів з частими рецидивами невагусної ФП.

Аналіз ефективної антиаритмічної терапії препаратами 1С класу у пацієнтів з ГХ і частими рецидивами ФП у групах з різним рівнем альдостерону (табл. 2) показав, що ефективність пропafenону реєструвалась більшою мірою у пацієнтів з відносно помірним рівнем гормону (від 62 до 184 пг/мл). Частка цих хворих була достовірно вищою, порівняно з іншими групами (58,3 % проти 15,3 % і 26,4 % відповідно, $p<0,0001$). Практично у третини пацієнтів з ефективним застосуванням пропafenону реєстрували відносно високий (>184 пг/мл), тоді як лише у 15,3 % випадків – відносно низький рівень гормону (<62 пг/мл).

Практично аналогічно виглядала ситуація в групі ефективного комбінованого застосування етацизину і біспрололу, за тим винятком, що частка пацієнтів з відносно низьким рівнем альдостерону в них була суттєво меншою, порівняно з хворими із відносно помірним і високим рівнями гормону (6,3 % проти 56,3 % і 37,5 % відповідно, $p<0,04$).

Натомість антиаритмічна ефективність етацизину ($n=18$) у пацієнтів з невагусною ФП не мала статистичних розбіжностей в групах з різним плазмовим рівнем альдостерону, що, насамперед, було пов'язано з невеликою кількістю цих пацієнтів. У порівнянні з іншими варіантами терапії в цій групі спостерігали зростання частки хворих з відносно низьким і зменшення цієї частки з відносно помірним рівнями гормону.

Досить логічною і статистично обґрунтованою виглядала ситуація стосовно ефективності етацизину у пацієнтів з вагусною ФП. Так, ефективність препарату в більшості випадків була визначена в разі низького рівня альдостерону (64,3 % проти 32,1 % і 3,6 % відповідно, $p<0,02$). Крім того, пацієнтів з відносно високим рівнем у цій групі було достовірно менше, ніж хворих з проміжним рівнем гормону ($p=0,005$).

Результати низки досліджень продемонстрували чіткий зв'язок рівня альдостерону з характером вегетативної регуляції серцево-судинної системи і артеріального тиску. Показано, що рівень гормону пов'язаний з симпатичною гіперактивацією, яка реалізується через β -адренорецептори шляхом активації ендогенних катехоламінів [17, 14]. Враховуючи наявність у пропafenону помірного бета-блокуючого ефекту [7] логічно припустити, що антиаритмічна ефективність препарату була більш переконливою саме у пацієнтів з відносно високим та помірним рівнями альдостерону. Цим же пояснюється вища ефективність комбінації біспрололу з етацизином у пацієнтів з помірним та високим рівнями гормону. Натомість високу ефективність етацизину у пацієнтів з вагусним варіантом ФП ми пов'язували з відсутністю у препарату бета-блокуючого і, можливо, наявністю додаткового холінолітичного ефекту [5].

Досить цікавими, на нашу думку, виявилися результати аналізу рівня альдостерону в залежності від повної чи часткової ефективності антиаритмічних препаратів (табл. 3). Статистичні достовірності визначали лише в групах етацизину. Так, у пацієнтів з невагусними варіантами ФП при повному антиаритмічному ефекті препарату рівень альдостерону був достовірно нижчим, ніж при частковому (67 проти 144 пг/мл, $p=0,03$). Аналогічна ситуація визначалась і при вагусному варіанті ФП – рівень гормону при повній

антиаритмічної ефективності етацизину був достовірно нижчим, ніж при частковій (31 проти 80 пг/мл, $p=0,02$).

Висновки

У пацієнтів з ГХ без тяжких структурних уражень міокарда і частими нападами ФП антиаритмічна ефективність препаратів 1С

Таблиця 1. Плазмовий рівень альдостерону залежно від ефективності антиаритмічних препаратів

Варіанти фармакотерапії (кількість хворих)	Плазмовий рівень альдостерону (пг/мл) в залежності від ефективності препарату	
	ефективний	неефективний
Невагусні варіанти ФП		
Пропafenон (n=115)	182 (137; 292)	133 (42; 188) ^{0,02}
Етацизин (n=43)	106 (17; 144)	151 (103; 224) ^{0,07}
Етацизин + біспролол (n=21)	153 (134; 245)	129 (87; 194) ^{0,28}
Вагусні варіанти ФП		
Етацизин (n=28)	55 (22; 71)	84 (41; 117) ^{0,61}

Примітка. Міжгрупова достовірність різниці між медіанами показників розрахована за допомогою U-критерію Манна-Уїтні

Таблиця 2. Антиаритмічна ефективність різних варіантів фармакотерапії у пацієнтів з ГХ і частими рецидивами ФП залежно від плазмового рівня альдостерону

Варіанти терапії (кількість хворих)	Пацієнти з ГХ і ФП і ВНРА	Пацієнти з ГХ і ФП і ПРА	Пацієнти з ГХ і ФП і ВВРА	P За критерієм χ^2
Невагусні варіанти ФП				
Пропafenон (n=72)	11 (15,3%)	42 (58,3%)	19 (26,4%)	P1-2<0,0001 P2-3<0,0001
Етацизин (n=18)	5 (27,8%)	8 (44,4%)	5 (27,8%)	-
Етацизин + біспролол (n=16)	1 (6,3%)	9 (56,3%)	6 (37,5%)	P1-2=0,002 P1-3=0,03
Вагусні варіанти ФП				
Етацизин (n=28)	18 (64,3%)	9 (32,1%)	1 (3,6%)	P1-2=0,01 P1-3<0,0001 P2-3=0,005

Примітка: ГХ – гіпертонічна хвороба, ФП – фібриляція передсердь, ВНРА – відносно низький, ПРА – проміжний і ВВРА – відносно високий рівень альдостерону, відповідно.

Таблиця 3. Плазмовий рівень альдостерону залежно від повної чи часткової ефективності антиаритмічних препаратів

Варіанти фармакотерапії (кількість хворих)	Плазмовий рівень альдостерону (пг/мл) залежно від ефективності препарату	
	повний ефект	частковий ефект
Невагусні варіанти ФП		
Пропafenон (n=72)	192 (154; 322)	171 (127; 243) ^{0,18}
Етацизин (n=18)	67 (14; 121)	144 (47; 201) ^{0,03}
Етацизин + біспролол (n=16)	178 (129; 302)	128 (54; 214) ^{0,10}
Вагусні варіанти ФП		
Етацизин (n=28)	31 (6; 78)	80 (22; 158) ^{0,02}

Примітка. Міжгрупова достовірність різниці між медіанами показників розрахована за допомогою U-критерію Манна – Уїтні; НД – недостовірно.

класу впродовж 6 місяців склала 91,8 %. При цьому в 35,8 % випадків реєстрували повний (повна відсутність нападів ФП) і в 64,2 % – частковий антиаритмічний ефект, який характеризувався зменшенням частоти нападів аритмії, тривалості нападів і/або поліпшенням умов їх припинення.

Антиаритмічна ефективність пропafenону при невагусному варіанті ФП склала 67,2 %. Заміна препарату на етацизин при його неефективності виявилась ефективною в 49,1 % випадків. Додавання до етацизину біспрололу підвищувало ефективність до 76,2 %.

Антиаритмічна ефективність етацизину при вагусному варіанті ФП була найвищою і склала 90,3 %. Застосування етацизину у пацієнтів з вагусним варіантом ФП супроводжується не лише високою антиаритмічною ефективністю, а й високою фармакологічною безпечністю (побічні ефекти, які потребували відміни препарату, зареєстровані лише в 1 проти 5 випадків при інших варіантах ФП).

Висока антиаритмічна ефективність пропafenону при невагусних варіантах ФП спостерігалася переважно у пацієнтів з відносно помірним та високим рівнями альдостерону, тоді як висока антиаритмічна ефективність етацизину при вагусному варіанті ФП спостерігалася у пацієнтів з відносно низьким рівнем альдостерону.

Список використаної літератури

1. Адапована клінічна настанова, заснована на доказах. Фібриляція передсердь / О. Й. Жарінов, Т. В. Талаєва, О. М. Ліщишина [та ін.] // Рекомендації Робочої групи з порушень ритму серця Асоціації кардіологів України. – 2016. – С. 11, 17.
2. Воронков Л. Г. Альдостерон и его блокада при сердечно сосудистой патологии / Л. Г. Воронков // Серцева недостатність. – 2013. – № 1. – С. 53–61.
3. Иванов В. П. Антиаритмічна ефективність і безпечність препаратів ІС класу етацизину та пропafenону в пацієнтів з гіпертонічною хворобою й частими рецидивами фібриляції передсердь / В. П. Иванов, Т. Д. Данилевич // Український кардіологічний журнал. – 2018. – № 2. – С. 32–38.
4. Иванов В. П. Зв'язок показників структурно-функціонального стану серцево-судинної системи з плазмовим рівнем альдостерону в пацієнтів з гіпертонічною хворобою та частими рецидивами фібриляції передсердь. / В. П. Иванов, Т. Д. Данилевич // Клінічна та експериментальна патологія. – 2018. – № 1. – С. 48–55.
5. Иванов В. П. Клінічна ефективність та безпечність етацизину в пацієнтів із симптомною шлуночковою екстрасистолією без тяжких структурних уражень міокарда // Український кардіологічний журнал. – 2017. – № 4. – С. 90–99.
6. Иванов В. П. Роль альдостерону в розвитку фібриляції передсердь, антиальдостеронова концепція в upstream-терапії / В. П. Иванов, Т. Д. Данилевич // Кардіологія от науки к практике. – 2016. – № 1. – С. 89–101.
7. Оганов Р. Г. Пропафенон в лечении нарушений сердечного ритма / Р. Г. Оганов, И. Г. Фомина, А. И. Тарзиманова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 6 (7). – С. 1–8.
8. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – Москва : МедиаСфера, 2006. – 312 с.
9. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Фібриляція передсердь. Наказ МОЗ № 597 від 15.06.2016.
10. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Артеріальна Гіпертензія № 384 від 24.05.2012 р.
11. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // J. Hypertens. – 2013. – Vol. 31 (7). – P. 1281–357.
12. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha [et al.] // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 37. – P. 2893–2962.
13. Aldosterone promotes atrial fibrillation / J. C. Reil, M. Hohl, S. Sejejan [et al.] // European Heart Journal. – 2012. – № 33. – P. 2098–2108.
14. Central neuronal activation and pressor responses induced by circulating ANG II: role of the brain aldosterone-“ouabain” pathway / B. S. Huang, S. Ahmadi, M. Ahmad [et al.] // American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology. – 2010. – Vol. 299 (2). – P. 422–430.
15. Coumel P. Neural aspects of paroxysmal atrial fibrillation. In: R. H. Falk, P. J. Podrid, eds. / P. Coumel // Atrial fibrillation. Mechanisms and management. – 1992. – P. 109–125.
16. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism / P. Milliez, X. Girerd, P. Plouin et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2005. – Vol. 45. – P. 1243–1248.
17. Spironolactone prevents chlorthalidone-induced sympathetic activation and insulin resistance in hypertensive patients / P. Raheja, A. Price, Z. Wang [et al.] // Hypertension. – 2012. – № 60. – P. 319–325.

Резюме

Ассоциация между плазменным уровнем альдостерона и антиаритмической эффективностью препаратов ІС класса пропafenона и этацизина у пациентов с гипертонической болезнью и частыми рецидивами фибрилляции предсердий

В. П. Иванов, Т. Д. Данилевич

Винницький національний медичний університет імені Н. І. Пирогова, Вінниця, Україна

Цель – определить взаимосвязь между плазменным уровнем альдостерона и антиаритмической эффективностью препаратов ІС класса пропafenона и этацизина у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) и частыми рецидивами фибрилляции предсердий (ФП).

Материалы и методы. В исследование вошло 146 пациентов (68 мужчин и 78 женщин) с ГБ ІІ стадии и частыми рецидивами ФП (средний возраст 61,2±0,7 лет). Пациенты были поделены в зависимости от вегетативного варианта ФП: 21,2% – вагусный, 47,9% – адреналовый и 30,9% – смешанный. Всем пациентам была назначена постоянная антиаритмическая терапия в зависимости от вегетативного варианта ФП. Антиаритмическая эффективность оценивалась по субъективным ощущениям пациентов (полная, частичная, отсутствует). У всех пациентов был определен плазменный уровень альдостерона. Исходя из полученных градаций уровня альдостерона были выделены 3 группы пациентов: первая – с относительно низким (n=37), вторая – с промежуточным (n=72) и третья – с относительно высоким уровнем альдостерона (n=37).

Результаты. У 134 (91,8%) лиц, прошедших лечение, отмечали положительный антиаритмический эффект препаратов ІС класса. В 48 (35,8%) случаев был зарегистрирован полный и в 86 (64,2%) – частичный антиаритмический эффект. Выявлено повышение антиаритмической эффективности пропafenона при высоком (p=0,02), в то время как этацизина – при низком (p=0,07) плазменном уровне альдостерона у пациентов с адреналовым и смешанным вариантами ФП.

Антиаритмическая эффективность этацизина при вагусном варианте ФП в большинстве случаев была определена при низком уровне альдостерона (p<0,02). Уровень альдостерона при полной антиаритмической эффективности на фоне приема этацизина был статистически ниже, чем при частичной (p=0,03).

Выводы. 1. Установлено повышение антиаритмической эффективности пропafenона при высоком, в то время как этацизина – при низком плазменном уровне альдостерона у пациентов с ГБ и невагусными вариантами ФП.

2. Высокая антиаритмическая эффективность этацизина была выявлена у пациентов с вагусным вариантом ФП и относительно низким уровнем альдостерона.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, фибрилляция предсердий, альдостерон, антиаритмические препараты, этацизин, пропafenон

Summary

Association between plasma level of aldosterone and antiarrhythmic efficacy of 1C class of antiarrhythmic agents propafenone and ethacysin in patients with arterial hypertension and frequent recurrences of atrial fibrillation

V. P. Ivanov, T. D. Danilevich

M. I. Pirogov Vinnitsa National Medical University, Vinnitsa, Ukraine

The aim – to determine the relationship between plasma level of aldosterone and 1C class antiarrhythmic agents propafenone and ethacysin in patients with arterial hypertension (AH) and frequent recurrences of atrial fibrillation (AF).

Materials and methods. 146 patients with AH II stage and frequent recurrences of AF were examined, (mean age 61.2 ± 0.7 years). Patients were divided on groups with different vegetative variant of AF: 21.2 % – vagal, 47.9 % – adrenal and 30.9 % – mixed. Permanent antiarrhythmic therapy was prescribed for all patients according to vegetative variant of AF. Antiarrhythmic efficacy was assessed by subjective feelings of the patients (complete, partial, absent). Plasma aldosterone level was determined in all patients. Three groups of the patients were selected according to the aldosterone levels: 1 – relatively low ($n=37$), 2 – intermediate ($n=72$) and 3 – relatively high level of aldosterone ($n=37$).

Results. 134 (91.8 %) of the treated patients had positive antiarrhythmic effect within 6 months of the treatment. Thus, in 48 (35.8 %) cases it was total and 86 (64.2 %) – partial antiarrhythmic effects ($p < 0.0001$). Increasing of antiarrhythmic efficiency of propafenone was in group of high ($p = 0.02$) level of aldosterone and increasing of antiarrhythmic efficacy of ethacyzine was in group with low ($p=0.07$) plasma levels of aldosterone in patients with adrenal and mixed variants of AF. Antiarrhythmic efficacy of ethacysin in patients with vagal variant AF was determined in group of low aldosterone level ($p < 0.02$). The level of aldosterone at full antiarrhythmic efficacy of etatzysin was statistically lower versus at partial ($p=0.03$) antiarrhythmical effect.

Conclusions. The study proved antiarrhythmic efficacy of propaphenone at high, while ethacyzin – at low plasma levels of aldosterone in patients with arterial hypertension and non-vagal variants of AF.

2. The study proved antiarrhythmic efficacy of ethacyzin at low level of aldosterone in patients with arterial hypertension and vagal variant of AF.

Key words: arterial hypertension, atrial fibrillation, aldosterone, antiarrhythmic drugs, ethacyzin, propafenone