

Вдовиченко В.П.<sup>1</sup>, Бронская Г.М.<sup>2</sup>, Коцеев Ю.А.<sup>1</sup>, Амбрушкевич А.Ю.<sup>1</sup>,

<sup>1</sup> Гродненский государственный медицинский университет,

<sup>2</sup> Гомельский государственный медицинский университет

## Проблема выбора антиаритмического препарата при фармакотерапии тахиаритмий

Поступила в редакцию 16.08.2011 г.

### **Проблема выбора антиаритмика: его причины и трудности решения**

Общеизвестно, что сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности и инвалидизации населения промышленно развитых стран мира [1, 11]. Сердечные тахиаритмии усложняют течение и ухудшают прогноз большинства сердечно-сосудистых заболеваний [1, 11]. Так, считается, что не менее 80% смертности от инфаркта миокарда приходится на осложнение его течения сердечными аритмиями [26]. При этом один из ведущих российских специалистов отмечает, что в СНГ (в частности, в России) многие препараты, фигурирующие в международных рекомендациях по лечению аритмий, отсутствуют. Другие противоритмические средства (ПАС), которые широко использовались в России (дизопирамид, хинидин), исчезают, а соталол не всегда доступен [11]. В связи с этим в самые последние годы существенно возрос интерес к научным исследованиям отечественных ПАС IC класса, а именно этацизина [11]. Эти же авторы отмечают, что новые ПАС не появляются (несмотря на широкий спектр научных разработок), или появившись, вскоре исчезают по экономическим причинам (Нибентан), а методы интервенционного лечения аритмий остаются недоступными для большинства пациентов [11]. Таким образом, противоритмические вещества остаются высоко востребованными реальной кардиологической практикой. Причем, на первый взгляд, ПАС более чем достаточно (табл. 1). Следует, однако, учитывать, что к идеальному, с точки зрения практической кардиологии, антиаритмику, предъявляются три основных требования. Идеальный антиаритмик должен: 1) быть малотоксичным (т.е. обладать малой вероятностью тяжелых побочных реакций); 2) обладать универсальным противоритмическим действием, т.е. обладать высокой активностью как при наджелудочковых (суправентрикулярных), так и при желудочковых (вентрикулярных) тахиаритмиях; 3) иметь в наличии пероральные лекарственные формы (т.е. антиаритмик должен быть пригодным для амбулаторного лечения аритмий). К сожалению, применяющиеся в клинике противоритмические средства обладают многочисленными недостатками, а именно имеют такое большое количество побочных реакций, что врач, выбирая назначение

антиаритмика, вынужден решать, что хуже – аритмия без лечения или побочный эффект назначаемого противоаритмического препарата [31]. Наиболее опасным и парадоксальным, на первый взгляд, побочным эффектом наиболее активных противоаритмических препаратов является возникновение аритмий (проаритмогенное действие). Существует также ряд иных, присущих отдельным антиаритмическим средствам, побочных реакций: 1) М-холиноблокирующее действие (тахикардия, сухость во рту, увеличение AV проводимости – повышение риска желудочковой тахикардии и др.) у группы IA (типично для дизопирида); 2)  $\alpha$ -адреноблокирующее действие (резкое снижение артериального давления (АД)) у хинидина; 3) «хинидиновый обморок» – возникновение приступа желудочковой тахикардии; 4) ганглиоблокирующее действие (снижение АД) при назначении прокаинамида; 5) люпус-синдром, или синдром красной волчанки (прокаинамид при длительном назначении); 6) легочной фиброз (амиодарон); 7) отложение вещества в роговице и, как следствие, нарушение зрения (амиодарон); 8) неврологические расстройства (атаксия, тремор, парестезии, головная боль) – амиодарон; 9) нарушение функции (понижение или повышение) щитовидной железы (амиодарон); 10) ортостатическая гипотензия (бретилий); 11) запор, металлический вкус во рту (пропафенон); 12) покраснение лица и бронхоспазм (аденозин); 13) бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой ( $\beta$ -адреноблокаторы); 14) риск избыточной гипотензии (антагонисты кальция); 15) низкий терапевтический индекс, т.е. высокая токсичность (дигоксин) [31].

Кроме того, подавляющее большинство противоаритмических препаратов лишено универсального действия и (или) высокой эффективности при любой тахикардии.

Таким образом, проблемы выбора идеального ПАС осложняют следующие обстоятельства:

- отсутствие универсальности при лечении аритмий. Из таблицы 1 следует, что, к сожалению, большинство ПАС лишено универсального действия. Так, исключительно при предсердных аритмиях применяются аденозин, дилтиазем, дронадарон, верапамил, дофетилид, ибутилид, вернакалант, а при только желудочковых аритмиях – бретилий, лидокаин, мексилетин и морицизин. Некоторые ПАС хотя и универсальны, но эффективность их сравнительно невысока ( $\beta$ -адреноблокаторы: пропранолол, эсмолол), особенно при желудочковых тахикармиях.  $\beta$ -адреноблокаторы применяются в основном при аритмиях, возникших на фоне повышенного тонуса симпатической нервной системы (например, при гипертиреозе) и у постинфарктных больных для предотвращения риска внезапной смерти [31];
- широкому назначению многих ПАС препятствует высокая токсичность;
- наличие более эффективных альтернативных средств. Некоторые ПАС не применяются в связи с наличием более эффективных и менее токсичных альтернатив для лечения аритмий;
- наличие ПАС в аптечной сети тоже является проблемой. Например, в последние годы в странах СНГ практически исчезли хинидин, мо-

Таблица 1  
Клинические свойства противоаритмических средств [Катцунг, с дополнениями]

Вещество	Класс ПАС по Vaughan-Williams	Эффективность при аритмиях*		Наличие пероральных форм
		суправентрикулярных	желудочковых	
Adenosine	-	++++	?	-
Aethacizinium**	IC	+++	+++	+
Amiodarone	III	+++	+++	+
Bretylum	III	0	+	-
Diltiazem	IV	+++	0	+
Disopyramide	IA	+	+++	+
Dofetilide	III	++	0	-
Dronedarone	III	+++	0	+
Esmolol	II	+	+	-
Flecainide	IC	+ <sup>1</sup>	++++	+
Ibutilide	III	++	?	-
Lidocaine	IB	0 <sup>4</sup>	+++	-
Moricizine	IC	0	+++	+
Mexiletine	IB	0	+++	+
Procainamide	IA	+	+++	***
Propafenone	IC	+	+++	+
Propranolol	II	+	+	+
Quinidine	IA	+	+++	+
Sotalol	III	+++	+++	+
Verapamil	IV	+++	0	+
Vernakalant****	III	+++	0	-

Примечания:

\* ++++ - очень высокая; +++ - высокая; ++ - умеренная; + - слабая;

0 - не эффективен; ? - нет данных;

\*\* - по данным российских исследователей [11];

\*\*\* - пероральные формы в настоящее время не применяются из-за высокого риска лопус-синдрома [31, 39];

\*\*\*\* - в настоящее время пока лишь экспериментальное вещество [31]

рицизин (этмозин) и дизопирамид [11]. Некоторые вещества (вернакалант) пока являются лишь экспериментальными и поэтому отсутствуют в клинике [31].

#### Клинические аспекты выбора оптимальных антиаритмиков

Трудность лечения тахиаримий заключается в том, что в большинстве случаев требуется более или менее длительное назначения ПАС для поддержания ритма или профилактики рецидивов. При этом на первый план наряду с эффективностью выдвигаются такие свойства ПАС, как низкая токсичность и наличие пероральных форм. Следует отметить, что лишь четыре антиаритмика (этацизин, амиодарон, соталол и отчасти пролафенон), отличаются одновременно наличием высокой универсальной антиаритмической эффективности и пероральных ле-

Какое же вещество оптимально для практического врача и его пациента в качестве препарата выбора? Для ответа на этот вопрос надо провести сравнительный анализ имеющихся данных клинических исследований, касающихся их эффективности при различных тахикардиях и побочных реакций.

карственных форм. Поэтому логично предположить, что рациональный выбор ПАС для достаточно длительного лечения тахикардий должен осуществляться в первую очередь среди этих четырех веществ. Как известно, наиболее опасны желудочковые аритмии. Лечение подлежат все случаи потенциально злокачественных желудочковых аритмий (по классификации J.T. Bigger), а также доброкачественные желудочковые аритмии при плохой субъективной переносимости аритмий [20]. Как отмечают специалисты-кардиологи, главной целью лечения больных с потенциально злокачественными желудочковыми аритмиями является уменьшение смертности. Для этого должны применяться ПАС, эффективность которых (уменьшение смертности) доказана в контролируемых исследованиях [2]. Попытки назначения любых ПАС для подавления желудочковой эктопической активности при выполнении этой цели могут привести к ухудшению прогноза жизни [2]. Известные многоцентровые, рандомизированные плацебо-контролируемые исследования CASTI и CASTII показали, что препараты IC класса (флекаинид, энкаинид, морицизин – аналог отечественного этмозина) значительно увеличивают смертность у больных с желудочковой экстрасистолией, перенесших инфаркт миокарда [27, 28]. Однако при внимательном рассмотрении этих исследований и широко известного мета-анализа К.К Тео оказалось, что все назначения антиаритмиков класса IC проводились исключительно больным с тахикардиями на фоне острого инфаркта миокарда [11, 40]. Но даже при таких условиях различие с группой контроля в показателе смертности в этом мета-анализе оказалась небольшим (5.6 и 5.0%, ОР 1.14;  $p=0.03$ ) при общем числе получавших ПАС I класса – 11.7 тыс. больных [11]. Между тем, как справедливо отмечают цитированные выше российские исследователи, результаты этого мета-анализа распространяют на всех больных с органическим поражением сердца, независимо от ее причины. Однако следует учитывать значительное число работ, где действие ПАС I класса было изучено при широком спектре заболеваний сердца, и результаты оказались далеко не столь однозначными, как в исследовании CAST [11]. Так, в недавнем (2006 г.) и обширном (11.3 тыс. пациентов с различной патологией сердца и мерцательной аритмией) мета-анализе рандомизированных исследований применения ПАС доказано, с одной стороны, что амиодарон имел статистически значимое преимущество при сравнении с ПАС I класса в целом, т.е. всеми подклассами [11, 33]. С другой стороны, однако, установлено, что и представители IC класса, и амиодарон, не оказывали достоверного влияния на смертность в сравнении с плацебо [11, 33]. Поэтому вывод однозначен: манипулирование (в отношении препаратов IC класса) слишком широким и неоднозначным понятием «органическое поражение сердца» не должно заменять конкретных клинических характеристик больных при решении вопроса о выборе антиаритмика. Таким образом, нет оснований для отказа от использования ПАС I класса у больных с любым органическим поражением сердца [11]. В результате накопления и обобщения клинического опыта лечения тахикардий сформулированы категории пациентов с повышенным риском проаритмического действия ПАС I класса: 1) с недавним (до полугода) инфарктом миокарда и другими острыми формами ишемической болезни сердца (ИБС); 2) с выраженной систолической дисфункцией (с фракцией выбро-



са менее 35-40%); 3) с кардиомегалией; 4) с выраженной гипертрофией сердца (с толщиной стенки левого желудочка  $\geq 14$  мм; следует учитывать и гипертрофию правого желудочка); 5) со злокачественными желудочковыми аритмиями [11]. Только у этих пациентов предпочтение следует отдавать амиодарону и  $\beta$ -блокаторам в связи с их доказанными в клинике антифибрилляторными свойствами [11]. У всех остальных категорий больных ПАС I класса вполне безопасны, в ряде случаев более эффективны и лучше переносятся, чем амиодарон [11]. Среди клиницистов широко распространено мнение о превосходстве амиодарона над всеми иными антиаритмиками. Однако это не так или не совсем так. Действительно проспективные рандомизированные клинические исследования, проведенные в 90-х гг. прошлого столетия, продемонстрировали снижение смертности в постинфарктном периоде у больных, получавших амиодарон. Эффективность препарата при желудочковых экстрасистолиях различного происхождения составляет 70-90% [8, 9]. При этом, однако, побочные эффекты развиваются примерно у  $\frac{1}{4}$  пациентов, получающих амиодарон, в течение пяти лет, причем их частота прогрессивно увеличивается уже через один год лечения. Из-за побочных эффектов у 6-57% возникает необходимость в отмене амиодарона [23, 29, 32, 36]. Высокая токсичность амиодарона связана, в том числе и с уникально длительным периодом его полувыведения (25-110 дней). В настоящее время за амиодароном утвердилась репутация не только эффективного, но и одного из самых токсичных антиаритмиков, что делает его препаратом выбора лишь при злокачественных формах желудочковых тахикардий, резистентных к препаратам других классов [27]. В частности, мета-анализ 13 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, включавших 6553 больных с постинфарктным кардиосклерозом и/или хронической сердечной недостаточностью, имеющих потенциально злокачественную желудочковую аритмию, выявил, что амиодарон снижает общую смертность на 13% ( $p=0.03$ ) и внезапную смерть на 29% ( $p=0.003$ ) [19]. При более тщательном анализе, однако, обнаружилось, что амиодарон уменьшает общую смертность преимущественно у больных с неишемической кардиомиопатией и неустойчивой желудочковой тахикардией, сочетающихся с низкой фракцией выброса (в среднем,  $< 40\%$ ). Особенно явно это прослеживается в исследованиях GESICA и CHF-STAT [24, 34, 38]. При этом у больных с острым инфарктом миокарда (исследования EMIAT и CAMIAT) остановка сердца и смерть от аритмии и успешная реанимация в связи с остановкой сердца статистически достоверно реже встречались у больных, получавших не монотерапию амиодароном, а в комбинации с  $\beta$ -адреноблокаторами [21]. Как указывалось выше, нередкие кардиальные и экстракардиальные побочные эффекты амиодарона – это брадикардия, удлинение интервала Q-T с возможным возникновением желудочковой тахикардии типа «пируэт», фотосенсибилизация, изменение цвета кожи, нарушение функции щитовидной железы (гипотиреоз, реже – гипертиреоз), нарушения печени (повышение активности печеночных трансаминаз), периферические нейропатии, мышечная слабость, тремор, атаксия, нарушения зрения и интерстициальный пневмонит. Интерстициальный пневмонит может переходить в легочной фиброз с потенциально смертельными последствиями (летальный ис-

ход отмечен у, примерно, 10% пациентов). Угрозу жизни представляют и тяжелые аритмии, развивающиеся на фоне удлинения интервала Q-T (пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт» и фибрилляция желудочков). Опасность появления многочисленных экстракардиальных побочных эффектов амиодарона сохраняется, к сожалению, и при применении невысоких доз (200-300 мг) [3]. Нарушения функции щитовидной железы настолько часты и серьезны, что они стимулировали разработку безопасного в этом плане препарата дронедарона (его также называют «амиодароном без йода»). Однако дронедарон применяется лишь при предсердных тахиаритмиях, т.е. лишен универсального противоаритмического действия (табл. 1) [31]. Соталол, сочетающий в себе свойства  $\beta$ -адреноблокатора и представителя III класса антиаритмиков, считается эффективным антиаритмиком, не уступающим хинидину при мерцательной аритмии в поддержании синусового ритма после его восстановления [35]. В контролируемом сравнительном исследовании соталола и амиодарона в лечении желудочковых аритмий показано, что эффективность обоих веществ была сходной [19]. Однако результаты обширного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования (1456 больных, перенесших инфаркт миокарда) доказали, что соталол статистически достоверно не снижал общую смертность [30]. Учитывая высокую проаритмогенность соталола (на фоне его приема, особенно высоких доз, повышается риск развития желудочковой тахикардии типа «пируэт»), прием соталола желательно начинать в стационаре [26]. В настоящее время универсальность действия соталола при любых аритмиях оспаривается тем фактом, что соталол не рекомендуется для лечения хронической мерцательной аритмии предсердий, поскольку у некоторых пациентов он может восстановить синусовый ритм и тем самым повысить риск тромбозов [26]. Также отмечено, что эффективность соталола при желудочковых аритмиях не больше, чем иных  $\beta$ -адреноблокаторов. Он противопоказан при синдроме WPW и мерцании или трепетании предсердий [26]. Таким образом, соталол – это эффективный антиаритмик, но требующий строгого врачебного контроля при его назначении, регулярного мониторинга сердечной деятельности в ходе лечения и индивидуального подбора дозировок. Все это, разумеется, не совсем удобно для проведения длительного амбулаторного лечения пациентов. Кроме того, он опасен на фоне приема диуретиков (кроме калийсберегающих) и других веществ, вызывающих гипокалиемию или удлиняющих интервал QT из-за высокого риска тахикардии типа «пируэт» [37].

#### **Этацизин как возможный оптимальный антиаритмик первого выбора**

В странах СНГ среди препаратов I C класса для лечения желудочковых экстрасистолий широкое распространение получили этацизин и пропафенон (значительно реже пропафенон применяется при предсердных аритмиях) [11, 22, 31]. Их эффективность при данном нарушении ритма составляет, соответственно 54-90 и 52-70% [8, 9]. Как следует из этого, клиническая эффективность этацизина выше, чем у пропафенона, особенно при предсердных аритмиях (табл. 1) [31]. При назначении этацизина для предупреждения рецидивирования мерцательной аритмии,

наджелудочковых и желудочковых тахикардий его эффективность, как правило, превосходит эффективность других ПАС I класса. Наиболее эффективен этацизин (дозы до 300 в сутки, обычно по 50 мг 3 раза в сутки) у пациентов с ночными аритмиями, а также при желудочковой экстрасистолии. Этацизин является отечественным препаратом, созданным и клинически апробированным в СССР, поэтому его изучение проводится в настоящее время в странах СНГ [11]. Выяснено, что оптимальные дозировки этацизина для внутривенного использования составляют 0.3–0.6 мг/кг, а высшая доза – 1 мг/кг. При введении этацизина в оптимальной дозе купирующий эффект при желудочковой экстрасистолии равен 86%, при пароксизмальной желудочковой тахикардии – 75%, при пароксизмах мерцательной аритмии – 60%, при пароксизмальных суправентрикулярных тахикардиях – 100%. В исследовании антиаритмического действия этацизина большинство (88%) пациентов (из 289) имели и другие заболевания: ИБС, постмиокардический кардиосклероз, артериальную гипертензию, ревматическими пороки сердца, кардиомиопатии. При переходе к пробному курсовому (4–7 дней) приему этацизина в дозе 150–300 мг в день была установлена его эффективность у 81% больных с желудочковой экстрасистолией, у 60% – с мерцательной аритмией и у 82–92% – с пароксизмальными суправентрикулярными тахикардиями, в том числе при рефрактерности к 4–6 другим ПАС, соответственно, в 63, 49 и 73–87% [11, 16, 17]. Протестирована эффективность разового приема этацизина внутрь при желудочковых нарушениях ритма: прием 50 мг одномоментно был эффективен у 43%, 100 мг – у 77%, 150 мг – у 80% больных. При длительном курсовом приеме ( $\geq 2$  лет) эффективность при различных нарушениях ритма сохранялась у 93% больных. За это время отмена произведена лишь у 2 пациентов, а случаев аритмической смерти при однократном, коротком и длительном курсовом лечении не отмечено. Среди всех 289 больных аритмогенное действие препарата зафиксировано в 1–2%, СА блокада выхода II степени – у 1%, АВ блокада II степени – у 0.5%, блокада одной из ножек пучка Гиса – у 6%, головокружение при длительном приеме – у 1–2% [11, 16, 17].

Имеется также опыт применения этацизина при наджелудочковых тахикардиях. Так, эффективность этацизина при AV-узловой тахикардии была не ниже чем такого высокоэффективного при этой форме аритмии вещества, как верапамил [14]. При мерцательной аритмии, возникавшей не реже раза в неделю у 28 больных преимущественно с ИБС, длительная терапия этацизином привела к снижению частоты пароксизмов на 70% и более у 68% больных [7]. В открытом рандомизированном исследовании этацизин назначался в дозе 150 мг/сут при мерцательной аритмии у 30 пациентов с заболеваниями щитовидной железы в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), а также у пациентов со стенокардией II–III ФК в сочетании с ХОБЛ, не имевших в анамнезе инфаркта миокарда, гипертрофии сердца и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [11]. Более половины (17) больных ранее получали амиодарон с недостаточным эффектом или его утратой. Трехнедельная терапия этацизином не сопровождалась значимыми побочными эффектами (контрольное холтеровское мониторирование проводилось дважды), при этом восстановление и

сохранение синусового ритма отмечено в 60% случаев персистирующей мерцательной аритмии, еще у 30% этацизин снижал частоту эпизодов аритмии на 70% и суммарную их продолжительность – на 80%. В 2007 г. опубликованы результаты применения этацизина в сочетании с  $\beta$ -адреноблокаторами (37 больных, страдавших ИБС, артериальной гипертензией, ХСН I-II ФК): при шестимесячном наблюдения не отмечено не только случаев смерти, но и аритмогенного действия препарата (из кардиальных осложнений имелись лишь поперечные блокады I-II степени) [11, 12, 15]. Его токсичность невелика и поэтому несопоставима с другими антиаритмиками, особенно с амиодароном, многочисленные и частые экстракардиальные побочные эффекты которого уже упоминались выше. Необходимость отмены этацизина возникает лишь у 4% пациентов (у амиодарона – 6-57%). В отличие от ПАС других классов экстракардиальные побочные эффекты этацизина не приводят к серьезным нарушениям функции других органов и систем и не носят необратимый характер. Такие явления, как шум в ушах, головокружение, онемение губ и кончика языка, ощущение жара, диплопия и тошнота, вызываю в начале лечения лишь небольшое субъективное беспокойство у некоторых особо чувствительных больных [11]. Риск аритмогенного действия этацизина повышается при комбинации с ингибиторами MAO и антиаритмиками класса IA, в связи с чем подобных комбинаций следует избегать. Наоборот, этацизин хорошо сочетается с амиодароном и  $\beta$ -адреноблокаторами, что позволяет вдвое снизить эффективную дозу обоих компонентов противоаритмического лечения с одновременным улучшением переносимости и снижением риска побочных эффектов [11]. Установлено, что проаритмогенное действие (возникновение или ухудшение течения имевшихся желудочковых аритмий) развивалась лишь в 1.9% случаев внутривенного введения этацизина (из 105 больных) и в 3.1% курсовой пероральной терапии (из 98 больных). Все 5 случаев подробно описаны в публикации: больные страдали тяжелыми формами ИБС (с инфарктом миокарда, аортокоронарным шунтированием и аневризмом аорты в анамнезе), дефектом межпредсердной перегородки с блокадой правой ножки пучка Гиса, дилатационной кардиомиопатией, ХСН IIА стадии, 3 ФК. Дополнительными факторами риска развития аритмогенного действия этацизина были: предшествовавшая терапия сердечными гликозидами и хинидином, наличие устойчивой желудочковой тахикардии в анамнезе, превышение максимальной скорости внутривенного введения и дозы препарата, продолжение введения препарата при расширении комплекса QRS более чем на 25% [4, 11].

Кардиальные противопоказания к назначению этацизина в настоящее время четко установлены и не сводятся к недостаточно четкому и чрезмерно широко трактуемому термину «органические заболевания сердца» [11]. Эти противопоказания следующие: его непереносимость в анамнезе, злокачественные желудочковые нарушения ритма по Дж. Биггеру, ЧСС < 40-50 уд/мин, СА или АВ блокада II степени 2-го типа или III степени, PQ > 0,24 с., QRS > 0,12 с., QTc > 460 мс, двух- или трехпучковая блокада, ИМ давностью менее полугода, острые формы ИБС, стенокардия IV ФК, выраженная гипертрофия левого (более 13 мм) и правого желудочка, выраженная дилатация левого желудочка, ФВ менее 35-40%, СН III стадии, IV ФК; по-видимому, синдром удлиненного интервала QT,



синдром Бругада [11]. Этацизин безопасен не только у взрослых, но и у беременных женщин и у детей. Например, в исследовании, включавшем 14 беременных женщин, которым этацизин назначали во II половине беременности по поводу полиморфной желудочковой экстрасистолии на протяжении 3-12 недель, была доказана его безопасность для матери и плода [5, 6]. При антиаритмической терапии этацизином 14 детей обоего пола в возрасте 5-16 лет с желудочковыми нарушениями ритма сердца (доза этацизина – 0.5-1 мг/кг, курс лечения – 1 месяц) уже на третьи сутки терапии у 21.4% больных был обнаружен лечебный эффект, у остальных детей он появлялся позже. К 30-му дню лечения этацизином в 92.8 % случаев (по данным суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру) зафиксировано достоверное уменьшение количества экстрасистолических комплексов. Всеми пациентами отмечена хорошая переносимость препарата. Побочных явлений зарегистрировано не было. Результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности этацизина и позволяют рекомендовать его в лечении желудочковых нарушений ритма сердца у детей [10].

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

В работах последних лет суммированы следующие положительные свойства этацизина:

1. Этацизин обладает универсально широким спектром антиаритмического действия. Его применяют не только при желудочковых, но и при предсердных экстрасистолиях и тахикардиях, пароксизмах мерцания предсердий, синдроме ранней реполяризации желудочков. Он применяется как при купировании пароксизмальных нарушений ритма, так и при их профилактике [7, 11, 12, 14, 15].
2. Эффективность этацизина доказана в клинических исследованиях и при многолетнем применении в широкой медицинской практике [7, 11, 12, 14, 15].
3. Антиаритмический эффект при приеме внутрь проявляется быстро (на первые-вторые сутки). Лечение обычно начинают с трехкратного приема одной таблетки (150 мг/сут) под контролем ЭКГ, после достижения устойчивого клинического эффекта (обычно через несколько дней терапии) возможно постепенное уменьшение дозы до минимально эффективной (поддерживающей) [7, 11, 12, 14, 15].
4. Длительность курса лечения этацизином подбирается индивидуально; препарат не накапливается (не кумулирует) в органах и тканях, что позволяет проводить его назначение бесконечно долго. В частности, известен документально подтвержденный случай приема этацизина в дозе 150 мг/сут в связи с желудочковой экстрасистолией в течение 30 лет. Эта пациентка начала прием этацизина в возрасте 60 лет, попытки уменьшить дозу препарата отвергались больной в связи с возобновлением плохо переносившейся экстрасистолии [11].
5. Этацизин хорошо переносится во время беременности [5, 6].
6. Этацизин эффективен и безопасен у детей, начиная с 5-летнего возраста [10].

Таким образом, по совокупности фармакологических свойств, его доступности в аптечной сети, безопасности длительной терапии, со-

Этацизин – препарат выбора при аритмиях в сочетании с псориазом, т.к. он расширяет капилляры кожи с улучшением ее перфузии [11]. Выраженный и стойкий терапевтический эффект этацизина при псориазе получен у 84.8% из 46 пациентов при приеме этацизина в дозе 150-200 мг в день в течение 8-10 недель [13].

отношению эффективности при предсердных и желудочковых тахиаритмиях и риска побочных реакций, простоты дозирования, безопасности применения у любых категорий населения, включая беременных женщин и детей, следует считать, что именно этацизин в подавляющем большинстве случаев является препаратом выбора для лечения тахиаритмий.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Бунин, Ю.А. Комбинированная профилактическая антиаритмическая фармакотерапия фибрилляции и трепетания предсердий / Ю.А. Бунин, Л.Ф. Федякин // Росс. кардиол. журн. – 2006. – №6. – С. 35-45.
2. Бунин, Ю. А. Лечение желудочковых тахикардий/ Ю.А. Бунин//Трудный пациент. – 2005. - №12. – С. 24-31.
3. Гуревич, М.А. Нарушения сердечного ритма и их коррекция при хронической сердечной недостаточности/М. А. Гуревич // Российский кардиологический журнал. – 2005. - №3. – С. 5-10.
4. Забела, П.В. Случаи опасного аритмогенного действия этацизина/ П.В. Забела [и др.]// Терапевтический архив. – 1989. – Т. 61. №8. – С.119-123.
5. Крючкова, О.Н. Применение этацизина в лечении аритмий сердца у беременных/О.Н. Крючкова [и др.]// Укр. кардіол. журн. – 2000. – № 3.– С. 40-42.
6. Крючкова, О.Н. Эффективность и безопасность этацизина в лечении желудочковых аритмий у беременных/О.Н. Крючкова [и др.]//Крымский терапевтический журнал. – 2007. -№1.- С. 214-216.
7. Лозинский, Л.Г. Результаты лечения пароксизмальной мерцательной аритмии этацизином/ Л. Г. Лозинский [и др.]//Кардиология. - 1989. – Т. 29. – №7. – С. 37-40.
8. Мазур, Н.А. Фармакотерапия аритмий/ Н.А. Мазур, А. Абдалла/ Москва: Оверлей, 1995. - 224 с.
9. Мешков, А.П. Аритмии сердца: диагностика и лечение/ А. П. Мешков// Н.Новгород: Издательство НГМА, 1999. - 134 с.
10. Нагорная, Н.В., Карташова, О.С., Пшеничная, Е.В. Опыт применения этацизина у детей с желудочковыми нарушениями ритма сердца // Здоровье ребенка. – № 3. – 2006. – С. 61-64.
11. Недоступ, А.В. Этацизин: место в лечении аритмий/ А. В. Недоступ, О.В. Благова// Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – №4.– С.62-68.
12. Павлов, Е.Г. Этацизин в комбинированной терапии рецидивирующей фибрилляции предсердий: автореф. дис. ... канд. мед. наук/Е. Г. Павлов; Пермь: 2007. – 17с.
13. Потеев, Н.С. Этацизин в лечении псориаза/ Н. С. Потеев [и др.]//Вестн дерматологии и венерологии. - 1989. – №5. – С. 64-67.
14. Сметнев, А.С. Сравнительное исследование эффективности верапамила, этмозина и этацизина при спровоцированных приступах АВ-узловой реципрокной тахикардии/А.С. Сметнев [и др.]//Кардиология. - 1990. – Т. 30. - №2. – С. 32-37.
15. Чапурных, А.В. Эффективность этацизина в комбинированной терапии рецидивирующей фибрилляции предсердий/ А. В. Чапурных [и др.]// Вестн аритмологии. – 2008 (приложение А). – С. 57.
16. Шугушев, Х.Х. Новая группа антиаритмических препаратов производные фенотиазина – в лечении и профилактике нарушений ритма сердца (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук/ Х. Х. Шугушев; Москва: 1986. – 49 с.

17. Шугушев, Х.Х. Длительное применение этацизина в амбулаторных условиях у больных с пароксизмальными нарушениями ритма/ Х.Х. Шугушев//Биометрия ВУНЦ АМН СССР. – 1986. – №2. – С.16-28.
18. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials// Lancet. -1997. – Vol. 350. – P. 1417-1424.
19. Amiodarone vs. Sotalol Study Group. Multi-centre randomized trial of sotalol vs. amiodarone for chronic malignant ventricular tachyarrhythmias// Eur. Heart J. – 1989. – Vol.10. – P. 685.
20. Bigger J.T. Identification of patients at high risk for sudden cardiac death/ J.T. Bigger// Am. J. Cardiol. – 1984. – Vol. 54. – 3D-8D.
21. Boutitie, F. Amiodarone interaction with  $\beta$ -blockers. Analysis of merged EMIAT and CAMIAT databases/ F.Boutitie [et al]//Circulation.- 1999. – Vol. 99. – P. 2268-2275.
22. Capucci, A. Safety of oral propafenone in the conversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: a prospective parallel placebo – controlled multicentred study/ F. Capucci, G. Villiani, D. Aschieri //Int. J. Cardiol. - 1999. – Vol.68. – P.187-196.
23. Chun, S.H Long-term efficacy of amiodarone for the maintenance of normal sinus rhythm in patients with refractory atrial fibrillation or flutter/S. H. Chun [et al]// Am. J. Cardiol. – 1995. – Vol.76. – P.47-50.
24. Doval, H. C. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA)/H.C. Doval [et al]// Lancet. – 1994. –Vol. 344(8921). – P. 493-498.
25. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. The cardiac arrhythmia suppression trial II Investigators/ N. Engl. J. Med. – 1992. – Vol. 327. – P. 227-233.
26. Gabriel Khan M. Cardiac Drug Therapy. – Humana Press, 2007.
27. Greenberg, H. M. Interaction of ischaemia and encainide/flecainide treatment: a proposed mechanism for the increased mortality in CAST I/H. M. Greenberg [et al]// Br. Heart J. – 1995. – Vol. 74. – P. 631-635.
28. Greene H. L. The cardiac arrhythmia suppression trial: First CAST I ... then CAST II/ H. L. Greene [et al]//JACC. – 1992. – Vol. 19, № 5. – P. 894-898.
29. Herre, J.M. Long-term results of amiodarone therapy in patients with recurrent sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation/ J.M. Herre [et al]// J. Am. Coll. Cardiol. – 1989. – Vol. 13. – P.442-449.
30. Julian, D.G. Controlled trial of sotalol for one year after myocardial infarction/ D. C. Julian. - Lancet. -1982. – P.1142-1147.
31. Katzung B. G. Basic & Clinical Pharmacology. – 11th Ed., McGraw-Hill, 2007.
32. Kowey, P.R. Safety and efficacy of amiodarone – the low-dose perspective/ P.R. Kowey [et al]// Chest. – 1988. – Vol. 93. – P. 54-59.
33. Lafuente-Lafuente. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials/ C. Lafuente-Lafuente [et al]// Arch. Intern. Med. – 2006. – Vol. 166, №7. – P.719-728.
34. Massie, B. Effect of amiodarone on clinical status and left ventricular function in patients with congestive heart failure/ B. Massie [et al] // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P. 2128-2134.
35. Murray, K.T. Ibutilide/ K. T. Murray// Circulation. – 1998. –Vol.97. – P. 493.
36. Shiga, T. Effect of low-dose amiodarone on atrial fibrillation or flutter in Japanese patients with heart failure/ T. Shiga [et al]// Circ. J. – 2002. – Vol. 66. – P. 600-604.
37. Singh, S.N. Sotalol-induced torsades de pointes successfully treated with hemodialysis after failure of conventional therapy/ S.N. Singh [et al]// Am. Heart J. – 1991. – Vol. 121. – P.601.
38. Singh, S. N. Congestive Heart Failure: Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy (CHF STAT)/ S. N. Singh [et al] //Control Clin Trials. – 1992. – Vol. 13. – P. 339-350.
39. Tarascon Pocket Pharmacopoeia. – 11th Ed., Jones and Bartlett Publishers, 2010.
40. Teo, K.K. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials/ K.K.Teo, S. Yusuf, C.D. Furberg // JAMA. – 1993. – Vol. 270, №13. – P. 1589-1595.