

ВПЛИВ РІЗНИХ ВАРІАНТІВ АНТИАРИТМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІОКАРДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА В ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА ЧАСТИМИ НАПАДАМИ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ УПРОДОВЖ 6-МІСЯЧНОГО ЛІКУВАННЯ

В.П. Іванов, Т.Д. Данілевич

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Ключові слова:

гіпертонічна хвороба, фібриляція передсердь, антиаритмічні препарати, етацизин, пропафенон, ехокардіографія.

Клінічна та експериментальна патологія Т.17, №4 (66). С.38-45.

DOI:10.24061/1727-4338.XVII.4.66.2018.186

E-mail:
ivanov.vp1965
@gmail.com

Мета роботи - оцінити вплив різних варіантів антиаритмічної терапії на структурно-функціональний стан міокарду лівого шлуночка в пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) та частими нападами фібриляції передсердь (ФП) упродовж 6-ти місяців лікування.

Матеріал і методи. Обстежено 146 пацієнтів з ГХ II стадії, ускладненою частими нападами ФП. Усім обстеженим призначена постійна антиаритмічна терапія. Усім хворим проведено ехокардіографічне (ЕхоКГ) дослідження згідно зі стандартним протоколом на початку дослідження та через 6 місяців після підбору ефективної антиаритмічної терапії.

Результати. Лікування впродовж 6 місяців пропафеноном і етацизином, а також комбінації етацизину з бисопрололом у хворих з ГХ і частими нападами ФП без тяжких структурних уражень міокарда супроводжується достовірним зменшенням кінцево-сistolічного та кінцево-діастолічного розмірів лівого шлуночка, індексу маси міокарду лівого шлуночка, розміру та об'єму лівого передсердя, розміру правого шлуночка, співвідношення E/e' серед і збільшенням фракції викиду лівого шлуночка та співвідношення Ve/Va.

Висновок. Лікування впродовж 6 місяців препаратами IC класу пропафеноном і етацизином, а також комбінації етацизину з бисопрололом у хворих з гіпертонічною хворобою і частими нападами фібриляції передсердь без тяжких структурних уражень міокарда не виявляє негативного впливу на структурно-функціональний стан міокарда і супроводжується статистично достовірним зменшенням кінцево-сistolічного та кінцево-діастолічного розмірів лівого шлуночка, індексу маси міокарду лівого шлуночка, розміру та об'єму лівого передсердя, розміру правого шлуночка, співвідношення E/e' серед і збільшенням фракції викиду лівого шлуночка та співвідношення Ve/Va.

Ключевые слова:

гипертоническая болезнь, фибрилляция предсердий, антиаритмические препараты, этацизин, пропафенон, эхокардиография.

Клиническая и экспериментальная патология Т.17, №4 (66). С.38-45.

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ЧАСТЫМИ ПРИСТУПАМИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В ТЕЧЕНИЕ 6-МЕСЯЧНОГО ЛЕЧЕНИЯ

В.П. Иванов, Т.Д. Данилевич

Цель работы - оценить влияние различных вариантов антиаритмической терапии на структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) и частыми приступами фибрилляции предсердий (ФП) в течение 6 месяцев лечения.

Материал и методы. Обследовано 146 пациентов с ГБ II стадии, осложненной частыми приступами ФП. Всем обследованным была назначена постоянная антиаритмическая терапия. Всем больным проведено эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование согласно стандартному протоколу в начале исследования и через 6 месяцев после подбора эффективной антиаритмической терапии.

Результаты. На протяжении 6 месяцев лечения пропафеноном и этацизином, а также комбинацией этацизина с бисопрололом у больных с ГБ и частыми приступами ФП без тяжелых структурных поражений миокарда сопровождается статистически достоверным уменьшением конечного систолического и конечного диастолического размеров левого желудочка, индекса массы миокарда левого желудочка, размера и объема левого предсердия, размера правого желудочка, соотношение E/e' сред и увеличением фракции выброса левого желудочка и соотношения Ve/Va. **Вывод.** На протяжении 6 месяцев лечения препаратами IC класса пропафеноном и этацизином, а также комбинацией этацизина с бисопрололом у

больных с гипертонической болезнью и частыми приступами фибрилляции предсердий без тяжелых структурных поражений миокарда не оказывает негативного влияния на структурно-функциональное состояние миокарда и сопровождается достоверным уменьшением конечного систолического и конечно диастолический размеров левого желудочка, индекса массы миокарда левого желудочка, размера и объема левого предсердия, размера правого желудочка, соотношения E/e' сред и увеличением фракции выброса левого желудочка и соотношения V_e/V_a .

THE EFFECT OF VARIOUS VARIANTS OF ANTIARRHYTHMIC THERAPY ON THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF THE LEFT VENTRICULAR MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND FREQUENT ATTACKS OF ATRIAL FIBRILLATION DURING 6 MONTHS OF TREATMENT

V.P. Ivanov, T.D. Danilevych

The aim - to determine the effect of various antiarrhythmic therapy on the structural and functional state of the left ventricular myocardium in patients with arterial hypertension (AH) and frequent attacks of atrial fibrillation (AF) during 6 months of treatment.

Materials and methods. There were examined 146 patients aged from 37 to 86 years with AH stage II complicated by frequent recurrences of AF. All examined patients received permanent antiarrhythmic therapy. All patients underwent echocardiography (EchoCG) according to the standard protocol at the beginning of the study and after 6 months of treatment.

Results. 6-month treatment with propafenone and etatsizin, as well as a combination of etatsizin with bisoprolol in patients with AH and frequent attacks of AF without severe structural damage of the myocardium showed significant decreasing of end-diastolic dimension and end-systolic dimension of the left ventricle, left ventricular mass index, the size and the volume of the left atrium, right ventricular size, E/e' average ratio and increased left ventricular ejection fraction, and V_e/V_a ratio.

Conclusions. 6-month treatment with IC class of propafenone and etatsizin, as well as a combination of etatsizin with bisoprolol in patients with arterial hypertension and frequent attacks of atrial fibrillation without severe structural damage of the myocardium has not adversely affect on the structural and functional state of the myocardium and it is accompanied by significant decreasing of end-diastolic dimension and end-systolic dimension of the left ventricle, left ventricular mass index, the size and the volume of the left atrium, right ventricular size, ratio E/e' average and increased left ventricular ejection fraction and V_e/V_a ratio.

Key words:

arterial hypertension, atrial fibrillation, antiarrhythmic drugs, etatsizin, propafenone, echocardiography

Clinical and experimental pathology. Vol.17, №4 (66). P.38-45.

Вступ

Фібриляція передсердь (ФП) є однією з найбільш поширених та найбільш вивчених порушень серцевого ритму. Натомість слід визнати той факт, що ФП - це той варіант аритмії, який асоційований з великою кількістю невирішених проблем [1, 2].

Відповідно до останніх Європейських рекомендації (2016) стосовно ведення пацієнтів з ФП стратегія відновлення і підтримання синусового ритму виправдана лише у випадках наявності суттєвої симптоматики, зумовленої аритмією [1]. 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 синусового ритму залишається вельми актуальною для більшості пацієнтів з частими нападами ФП.

Чинне місце в лікуванні ФП посідають препарати IC класу, які можуть бути використанні як для усунення нападу аритмії, так і для тривалої антиаритмічної терапії у хворих без тяжких структурних уражень міокарду [3]. Натомість найбільший інтерес практичних лікарів викликає проблема безпечності тривалого використання цих препаратів. Останнє, насамперед, передбачає ефективний моніторинг застосування препаратів. Клінічна та експериментальна патологія. 2018. Т.17, №4 (66)

ратів, що реалізується за рахунок оцінки їхнього впливу на електрофізіологічні параметри (оцінка тривалості зубця P, інтервалу PQ і комплексу QRS за даними 12-канальної ЕКГ) і структурно-функціональний стан міокарду за даними ехокардіографічного (ЕхоКГ) дослідження (з оцінкою, насамперед, розмірів лівого передсердя і шлуночка, фракції викиду лівого шлуночка).

Мета роботи

Оцінити вплив різних варіантів антиаритмічної терапії на структурно-функціональний стан міокарду лівого шлуночка в пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) та частими нападами ФП упродовж 6-ти місяців лікування

Матеріал і методи дослідження

У дослідження залучено 146 пацієнтів із ГХ II стадії і частими нападами ФП віком від 37 до 86 (в середньому $61,2 \pm 0,7$) років. Серед обстежених 68 (46,6%) були чоловіки і 78 (53,4%) - жінки відповідно, що демонструвало гендерну однорідність ($\chi^2=1,37$; $p=0,24$) обстеженої вибірки хворих. Усі пацієнти проходили лікування і обстеження на базі КЗ Вінницького регіонального центру серцево-судинної патології впродовж 2015-2017 років.

Критеріями відбору пацієнтів у дослідження слугували: 1) ГХ II стадії, встановлена відповідно до рекомендацій ESH і ESC (2013) [4, 5]; 2) пароксимальна або персистуюча форма ФП за рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2016) [1, 2, 3] з частими симптомними нападами аритмії (1 напад на 2 місяці і частіше), яка потребувала антиаритмічної терапії з метою контролю синусового ритму; 3) відсутність попередньої постійної антиаритмічної терапії.

У якості критеріїв невиключення розглядали: 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 ступеня, імплантований або потреба в імплантації штучного водія ритму (ШВР) з різних причин; 5) тяжкі та клінічно значимі коморбідні стани (хронічні обструктивні захворювання легень, декомпенсований цукровий діабет, захворювання щитоподібної залози, печінки і нирок з порушенням їх функцій, анемії) і зловживання алкоголем.

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

Частота реєстрації нападів ФП коливалась від щоденних до 1 нападу в 50 днів і в середньому зафіксовано 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 виявлено від 1 до 3 балів за шкалою стратифікації CHA₂DS₂-VASc.

Розподіл пацієнтів за вегетативними варіантами ФП здійснювався згідно з рекомендаціями Coumel (1992). Так, у 31 (21,2%) пацієнта визначали вагусний, у 70 (47,9%) - адреналовий і у 45 (30,9%) - змішаний варіанти аритмії відповідно [6].

Аналіз різних характеристик АГ засвідчив, що в дослідженні переважали пацієнти з помірною (33,7%) і тяжкою АГ (39,0%). Анамнез АГ коливався від 1 до 40 і в середньому становив $11,6 \pm 0,6$ років. При цьому найбільшу частку (55,2%) становили пацієнти з тривалістю АГ від 10 до 20 і найменшу (7,6%) - більше 20 років. Пацієнти з гіпертензивним анамнезом до 10 років траплялись у 37,2% випадків. У переважній більшості (84,3%) обстежених реєстрували II ФК серцевої недостатності за NYHA.

Усім обстеженим у зв'язку з наявністю у них частих симптомних нападів ФП, за їх погодженням, призначена постійна антиаритмічна терапія відповідно до уніфікованого клінічного протоколу і чинного наказу МОЗ України № 597 від 15.06.2016 [3]. Підбір ефективної антиаритмічної терапії в кожному конкретному випадку здійснювали поетапно, згідно з розробленим дизайном. На I-му етапі стартовий антиаритмічний препарат призначали залежно від вегетативного варіанту аритмії. Так, у разі адреналового або змішаного варіанта ФП призначали пропafenон 300-900 мг/доб, а у разі вагус-

ного - етацизин 100-200 мг/доб. На 2-му етапі, в разі неефективності пропafenону, його замінювали на етацизин 100-200 мг/доб. При недостатній ефективності останнього (3-й етап) до нього додавали бета-адреноблокатор бісопролол 2,5-5 мг/доб. При неефективності попередньої терапії (4-й етап) використовували соталол 160-320 мг/доб, аміодарон 200 мг/доб після періоду насичення препаратом або радіочастотну абляцію. При неефективності етацизину при вагусних варіантах ФП пацієнти направлялись на радіочастотну абляцію і вилучались із дослідження.

Антиаритмічна ефективність препаратів оцінювалась за суб'єктивним відчуттям пацієнтів - проводилась самооцінка пацієнтом частоти нападів ФП та їх перебігу. Вона розглядалась як повна у разі зникнення нападів аритмії та їх відсутності впродовж 6-ти місяців спостереження і як часткова - у разі суб'єктивного відчуття хворим зменшення частоти нападів аритмії (на 50-75%), зменшення тривалості нападів і/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, проводилась заміна на інший антиаритмічний препарат. У разі неможливості збереження синусового ритму і переходу в постійну форму пацієнт вилучався з дослідження. Аналіз динаміки перебігу аритмії виконувався за даними щоденників самоконтролю, в яких пацієнти реєстрували кількість, тривалість, спосіб припинення аритмії.

Термін спостереження за хворими, з моменту підбору їм ефективної антиаритмічної терапії, становив 6 місяців. Фактичний середній термін спостереження за хворими - $8,2 \pm 0,4$ місяці.

Аналіз клінічної ефективності препаратів I С та III класу в пацієнтів з ГХ і частими нападами ФП у цілому у групі (n=146) показав доволі високу антиаритмічну ефективність - у 140 (95,9%) пролікованих відзначали позитивний антиаритмічний ефект упродовж 6 місяців лікування. Так, у 51 (34,9%) випадків зареєстрований повний (повна відсутність нападів ФП за 6 місяців) і в 89 (65,1%) - частковий антиаритмічний ефект, який характеризувався зменшенням частоти нападів аритмії, тривалості нападів і/або поліпшенням умов їх припинення (відсутність необхідності госпіталізацій і застосування інших антиаритмічних препаратів і електроімпульсної терапії). Шість пацієнтів, в яких медикаментозне лікування виявилось неефективними, скеровані на проведення радіочастотної абляції. Антиаритмічна ефективність безпосередньо препаратів I С класу спостерігалася у 134 (91,8%) пацієнтів. Серед них у 47 (35%) пацієнтів антиаритмічний ефект був повним, а в 87 (65%) пацієнтів - частковим. Шість (4,1%) пацієнтів, в яких препарати I С класу не виявили ефективність, приймали препарати III класу (соталол).

У наведеному фрагменті дослідження аналіз проводили в таких групах: пропafenону (n=72), етацизину (n=46), етацизин+бісопролол (n=16). Клінічна характеристика груп наведена в таблиці 1. Як видно з таблиці,

Таблиця 1

Клінічна характеристика і характер антигіпертензивної терапії у групах з різними варіантами антиаритмічної терапії

Показники ХМ ЕКГ	1. Пропафенон (n=72)	2. Етацизин (n=46)	3. Етацизин+бісопролол (n=16)	Р динаміка
Вік, роки	61,5±0,98	61,7±1,1	60,0±2,1	НД
Чоловіки, абс. к-ть (%)	38 (52,8%)	16 (34,8%)	9 (56,3%)	НД
Тривалість аритмії, роки	5,3±0,6	6,7±1,0	4,8±1,4	НД
Тривалість АГ, роки	12,4±0,9	12,8±1,1	9,9±1,5	НД
ІМТ, кг/м ²	31,3±0,6	30,9±0,7	32,6±1,4	НД
АГ 1 ступеня	23 (31,9%)	11 (23,9%)	5 (31,3%)	НД
АГ 2 ступеня	18 (25,0%)	16 (34,8%)	5 (31,3%)	НД
АГ 3 ступеня	31 (43,1%)	19 (41,3%)	6 (37,5%)	НД
ЦД, абс. к-ть (%)	11 (15,3%)	4 (8,7%)	1 (6,3%)	НД
ФК ХСН за NYHA	2,01±0,04	1,96±0,04	2,06±0,11	НД
Перидонприл+Інд, абс. к-ть (%)	34 (47,2%)	17 (37,0%)	7 (43,8%)	НД
Лозартан + ГХТ, абс. к-ть (%)	38 (52,8%)	29 (63,0%)	9 (56,3%)	НД
Амлодипін, абс. к-ть (%)	25 (34,7%)	13 (28,3%)	4 (25,0%)	НД

Примітки: І.Інд - індапамід, ГХТ - гідрохлортіазид, ІМТ - індекс маси тіла, АГ - артеріальна гіпертензія, ЦД - цукровий діабет; НД - різниця між показниками статистично не достовірна (p>0,05);

2. Достовірність у відмінностях абсолютних величин розрахована за ANOVA test і відносних величин - за критерієм χ^2

усі групи зіставлені за наведеними клінічними характеристиками і антигіпертензивними препаратами.

Трансторакальну ЕхоКГ проводили на ультразвуковому апараті "SIM 5000 PLUS BIOMEDIKA" у М-, В- та Д-режимах відповідно до існуючих рекомендацій Американського ехокардіографічного товариства та Європейського товариства з кардіоваскулярної візуалізації [7]. Визначали такі показники: кінцево-систоличний (КСР, мм) та кінцево-діастолічний розміри ЛШ (КДР, мм), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШПд, мм) і задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШд, мм) в діастолу, діаметр аорти (dА, мм), розмір правого передсердя (ПП, мм) і правого шлуночка (ПШ, мм), передньо-задній розмір лівого передсердя (ЛП, мм) та його індекс (ІЛП, мм/м²), об'єм ЛП (ОЛП, мл) і фракцію викиду лівого шлуночка (ФВглоб, %) визначали за модифікованим методом Сімпсона. Масу міокарда ЛШ (ММЛШ, г) оцінювали за формулою Pen Convention, а індекс ММЛШ (іММЛШ, в г/м²) - як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла за допомогою номограми Du Bois (м²). Діастолічну функцію ЛШ досліджували в імпульснохвильовому режимі [8,9]. Визначали швидкості раннього (Е) і пізнього (А) діастолічного наповнення ЛШ в м/с з вираховуванням відношення Е/А. За допомогою тканинної доплерографії оцінювали ранню діастолічну швидкість руху септальної та латеральної частини фіброзного кільця мітрального клапана (e') та тиск наповнення ЛШ за відношенням Е/e' середнє.

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою пакета прикладних програм StatSoft "Statistica" v. 12.0 згідно з рекомендаціями [10]. Результати представлені у вигляді медіани і інтерквартильного розмаху (25 і 75 процентиля). Динаміка показників розрахована у відсотках (%) як [показник через 6 Клінічна та експериментальна патологія. 2018. Т.17, №4 (66)

місяців - вихідний показник / показник через 6 місяців] * 100%. Порівняння показників до та після лікування проводили за Wilcoxon matched pairs test, міжгрупова достовірність між динамікою показників розрахована за Kruskal-Wallis ANOVA Median test.

Результати та їх обговорення

У попередніх публікаціях нами наведена оцінка структурно-функціонального стану міокарда лівого шлуночка в пацієнтів з ГХ і частими нападами ФП залежно від клінічної форми (пароксизмальної та персистуючої) та вегетативного варіанту аритмії [11] і оцінена антиаритмічна ефективність препаратів ІС класу (пропафенону і етацизину) у цієї категорії пацієнтів [12].

Аналіз динаміки ЕхоКГ-показників на тлі 6-місячного застосування різних варіантів антиаритмічної терапії (табл.2) засвідчив, що КДР статистично достовірно зменшився в групі пропафенону (n=72) на 2% (52 проти 51 мм, p < 0,05), етацизину (n=46) на 4% (50 проти 48 мм, p < 0,001), комбінації етацизин+бісопролол на 4% (52 проти 50 мм, p < 0,05). Динаміка зменшення КДР статистично не відрізнялася між групами.

Статистично значиме зниження КСР спостерігалось у групі етацизину на 2,9% (34 проти 33 мм, p < 0,01), а також у групі комбінації етацизин+бісопролол на 6,1% (35 проти 33 мм, p < 0,05). Крім того, динаміка зниження показника була більш вираженою в групі комбінації етацизин+бісопролол порівняно з групою пропафенону (-6,1% проти 0%, p = 0,02).

Вихідні показники скоротливої функції ЛШ засвідчили, що ФВглоб у всіх групах була > 50%, тобто в межах норми, відповідно до рекомендацій щодо діагностики міокардіальної дисфункції [7]. Це вказує на те, що в пацієнтів з ГХ скоротливість ЛШ тривало компенсує

Динаміка ЕхоКГ-показників на тлі застосування різних варіантів антиаритмічної терапії

Показники ХМ ЕКГ	1. Пропафенон (n=72)	2. Етацизин (n=46)	3. Етацизин+біспролол (n=16)	Р динаміка
КДР, мм				
Вихідна величина	52 (50; 55)	50 (48; 53)	52 (51; 56)	НД
Через 6 місяців	51 (47; 54)*	48 (46; 51)***	50 (47; 54)*	
Динаміка, %	-2,0%	-4,0%	-4,0%	
КСР, мм				
Вихідна величина	35 (33; 37)	34 (31; 37)	35 (33; 37)	P1-3=0,02;
Через 6 місяців	35 (32; 37)	33 (31; 36)**	33 (32; 36)*	
Динаміка, %	0	-2,9%	-6,1%	
ФВглоб, %				
Вихідна величина	64 (61; 67)	65 (63; 67)	63 (61; 67)	P1-3=0,04
Через 6 місяців	65 (64; 70)	68 (65; 70)***	69 (64; 73)***	
Динаміка, %	+1,5%	+4,4%	+9,5%	
ЛП, мм				
Вихідна величина	42 (40; 45)	42 (38; 43)	43 (39; 45)	НД
Через 6 місяців	41 (38; 43)*	39 (36; 42)***	41 (37; 43)*	
Динаміка, %	-2,4%	-7,1%	-4,9%	
ОЛП, мл				
Вихідна величина	79 (63; 91)	70 (55; 87)	72 (53; 87)	НД
Через 6 місяців	74 (59; 85)***	64 (53; 79)***	66 (51; 84)***	
Динаміка, %	-6,8%	-8,6%	-9,1%	
іММЛШ, г/м²				
Вихідна величина	126 (116; 146)	124 (117; 144)	121 (117; 138)	НД
Через 6 місяців	119 (108; 138)***	116 (106; 137)***	112 (106; 129)**	
Динаміка, %	-5,6%	-6,5%	-8,0%	
ПШ, мм				
Вихідна величина	30 (26; 33)	27 (24; 30)	29 (28; 32)	НД
Через 6 місяців	27 (23; 31)***	26 (22; 29)***	26 (24; 30)***	
Динаміка, %	-11,1%	-3,7%	-11,5%	
Ve/Va				
Вихідна величина	0,85 (0,70; 1,20)	0,80 (0,70; 1,20)	1,05 (0,70; 1,20)	P1-3=0,03 P2-3=0,02
Через 6 місяців	1,50 (1,30; 1,70)***	1,45 (1,20; 1,70)***	1,50 (1,05; 1,90)***	
Динаміка, %	+76,5%	+81,3%	+42,9%	
E/e' серед				
Вихідна величина	6,7 (5,7; 8,1)	6,9 (5,8; 7,8)	7,7 (6,3; 8,5)	НД
Через 6 місяців	5,7 (4,9; 7,0)***	5,7 (4,8; 6,9)***	6,7 (5,4; 7,2)**	
Динаміка, %	-17,5%	-17,4%	-14,9%	

Примітки: 1. Достовірність різниці показників через 6 місяців у порівнянні з вихідною величиною позначена знаком "*" - <0,05, "**" - <0,01, "***" - <0,001 і розрахована за Wilcoxon matched pairs test

1. Міжгрупова достовірність між динамікою показників розрахована за Kruskal-Wallis ANOVA Median test

прогресуючу гіпертрофію ЛПШ внаслідок переважання тиском. Так, після 6-місячного лікування антиаритмічними препаратами спостерігалось підвищення ФВглоб у групі етацизину на 4,4% (65% проти 68%, $p < 0,001$) та в групі комбінації етацизин+біспролол на 9,5% (63% проти 69%, $p < 0,001$). Крім того, динаміка підвищення ФВглоб у групі етацизин+біспролол була більш суттєвою порівняно з групою пропафенону (+9,5% проти +1,5%, $p = 0,04$).

Структурне ремоделювання при ФП характеризується дилатацією та фіброзом передсердь [13]. Крім того, наявність частих пароксизмів ФП додатково сприяє збільшенню об'єму ЛПШ внаслідок порушення гемодинаміки під час аритмії. На додаток, збільшення розміру та об'єму ЛПШ сприяють розвитку порушень електрофізіологічних процесів у ЛПШ, що провокує розвиток повторних нападів ФП. Закономірним при цьому виглядає статистично значуще збільшення абсолютних і відносних показників розміру і об'єму ЛПШ у групах пацієнтів з ГХ та ФП незалежно від її клінічної форми (пароксизмальної чи персистуючої) [11].

На фоні різних варіантів антиаритмічного лікування розмір ЛПШ статистично достовірно зменшився у всіх групах. Так, в групі пропафенону - на 2,4% (42 проти 41 мм, $p < 0,05$), у групі етацизину - на 7,1% (42 проти 39

мм, $p < 0,001$) та у групі комбінації етацизин+біспролол на 4,9% (43 проти 41 мм, $p < 0,05$). Аналогічно величина об'єму ЛПШ зменшилась у всіх групах лікування. У групі пропафенону - на 6,8% (79 проти 74 мл, $p < 0,001$), у групі етацизину - на 8,6% (70 проти 64 мл, $p < 0,001$) та у групі комбінації етацизин+біспролол - на 9,1% (72 проти 66 мл, $p < 0,001$). Натомість статистично значимої різниці в динаміці показників між групами з різними варіантами лікування виявлено не було ($p > 0,05$).

Вихідні дані засвідчили, що в цілому у групі визначені інструментальні ознаки гіпертрофії міокарда і збільшення величини іММЛШ і ВТМ [11]. Так, Овечкін А.О. та співавт. (2000 р.) виявили, що найбільш потужними факторами ризику виникнення пароксизмальної ФП у хворих з ГХ є збільшення іММЛШ > 105 г/м², порушення пейсмейкерної активності синусового вузла, збільшення передньо-заднього розміру ЛПШ > 40 мм, а також концентричне ремоделювання міокарду [14]. Величина іММЛШ в динаміці статистично достовірно зменшилась у всіх групах: на фоні прийому пропафенону - на 5,6% (126 проти 119 г/м², $p < 0,001$), етацизину - на 6,5% (124 проти 116 г/м², $p < 0,001$) та комбінації етацизин+біспролол - на 8,0% (121 проти 112 г/м², $p < 0,01$). Проте динаміка зменшення показника суттєво не відрізнялася на фоні прийому різних варіантів анти-Клінічна та експериментальна патологія. 2018. Т.17, №4 (66)

аритмічної терапії.

Схожа закономірність прослідковувалася і в правих камерах серця. Розмір ПШ зменшився в групі пропafenону на 11,1% (30 проти 27 мм, $p < 0,001$), етацизину - на 3,7% (27 проти 26 мм, $p < 0,001$) та комбінації етацизин+бісопролол - на 11,5% (29 проти 26 мм, $p < 0,001$).

Оцінюючи параметри діастолічного трансмітрального кровотоку на початку дослідження у групах пацієнтів з ФП, ми виявили зменшення співвідношення Ve/Va порівняно з пацієнтами без ФП ($p < 0,03$). При цьому порушення діастолічної функції ЛШ за типом "сповільненої релаксації" виявлено у переважній більшості пацієнтів з ГХ та частими нападами ФП [11]. Сповільнення релаксації ЛШ, і як наслідок - діастолічна дисфункція, а також концентрична гіпертрофія ЛШ асоціюються з більш важкими, з клінічної точки зору, пароксизмами ФП у пацієнтів з ГХ [14]. Так, на тлі пропafenону співвідношення Ve/Va збільшилося на 76,5% (0,85 проти 1,50, $p < 0,001$), етацизину - на 81,3% (0,80 проти 1,45, $p < 0,001$) та комбінації етацизин+бісопролол - на 42,9% (1,05 проти 1,50, $p < 0,001$). Найбільш вираженою динаміка збільшення Ve/Va спостерігалася у групах пропafenону і етацизину порівняно з групою етацизин+бісопролол (+76,5% та +81,3% проти +42,9%, $p = 0,03$ і $0,02$, відповідно).

За даними тканинної доплерографії, виявлено, що співвідношення E/e' середнє було статистично вищим у групі пацієнтів з ГХ і персистуючою ФП порівняно з пацієнтами без аритмії ($p = 0,03$) [11]. Отримані дані засвідчили про більший тиск наповнення ЛШ та про більш суттєве порушення діастолічної функції ЛШ саме в цій групі хворих. Підвищення величини співвідношення E/e' за даними дослідження Holland та співавт. (2010 р.) асоціюється з підвищенням госпіталізації з приводу серцево-судинних причин та є незалежним фактором розвитку ішемії міокарду [15]. Згідно з даними нашого дослідження за 6-місячний термін лікування показник E/e' середнє в групі пропafenону зменшився на 17,5% (6,7 проти 5,7, $p < 0,001$), етацизину - на 17,4% (6,9 проти 5,7, $p < 0,001$) і комбінації етацизин+бісопролол - на 14,9% (7,7 проти 6,7, $p < 0,01$). Проте динаміка зменшення показника не мала статистичної різниці між групами.

Ми не претендуємо на факт того, що препарати ІС класу у процесі застосування впродовж 6-ти місяців мають позитивний вплив на структурно-функціональний стан міокарда ЛШ. Отриманий нами позитивний гемодинамічний ефект пов'язаний, насамперед, із застосуванням антигіпертензивних препаратів і досягненням цільового рівня АТ. Натомість результати проведеного дослідження переконливо демонструють відсутність негативного впливу препаратів ІС класу (пропafenону і етацизину) на функціональний стан міокарда ЛШ при комплексному лікуванні пацієнтів з ГХ без тяжких структурних уражень міокарда.

Висновки

1. Лікування впродовж 6 місяців препаратами ІС класу пропafenоном і етацизином, а також комбінації етацизину з бісопрололом у хворих з гіпертонічною

хворобою і частими нападами фібриляції передсердь без тяжких структурних уражень міокарда не виявляє негативного впливу на структурно-функціональний стан міокарда і супроводжується статистично достовірним зменшенням кінцево-сistolічного та кінцево-діастолічного розмірів лівого шлуночка, індексу маси міокарду лівого шлуночка, розміру та об'єму лівого передсердя, розміру правого шлуночка, співвідношення E/e' серед і збільшенням фракції викиду лівого шлуночка та співвідношення Ve/Va .

2. Внаслідок застосування комбінації етацизину з бісопрололом виявлено більш суттєвий вплив на динаміку зменшення кінцево-сistolічного розміру та підвищення фракції викиду лівого шлуночка порівняно з групою пропafenону.

3. Застосування пропafenону та етацизину засвідчило більш суттєвий вплив на динаміку збільшення співвідношення Ve/Va порівняно з комбінацією етацизину з бісопрололом.

Перспективи подальших досліджень

Перспектива подальших досліджень полягає у пошуку найбільш ефективних та безпечних антиаритмічних препаратів як для первинної, так і вторинної профілактики нападів фібриляції передсердь у хворих без тяжких структурних уражень міокарду. Це дасть змогу профілакувати значну кількість ускладнень, госпіталізацій та викликів швидкої медичної допомоги, пов'язаних з досліджуваною аритмією.

Список літератури

1. Жарінов ОЙ, Талаєва ТВ, Лішишина ОМ, Божко ЛІ, Гетьман ТВ, Залевський ВП, та ін. Фібриляція передсердь. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах [Інтернет]. Київ; 2016 [цитовано 2018 Жов 11]; 136 с. Доступно: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016_597_fibrilPreds/2016_597_AKN_fibrPreds.pdf
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210
3. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при фібриляції передсердь. Наказ МОЗ України від 15.06.2016 № 597 [Інтернет]. Київ; 2016 [цитовано 2018 Жов 14]. Доступно: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20160615_0597.html
4. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії. Наказ МОЗ України від 24.05.2012 № 384 [Інтернет]. Київ; 2012 [цитовано 2018 Жов 14]. Доступно: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120524_384.html
5. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 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). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
6. Coumel P. Neural aspects of paroxysmal atrial fibrillation. In: Falk RH, Podrid PJ, editors. *Atrial Fibrillation. Mechanisms and Management*. New York: Raven Press; 1992, p. 109-25.
7. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantifications by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2015 [cited 2018 Sep 30];28(1):1-39.e14. Available from: <https://>

www.onlinejase.com/article/S0894-7317(14)00745-7/fulltext doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003

8.Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(2):107-33. doi: 10.1016/j.echo.2008.11.023

9.Коваленко ВМ, Сичов ОС, Долженко ММ., Іванів ЮА, Деяк СІ, Поташев СВ, та ін. Рекомендації з ехокардіографічної оцінки діастолічної функції лівого шлуночка. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії [Інтернет]. Київ; 2016 [цитовано 2018 Жов 10]. Доступно: <http://www.webcardio.org/rekomendatsiji-z-ekhocardiografichnoji-otsinky-diastolichnoji-funktsiji-livogho-shlunochka.aspx>

10.Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: МедиаСфера; 2006. 312 с.

11.Данілевич ТД. Особливості внутрішньосерцевої гемодинаміки за даними ехокардіографічного дослідження у пацієнтів з гіпертонічною хворобою і частими рецидивами фібриляції передсердь. *Acta Medica Leopoliensia.* 2018;24(1):4-13. doi: <https://doi.org/10.25040/am2018.01.004>

12.Іванов ВП, Данілевич ТД. Антиаритмічна ефективність і безпечність препаратів ІС класу етацизину та пропafenону в пацієнтів з гіпертонічною хворобою й частими рецидивами фібриляції передсердь. *Український кардіологічний журнал.* 2018;2:32-8.

13.Mariscalco G, Engstrom KG, Ferrarese S, Cozzi G, Bruno VD, Sessa F, et al. Relationship between atrial histopathology and atrial fibrillation after coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131(6):1364-72. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.01.040

14. Овечкин АО, Тарловская ЕИ, Чапурных АВ, Тарловский АК, Ильиных ЕИ. Ремоделирование сердца при эссенциальной гипертензии, осложненной пароксизмальной фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии.* 2000;20:52-7.

15.Holland DJ, Prasad SB, Marwick TH. Prognostic implications of left ventricular filling pressure with exercise. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010;3(2):149-56. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.109.908152

References

1.Zharinov OI, Talaieva TV, Lischyshyna OM, Bozhko LI, Het'man TV, Zalevs'kyi VP, et al. Fibriliatsiia peredserd'. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh [Atrial fibrillation. Adapted clinical guideline based on evidence] [Internet]. Kiev; 2016 [tsytovano 2018 Zhov 11]; 136 p. Dostupno: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016_597_fibrilPreds/2016_597_AKN_fibrPreds.pdf (in Ukrainian)

2.Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210

3.Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry fibriliatsii peredserd' [On approval and implementation of medical-technological documents on standardization of medical care at atrial fibrillation]. *Nakaz MOZ Ukrainy vid 15.06.2016 № 597* [Internet]. Kiev; 2016 [tsytovano 2018 Zhov 14]. Dostupno: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20160615_0597.html (in Ukrainian)

4.Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry arterial'noi hipertenzii [On Approval and Implementation of Medical-Technological Documents on Standardization of Medical Assistance in Arterial Hypertension]. *Nakaz MOZ Ukrainy vid 24.05.2012 № 384* [Internet]. Kiev; 2012 [tsytovano 2018 Zhov

14]. Dostupno: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120524_384.html (in Ukrainian)

5.Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 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). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281-357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc

6.Coumel P. Neural aspects of paroxysmal atrial fibrillation. In: Falk RH, Podrid PJ, editors. *Atrial Fibrillation. Mechanisms and Management.* New York: Raven Press; 1992, p. 109-25.

7.Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantifications by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2015[cited 2018 Sep 30];28(1):1-39.e14. Available from: [https://www.onlinejase.com/article/S0894-7317\(14\)00745-7/fulltext](https://www.onlinejase.com/article/S0894-7317(14)00745-7/fulltext) doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003

8.Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(2):107-33. doi: 10.1016/j.echo.2008.11.023

9.Kovalenko VM, Sychov OS, Dolzhenko MM., Ivaniv YuA, Deiak SI, Potashev SV, et al. Rekomendatsii z ekhocardiografichnoji otsinky diastolichnoi funktsii livoho shlunochka [Recommendations for echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function]. Rekomendatsii robochoi hrupy z funktsionalnoi diahnozyky Asotsiatsii kardiologiv Ukrainy ta Vseukrainskoi asotsiatsii fakhivtsiv z ekhocardiografii [Internet]. Kiev; 2016 [tsytovano 2018 Zhov 10]. Dostupno: <http://www.webcardio.org/rekomendatsiji-z-ekhocardiografichnoji-otsinky-diastolichnoji-funktsiji-livogho-shlunochka.aspx> (in Ukrainian)

10.Rebrova OYu. Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Application software package STATISTICA]. Moscow: MediaSfera; 2006. 312 p. (in Russian)

11.Danilevych TD. Osoblyvosti vnutrishn'osertsevoi hemodynamiky za danymi ekhocardiografichnoho doslidzhennia u patsiiientiv z hipertoničnoiu khvoroboiu i chastymy retsydyvamy fibriliatsii peredserd' [Features of intracardiac hemodynamics according to echocardiography in patients with arterial hypertension and frequent recurrences of atrial fibrillation]. *Acta Medica Leopoliensia.* 2018;24(1):4-13. doi: <https://doi.org/10.25040/am2018.01.004> (in Ukrainian)

12.Ivanov VP, Danilevych TD. Antyarytmichna efektyvnist' i bezpechnist' preparativ IS klasy etatsyzynu ta propafenonu v patsiiientiv z hipertoničnoiu khvoroboiu y chastymy retsydyvamy fibriliatsii peredserd' [Antiarrhythmic efficacy and safety of IC class antiarrhythmic agents ethacizin and propafenone in patients with arterial hypertension and frequent recurrences of atrial fibrillation]. *Ukrainian Journal of Cardiology.* 2018;2:32-8. (in Ukrainian)

13.Mariscalco G, Engstrom KG, Ferrarese S, Cozzi G, Bruno VD, Sessa F, et al. Relationship between atrial histopathology and atrial fibrillation after coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131(6):1364-72. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.01.040

14.Ovetchkin AO, Tarlovskaj EI, Tchapournyuch AV, Tarlovskiy AK, Ilinyuch EI. Remodelirovanie serdtsa pri essentsial'noy gipertenzii, oslozhnennoy paroksizmal'noy fibrillyatsiey predserdiy [Essential hypertension, complicated with paroxysmal atrial fibrillation: heart remodelling]. *Journal of arrhythmology.* 2000; 20:52-7. (in Russian)

15.Holland DJ, Prasad SB, Marwick TH. Prognostic implications of left ventricular filling pressure with exercise. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010; 3(2):149-56. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.109.908152

Відомості про авторів:

Іванов В. П. - д. мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини №3, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна.

Данілевич Т. Д. - асистент каф. пропедевтики внутрішньої медицини, пошукач каф. внутрішньої медицини №3, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна.

Сведения об авторах:

Иванов В. П. - д. мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины №3, Винницкий национальный медицинский

ISSN 1727-4338 <https://www.bsmu.edu.ua>

Клінічна та експериментальна патологія. 2018. Т.17, №4 (66)

университет им. Н.И. Пирогова, Вінниця, Україна.

Данилевич Т. Д. - ассистент каф. пропедевтики внутренней медицины, соискатель каф. внутренней медицины №3, Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Винница, Украина.

Information about authors:

Ivanov V. P. - doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Internal medicine №3, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Danilevych T. D. - assistant professor of the department of the propedeutics of internal medicine, aspiring Degree Candidate of Department of Internal medicine №3, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Стаття надійшла до редакції 25.10.2018

Рецензент – проф. Т.О. Ілацук

© В.П. Іванов, Т.Д. Данілевич, 2018