

# Антиаритмічна ефективність еплеренону в комплексній терапії пацієнтів з гіпертонічною хворобою та частими рецидивами фібриляції передсердь

В.П. Іванов, Т.Д. Данілевич

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гіпертонічна хвороба, фібриляція передсердь, еплеренон, альдостерон

На сьогодні фібриляція передсердь (ФП) становить значну проблему для практичної охорони здоров'я, оскільки ця аритмія асоціюється з підвищеним ризиком різних серцево-судинних ускладнень та смерті, збільшенням частоти ургентних і планових госпіталізацій, суттєвим зниженням якості життя та працездатності пацієнтів [3].

Згідно з останніми Європейськими рекомендаціями з ведення пацієнтів з ФП (2016) стратегія відновлення і підтримання синусового ритму виправдана лише у випадках наявності суттєвої симптоматики, зумовленої аритмією [15]. При цьому слід звернути увагу на той факт, що 60–80 % хворих з нападами ФП мають симптоми, які суттєво знижують якість життя і працездатність. Тому стратегія відновлення та підтримання фізіологічного синусового ритму лишається вельми актуальною для більшості пацієнтів з рецидивами ФП.

На сьогодні визнана певна патофізіологічна роль деяких нейрогуморальних чинників, таких як альдостерон, галектин-3, натрійуретичний пептид, ангіотензин II, С-реактивний білок, інтерлейкін-6, трансформівний фактор росту  $\beta$ , у розвитку ФП [4]. Відомо, що альдостерон бере безпосередню участь у розвитку гіпертрофії міокарда і прогресуванні ремоделювання шлуночків та передсердь і, як наслідок цього, в розвитку і прогресуванні дисфункції міокарда; сприяє розвитку інтерстиціального фіброзу за рахунок проліферації фібробластів і активації синтезу колагену;

впливає на характер електролітного обміну (насамперед кальцієвого, калієвого і магнієвого) та вегетативної регуляції (підвищує симпатичну і знижує парасимпатичну активність); сприяє розвитку системного запалення та оксидативного стресу [2]. Привертає увагу, що всі перераховані ефекти альдостерону можуть лежати в основі розвитку порушень серцевого ритму. Отже, логічно, що саме блокада альдостеронових рецепторів приводитиме до зворотних наслідків й, априорі, до позитивних гемодинамічних, антиремоделювальних і антиаритмічних ефектів у хворих із серцево-судинними захворюваннями [3].

Мета роботи – оцінити антиаритмічну ефективність еплеренону в комплексній терапії пацієнтів з гіпертонічною хворобою та частими рецидивами фібриляції передсердь.

## Матеріал і методи

У дослідження увійшло 146 пацієнтів із гіпертонічною хворобою (ГХ) II стадії і частими рецидивами ФП віком 37–86 років (у середньому  $61,2 \pm 0,7$  року). Серед обстежених було 68 (46,6 %) чоловіків і 78 (53,4 %) жінок, що демонструвало гендерну однорідність ( $P=0,24$ ) обстеженої вибірки хворих. Усі пацієнти проходили обстеження й лікування на базі Вінницького регіонального центру серцево-судинної патології впродовж 2015–2017 рр.

Критеріями залучення в дослідження слугували: ГХ II стадії, встановлена відповідно до

рекомендацій Європейського товариства фахівців з гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (2013) [19, 9]; пароксизмальна або персистентна форма ФП за рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2016) [3, 8, 15] з частими симптомними нападами аритмії (1 напад на 2 місяці і частіше), яка потребувала антиаритмічної терапії з метою контролю синусового ритму; відсутність попередньої постійної антиаритмічної терапії.

Як критерії незалучення розглядали: ГХ I або III стадії та симптоматичну артеріальну гіпертензію (АГ); верифіковану ішемічну хворобу серця; рідкісні напади ФП (рідше ніж 1 напад на 2 місяці); синдром слабкості синусового вузла, атріо-вентрикулярні блокади II–III ступеня, імплантований штучний водій ритму або потребу в його імплантації з різних причин; тяжкі та клінічно значущі супутні захворювання, які супроводжувалися порушеннями функції органів і потребували активного лікування; зловживання алкоголем.

Тривалість аритмічного анамнезу (визначалася з моменту першого зареєстрованого епізоду ФП) становила від 1 до 30 років (у середньому  $5,7 \pm 0,5$  року). У більшості (89,7 %) пацієнтів тривалість аритмії не перевищувала 10 років. У 38,4 % хворих ФП була пароксизмальною і в 61,6 % – персистентною.

Частота реєстрації нападів ФП коливалася від щоденних до 1 нападу за 50 днів і в середньому становила 1 напад на  $(23,6 \pm 1,2)$  доби. Клінічний перебіг ФП у 62 % пацієнтів відповідав III класу за EHRA і у 38 % – II класу за EHRA.

Розподіл пацієнтів за вегетативними варіантами ФП здійснювали згідно з рекомендаціями Coumel (1992). Так, у 21,2 % обстежених визначали вагусний, у 47,9 % – адреналовий і у 30,9 % – змішаний варіанти аритмії відповідно [13].

У дослідженні переважали пацієнти з помірною (33,7 %) і тяжкою (39,0 %) АГ. Анамнез АГ – від 1 до 40 років (у середньому  $11,6 \pm 0,6$  року). При цьому найбільшу частку (55,2 %) становили хворі з тривалістю АГ 10–20 років і найменшу (7,6 %) – понад 20 років. У більшості (84,3 %) обстежених реєстрували II функціональний клас (ФК) серцевої недостатності за NYHA.

Усім обстеженим у зв'язку з наявністю у них частих симптомних нападів ФП, за їх погодженням, була призначена постійна антиаритмічна терапія згідно з уніфікованим клінічним протоколом і чинним наказом МОЗ України № 597 від

15.06.2016 р. [8]. Підбір ефективної антиаритмічної терапії в кожному конкретному випадку здійснювали поетапно. На першому етапі стартовий антиаритмічний препарат призначали залежно від вегетативного варіанта аритмії. Так, у разі адреналового або змішаного варіанта ФП призначали пропафенон у дозі 300–900 мг/добу (середня доза  $498 \pm 14$  мг/добу), а в разі вагусного – етацизин у дозі 100–200 мг/добу. На другому етапі, в разі неефективності пропафенону, його замінювали на етацизин у дозі 100–200 мг/добу (в середньому  $124 \pm 6$  мг/добу). При недостатній ефективності останнього (третій етап) до нього додавали  $\beta$ -адреноблокатор бісопролол у дозі 2,5–5 мг/добу (в середньому  $4 \pm 1$  мг/добу). При неефективності попередньої терапії (четвертий етап) використовували соталол у дозі 160–320 мг/добу (в середньому  $183 \pm 3$  мг/добу), аміодарон 200 мг/добу після періоду насичення препаратом або радіочастотну абляцію. У разі неефективності етацизину при вагусних варіантах ФП пацієнтам рекомендували радіочастотну абляцію і вилучали з дослідження.

Антиаритмічну ефективність препаратів оцінювали за суб'єктивним відчуттям пацієнтів – проводили самооцінку пацієнтом частоти нападів ФП та їх перебігу. Антиаритмічну ефективність вважали повною в разі зникнення нападів аритмії та їх відсутності впродовж 6 місяців спостереження, частковою – у разі суб'єктивного відчуття 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) [1, 5, 10]. Якщо динаміки частоти нападів ФП не спостерігали, робили висновок про відсутність антиаритмічного ефекту. У цьому випадку, згідно з наведеним алгоритмом, проводили заміну на інший антиаритмічний препарат. У разі неможливості збереження синусового ритму і переходу аритмії в постійну форму пацієнта вилучали з дослідження. Термін спостереження за хворими, з моменту підбору їм ефективної антиаритмічної терапії, становив 6 місяців. Фактичний середній термін спостереження за хворими становив  $(8,2 \pm 0,4)$  міс.

Як стартову антигіпертензивну терапію використовували фіксовані комбінації периндоприлу з тіазидоподібним діуретиком індапамідом і лосартану з тіазидним діуретиком гідрохлоротіазидом. У частини пацієнтів до наведе-

них комбінацій додавали селективний блокатор мінералокортикоїдних рецепторів еплеренон, який використовували у фіксованій дозі 25 мг/добу. При цьому комбінацію периндоприлу та індапаміду в дозі 5/1,25–10/2,5 мг/добу отримували 65 (44,5 %) осіб і комбінацію лосартану та гідрохлоротіазиду в дозі 50/12,5–100/25 мг/добу – 81 (55,5 %) пацієнт. Еплеренон було застосовано у 31 (47,7 %) і 41 (50,6 %) із цих пацієнтів відповідно ( $P=0,72$ ), що свідчило про статистичну однорідність груп за використанням препарату.

Призначення тієї чи іншої комбінації та еплеренону здійснювали цикловим методом послідовного призначення препаратів (1 цикл – 8 хворих): 1-й і 2-й хворий – периндоприл та індапамід; 3-й і 4-й – лосартан і гідрохлоротіазид; 5-й і 6-й – периндоприл, індапамід та еплеренон, 7-й і 8-й – лосартан, гідрохлоротіазид та еплеренон. У наступному циклі наведена послідовність повторювалася.

Усім хворим проведено добове холтерівське моніторування (ХМ) ЕКГ за допомогою системи Dia Card з програмним забезпеченням версії 2.1 (АТЗТ «Сольвейг», Україна) згідно зі стандартним протоколом [7]. За даними ХМ ЕКГ оцінювали показники, які характеризували структуру добової частоти скорочень серця (ЧСС): середньодобову, денну й нічну ЧСС і циркадний індекс (ЦІ). Для оцінки характеру порушень серцевого ритму визначали кількість суправентрикулярних (СЕ) і шлуночкових (ШЕ) екстрасистол за 24 год моніторування; кількість СЕ і ШЕ, зареєстрованих за 1 год дослідження; відносну кількість хворих з парними та груповими ШЕ та кількість ШЕ за 24 год; кількість хворих, у яких реєстрували хоча б один епізод пароксизмальної суправентрикулярної тахікардії (СВТ) або тріпотіння передсердь (ТП) і ФП за 24 год моніторування у відсотках; максимальну кількість і тривалість цих епізодів за добу в секундах. Крім того, оцінювали наявність епізодів безбольової ішемії міокарда (ББІМ), при цьому враховували: відносну кількість хворих, у яких реєструється хоча б один епізод ББІМ, і добову кількість епізодів ББІМ та їх сумарну тривалість у хвилинах.

Трансторакальну ехокардіографію проводили на ультразвуковому апараті SIM 5000 Plus Biomedica (Італія) у режимах М, В та D відповідно до чинних рекомендацій Американського ехокардіографічного товариства та Європейського товариства фахівців із серцево-судинної візуалізації

[8]. Визначали такі показники: кінцевосистолічний та кінцеводіастолічний розміри лівого шлуночка (ЛШ), товщину міжшлуночкової перегородки і задньої стінки ЛШ у діастолу, діаметр аорти, розмір правого передсердя і правого шлуночка, передньозадній розмір лівого передсердя (ЛП), об'єм ЛП (ОЛП) та його індекс. Фракцію викиду ЛШ (ФВЛШ) визначали за модифікованим методом Сімсона. Масу міокарда ЛШ оцінювали за формулою Penn Convention, а індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) – як відношення маси міокарда ЛШ до площі поверхні тіла за допомогою номограми Du Bois. Діастолічну функцію ЛШ досліджували в імпульсно-хвильовому режимі [10]. Визначали швидкість раннього (Е) і пізнього (А) діастолічного наповнення ЛШ з вирахуванням 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.

ХМ ЕКГ та ехокардіографію виконували двічі – на початку дослідження та через 6 міс лікування.

Для визначення вмісту альдостерону в сироватці крові використовували метод імуноферментного аналізу з використанням набору Aldosterone ELISA (EIA-4128) (DRG, США) відповідно до інструкції виробника. За допомогою методів варіаційної статистики встановлено, що в пацієнтів основного клінічного масиву мінімальний і максимальний рівні альдостерону дорівнювали 6 і 470 пг/мл відповідно. Середнє значення показника –  $(135,0 \pm 7,6)$  пг/мл, медіана – 121, інтерквартильний розмах – 62 і 184 пг/мл. Рівень альдостерону вимірювали до призначення медикаментозної терапії.

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою пакета прикладних програм StatSoft Statistica v. 12.0 згідно з рекомендаціями [6]. У разі кількісних величин результати наводили у вигляді медіани та інтерквартильного розмаху (25-й і 75-й процентиля), у разі відносних величин – у вигляді відсотків. Порівняння кількісних величин у групах виконували за допомогою U-критерію Манна – Уїтні, відносних величин – за критерієм  $\chi^2$  Пірсона. Динаміку показників через 6 міс розраховано за тестом Вілкоксона, асоціативні зв'язки між показниками – за ранговим кореляційним аналізом Спірмена. Порогові величини для різних чинників були розраховані як медіани за умови

Таблиця 1

Клінічна характеристика обстежених хворих залежно від застосування еплеренону

Показник	Еплеренон (n=72)	Без еплеренону (n=74)	P <sup>1</sup>
Вік, роки (M±m)	60,8±1,0	61,5±0,9	0,56
Чоловіки	32 (44,4 %)	36 (48,6 %)	0,61
Альдостерон, пг/мл	124 (65; 176)	119 (58; 192)	0,99
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	31 (27; 35)	30 (28; 35)	0,90
Тривалість аритмічного анамнезу, роки	4 (2; 6)	4 (2; 8)	0,79
АГ			
1-го ступеня	15 (20,8 %)	25 (33,8 %)	0,08
2-го ступеня	23 (31,9 %)	21 (28,4 %)	0,64
3-го ступеня	34 (47,3 %)	28 (37,8 %)	0,25
ФК за NYHA			
I	4 (5,6 %)	5 (6,8 %)	0,76
II	65 (90,3 %)	64 (86,5 %)	0,47
III	3 (4,2 %)	5 (6,8 %)	0,49
ЦД 2-го типу	11 (15,3 %)	6 (8,1 %)	0,17
Анамнез АГ, роки	10 (5; 16)	10 (6; 15)	0,59
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	122 (117; 142)	127 (115; 147)	0,70
ФВЛШ, %	65 (62; 67)	64 (62; 68)	0,79
Передньозадній розмір ЛП, мм	41 (38; 44)	42 (40; 45)	0,09
Індекс ОЛП, мл/м <sup>2</sup>	35 (29; 44)	39 (32; 45)	0,25
САТ вихідний, мм рт. ст.	178 (160; 192)	172 (158; 191)	0,35
Динаміка САТ, мм рт. ст.			
Через 3 міс	-50 (35; 65)	-44 (29; 61)	0,28
Через 6 міс	-47 (30; 63)	-46 (26; 66)	0,89
ДАТ вихідний, мм рт. ст.	108 (100; 117)	106 (95; 118)	0,19
Динаміка ДАТ, мм рт. ст.			
Через 3 міс	-26 (15; 35)	-21 (13; 32)	0,17
Через 6 міс	-28 (17; 36)	-22 (13; 34)	0,15

**Примітка.** Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – у вигляді медіани та інтерквартильного розмаху (25-й і 75-й проценти). <sup>1</sup> Для кількісних величин розраховано за допомогою U-критерію Манна – Уїтні, для відносних величин – за критерієм  $\chi^2$  Пірсона. САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск.

виконання досліджуваної події, а їх відношення шансів – за рекомендаціями [6].

## Результати та їх обговорення

Клінічна характеристика груп хворих залежно від прийому еплеренону показала, що ці групи були зіставними за віком, співвідношенням статей, вихідним рівнем альдостерону, індексом маси тіла, тривалістю аритмічного та гіпертонічного анамнезу, ступенем АГ, ФК за NYHA, випадками цукрового діабету (ЦД) 2-го типу (табл. 1). Крім того, не виявлено статистично значущої різниці за даними ехокардіографічного обстеження та динамікою артеріального тиску через 3 і 6 місяців лікування.

За даними аналізу ефективності антиаритмічних препаратів (ІС та ІІІ класи) у цілому по групі (n=146), позитивний антиаритмічний ефект виявлено у 140 (95,9 %) пацієнтів. При цьому в 51

(36,4 %) пацієнта спостерігали повний, а в 89 – частковий антиаритмічний ефект. Безпосередньо аналіз ефективності препаратів ІС класу показав доволі високу ефективність цього класу препаратів – у 134 (91,8 %) пролікованих відзначено позитивний антиаритмічний ефект упродовж 6 міс лікування.

Аналіз антиаритмічної ефективності терапії у хворих залежно від прийому еплеренону (табл. 2) показав, що частка осіб з повним антиаритмічним ефектом становила 38,9 і 31,1 % відповідно (P=0,32). Своєю чергою у 89 хворих зареєстровано частковий антиаритмічний ефект, який, насамперед, характеризувався суттєвим збільшенням тривалості періоду між нападами (в 4,8 і 3,2 рази відповідно; P<0,0001) та зменшенням тривалості нападів аритмії (в 3,1 і 3,3 рази відповідно; P<0,0001). Більш значне подовження тривалості періоду між нападами реєстрували у групі застосування еплеренону (P=0,04). Отже, в

Таблиця 2

Аналіз антиаритмічної ефективності терапії в групах обстежених хворих залежно від застосування еплеренону

Показник	Еплеренон (n=72)	Без еплеренону (n=74)	P <sup>1</sup>
Повний антиаритмічний ефект (n=51)	28 (38,9 %)	23 (31,1 %)	0,32
<i>У разі часткового антиаритмічного ефекту (n=89)</i>			
Тривалість періоду між нападами, доби			0,04
На початку	14 (7; 30)	19 (11; 34)	
Через 6 міс	81 (30; 110)***	78 (52; 100)***	
Тривалість нападів, год			0,79
На початку	24 (10; 52)	30 (12; 59)	
Через 6 міс	6 (5; 18)***	7 (4; 12)***	

**Примітка.** \*\*\* – статистична значущість різниці показників через 6 міс порівняно з вихідною величиною ( $P < 0,001$ ), розрахована за тестом Вілкоксона. <sup>1</sup> Різниця показників між групами для кількісних величин розрахована за допомогою U-критерію Манна – Уїтні, для відносних величин – за критерієм  $\chi^2$ .

пацієнтів з ГХ і частими нападами ФП застосування еплеренону додатково до базового лікування (антигіпертензивна та антиаритмічна терапія) приводить до суттєвого зменшення частоти рецидивів аритмії та збільшення тривалості періоду між нападами.

Крім того, оцінювали довгострокову антиаритмічну ефективність терапії залежно від застосування еплеренону, аналізуючи динаміку даних ХМ ЕКГ (табл. 3). В обох групах упродовж 6 міс спостерігали статистично значуще зменшення денної ЧСС (на 10,1 і 9,6 % у групах застосування і без застосування еплеренону відповідно;  $P < 0,001$ ), нічної ЧСС (на 7,2 і 12,5 % відповідно;  $P < 0,001$ ), добової ЧСС (на 7,5 і 8,8 % відповідно;  $P < 0,001$ ) і ЦІ (на 2,9 і 4,8 % відповідно;  $P < 0,001$ ). Крім того, впродовж 6 міс лікування виявлено суттєве зменшення добової кількості зареєстрованих СЕ (у 95 і 73 рази відповідно;  $P < 0,001$ ), добової кількості парних і групових СЕ (у 73 і 82 рази відповідно;  $P < 0,001$ ), добової кількості епізодів СВТ/ТП (у 10 і 2 рази відповідно;  $P < 0,05$ ) та їх сумарної тривалості (у 6 і 6 разів відповідно;  $P < 0,01$ ), добової кількості зареєстрованих епізодів ФП (визначали лише в групі еплеренону – в 5 разів;  $P < 0,01$ ) та їх сумарної тривалості (в 5 і 5 разів відповідно;  $P < 0,05$ ); добової кількості ШЕ (у 8 і 6 разів відповідно;  $P < 0,01$ ), загальної тривалості епізодів ББІМ (лише в групі без еплеренону – в 1,4 разу;  $P < 0,05$ ), зменшення величини дисперсії інтервалу PQ (на 11,1 і 19,0 % відповідно;  $P < 0,001$ ), дисперсії інтервалу QT (на 12,5 і 5,9 % відповідно;  $P < 0,001$ ) і відношення дисперсії інтервалу PQ до QT (лише в групі без еплеренону – на 12,0 %;  $P < 0,01$ ).

При цьому, як свідчив проведений аналіз (табл. 4), застосування еплеренону супроводжу-

валося статистично значущим зростанням кількості випадків з повним зникненням СЕ упродовж доби (41,7 проти 24,3 %;  $P = 0,03$ ), в тому числі парних/групових СЕ (81,8 проти 65,6 %;  $P = 0,04$ ) і епізодів ФП (87,9 проти 68,6 %;  $P = 0,05$ ), більш переконливим зменшенням добової кількості СЕ (в 95 проти 73 рази;  $P = 0,007$ ) і епізодів СВТ/ТП (у 10 проти 2 рази;  $P = 0,04$ ). Крім того на тлі 6-місячної терапії із застосуванням еплеренону спостерігали суттєвіше зменшення величини дисперсії інтервалу QT (на 12,5 проти 5,9 %;  $P = 0,04$ ) (див. табл. 3). Цей факт пояснював характер динаміки відношення дисперсії інтервалу PQ до QT, яке в цій групі збільшувалося проти зменшення в групі без еплеренону (+4,0 % проти -12,0 %;  $P = 0,03$ ).

Таким чином, додаткове до базової терапії застосування еплеренону в пацієнтів з ГХ і частими рецидивами ФП упродовж 6 міс супроводжується більш значним довгостроковим антиаритмічним ефектом, пов'язаним зі зниженням передсердної ектопічної активності. За даними ХМ ЕКГ це визначається суттєвим збільшенням випадків з повним зникненням СЕ і епізодів ФП, більш суттєвим зменшенням частоти СЕ за добу та епізодів СВТ/ТП. Більш суттєве зменшення величини дисперсії інтервалу QT на тлі застосування еплеренону може свідчити про зниження гетерогенності реполяризації міокарда шлуночків і зменшення шлуночкового ектопізму. Водночас невелика кількість ШЕ за добу в обстежених пацієнтів, на нашу думку, не дає можливості прослідкувати переконливість цього ефекту. Щодо цього необхідні подальші дослідження з еплереноном у хворих із шлуночковими аритміями.

Отримані нами антиаритмічні ефекти при застосуванні еплеренону можливо пояснити

Таблиця 3

Динаміка показників холтерівського моніторингу ЕКГ у групах обстежених хворих залежно від застосування еплеренону

Показник	Еплеренон (n=72)		Без еплеренону (n=74)	
	На початку	Через 6 міс	На початку	Через 6 міс
ЧСС день, за 1 хв	87 (80; 95)	79 (71; 87)***	91 (82; 98)	83 (74; 89)***
ЧСС ніч, за 1 хв	59 (50; 67)	55 (47; 63)***	59 (52; 66)	56 (48; 62)***
ЧСС доба, за 1 хв	72 (68; 78)	67 (62; 72)***	74 (69; 79)	68 (63; 74)***
Ці, ум. од.	1,40 (1,27; 1,69)	1,36 (1,19; 1,60)***	1,49 (1,33; 1,74)	1,43 (1,28; 1,79)***
Добова кількість СЕ	11369 (2140; 15062)	119 (33; 608)***	5599 (1638; 12495)	76 (44; 270)***
Добова кількість парних і групових СЕ	704 (409; 882)	6 (3; 14)***	662 (100; 1076)	8 (6; 12)***
Добова кількість епізодів СВТ/ТП	11 (6; 12)	1 (1; 1)*	6 (5; 11)	2 (1; 3)**
Сумарна тривалість епізодів СВТ/ТП упродовж доби, с	14 (8; 22)	2 (2; 4)**	20 (12; 32)	3 (2; 7)**
Добова кількість епізодів ФП	11 (6; 13)	2 (2; 3)**	10 (7; 15)	2 (2; 2)
Сумарна тривалість епізодів ФП упродовж доби, с	450 (104; 1800)	72 (34; 85)**	383 (228; 550)	62 (33; 81)*
Добова кількість ШЕ	100 (88; 288)	11 (7; 17)**	193 (117; 365)	28 (11; 36)***
Кількість епізодів ББІМ упродовж доби	1 (1; 2)	1 (1; 1)	1 (1; 2)	1 (1; 2)
Загальна тривалість епізодів ББІМ, хв	11 (10; 21)	7 (4; 10)	17 (10; 22)	7 (4; 9)*
Дисперсія PQ, мс	50 (30; 70)	45 (23; 60)***	50 (30; 80)	42 (27; 67)***
Дисперсія QT, мс	90 (70; 120)	80 (65; 100)***	90 (60; 120)	85 (59; 100)***
Дисперсія PQ / дисперсія QT	0,50 (0,34; 0,80)	0,52 (0,30; 0,72)	0,56 (0,33; 0,87)	0,50 (0,32; 0,82)**

**Примітка.** Різниця показників статистично значуща порівняно з вихідною величиною: \* –  $P < 0,05$ ; \*\* –  $P < 0,01$ ; \*\*\* –  $P < 0,001$  (за тестом Вілкоксона).

Таблиця 4

Кількість пацієнтів із повним зникненням аритмій за результатами лікування упродовж 6 місяців залежно від застосування еплеренону

Показник	Еплеренон (n=72)	Без еплеренону (n=74)	P <sup>1</sup>
СЕ упродовж доби	30 з 72 (41,7 %)	18 з 74 (24,3 %)	0,03
Парні і групові СЕ	45 з 55 (81,8 %)	40 з 61 (65,6 %)	0,04
Епізоди СВТ/ТП	18 з 23 (78,3 %)	20 з 27 (74,1 %)	0,72
Епізоди ФП	29 з 33 (87,9 %)	24 з 35 (68,6 %)	0,05
ШЕ	14 з 25 (56,0 %)	15 з 32 (46,9 %)	0,49
ББІМ упродовж доби	21 з 26 (80,8 %)	20 з 28 (71,4 %)	0,42

**Примітка.** <sup>1</sup> Розраховано за допомогою критерію  $\chi^2$  Пірсона.

його багатогранним впливом на структурно-функціональний стан міокарда передсердь, що, насамперед, виявляється в зменшенні гемодинамічного навантаження на камеру [18]. Саме за рахунок цієї дії можна пояснити профілактичний ефект еплеренону щодо індукції СЕ і ФП. В окремих дослідженнях показано позитивний антиаритмічний ефект еплеренону щодо передсердних тахіаритмій, який реалізовано через вплив препарату на стан електричного ремоделювання передсердь [19].

T. Dartsch та співавтори спостерігали розвиток гіпертрофії ЛШ, подовження інтервалу QT, збільшення кількості ШЕ та виникнення нестійкої шлуночкової тахікардії в щурів, які впродовж

4 тиж отримували альдостерон [14]. Дослідники зробили висновок, що хронічне підвищення рівня альдостерону викликає структурне й електричне ремоделювання міокарда, що призводить до підвищеного ризику виникнення зловідних шлуночкових аритмій. Саме антиальдостероновим ефектом еплеренону можна пояснити отримане нами зменшення величини дисперсії інтервалу QT, яка слугує маркером негомогенності процесів реполяризації шлуночків та є предиктором шлуночкового аритмогенезу [11, 12].

Аналіз вихідного рівня альдостерону в плазмі крові в групах хворих залежно від застосування еплеренону показав, що у випадках повної антиаритмічної ефективності в групі прийому

Таблиця 5

Ефективність різних варіантів антиаритмічної терапії залежно від застосування еплеренону

Варіант антиаритмічної терапії	Еплеренон (n=68)	Без еплеренону (n=72)	P <sup>1</sup>
Пропафенон (n=72)	30 (41,7 %)	42 (56,8 %)	0,04
Етацизин при вагусному варіанті (n=28)	13 (46,4 %)	15 (53,6 %)	0,59
Етацизин при невагусних варіантах (n=18)	11 (61,1 %)	7 (38,9 %)	0,18
Етацизин та бісопролол (n=16)	11 (68,8 %)	5 (31,3 %)	0,03
Соталол (n=6)	3 (50,0 %)	3 (50,0 %)	1,00

**Примітка.** В аналіз не ввійшли пацієнти, які отримували аміодарон (у групі застосування еплеренону – 4 хворих, у групі без еплеренону – 2 хворих). <sup>1</sup> Розраховано за допомогою критерію  $\chi^2$  Пірсона.

Таблиця 6

Рівень альдостерону в плазмі крові в обстежених хворих залежно від варіанта антиаритмічної терапії

Варіант антиаритмічної терапії	Альдостерон, пг/мл		P <sup>1</sup>
	Еплеренон (n=68)	Без еплеренону (n=72)	
Пропафенон (n=72)	132 (92; 171)	148 (71; 207)	0,23
Етацизин при вагусному варіанті (n=28)	55 (25; 71)	52 (19; 73)	0,84
Етацизин при невагусних варіантах (n=18)	176 (115; 251)	174 (133; 234)	0,90
Етацизин та бісопролол (n=16)	190 (135; 225)	192 (72; 351)	0,88
Соталол (n=6)	147 (95; 226)	111 (41; 213)	0,44

**Примітка.** <sup>1</sup> Розраховано за допомогою U-критерію Манна – Уїтні.

еплеренону спостерігали статистично значущо вищий рівень нейрогормону (149 (95; 211) проти 107 (48; 176) пг/мл; P=0,02). Це доводило доволі логічне припущення, що підвищення антиаритмічного ефекту при додаванні до терапії еплеренону в пацієнтів з частими рецидивами ФП слід очікувати, насамперед, у разі підвищеного рівня альдостерону.

Проведено аналіз розподілу частки осіб з повним антиаритмічним ефектом залежно від застосування еплеренону в пацієнтів з різними вегетативними варіантами ФП. Так, у групі прийому еплеренону його зареєстровано у 6,5 % пацієнтів з вагусним, у 24,3 % – з адреналовим і у 20,0 % – зі змішаним варіантом ФП відповідно. Статистично значущу різницю зареєстровано між пацієнтами з вагусним і адреналовим варіантом аритмії (P<0,03). Отже, у пацієнтів з ГХ і частими рецидивами ФП ймовірність повної антиаритмічної ефективності при додатковому застосуванні еплеренону статистично значущо зростає у разі адреналового і зменшується у разі вагусного варіанта ФП. Своєю чергою в групі без застосування еплеренону такої закономірності не спостерігали, повний антиаритмічний ефект препарату зареєстровано у 19,4; 10,0 і 22,2 % пацієнтів відповідно (P>0,20).

Цікавим, на наш погляд, виявився аналіз ефективності різних варіантів антиаритмічної терапії залежно від застосування еплеренону

(табл. 5). Привертає увагу, що всі проаналізовані групи були зіставні за вихідним рівнем альдостерону в плазмі крові (P>0,20; табл. 6).

Результати аналізу свідчили, що застосування еплеренону асоціювалося з вищою антиаритмічною ефективністю етацизину (61,1 проти 38,9 %; P=0,18) і комбінації етацизину та бісопрололу (68,8 проти 31,3 %; P=0,03) у пацієнтів з невагусними варіантами ФП. Водночас у пацієнтів з невагусними варіантами аритмії застосування еплеренону асоціювалося зі статистично значущо меншою антиаритмічною ефективністю пропафенону (41,7 проти 58,3 %; P=0,03).

Для пояснення отриманих даних слід враховувати той факт, що при невагусній формі ФП етацизин використовували на другому етапі, лише в разі попередньої неефективності пропафенону. Якщо проаналізувати рівень альдостерону на першому і другому етапах, то привертає увагу його поступове підвищення, яке набуває максимальних значень на третьому етапі лікування – при застосуванні комбінації етацизину та бісопрололу (див. табл. 6). Отже, враховуючи доведену асоціацію повного антиаритмічного ефекту при застосуванні еплеренону з рівнем альдостерону в плазмі крові, певним чином, можливо пояснити отримані дані. Можливо, тут слід визнати і той факт, що підвищення антиаритмічної ефективності еплеренону буде спостерігатися не лише при високому рівні альдо-

Таблиця 7

Чинники, асоційовані з повним антиаритмічним ефектом при застосуванні еплеренону

Показник	Кореляція Спірмена	Критична величина	ВШП (95 % ДІ)
Денна ЧСС	R=0,27; P=0,04	> 78	1,2 (0,8–1,7)
ЛП/ПП	R=0,34; P=0,01	< 1,45	2,0 (1,3–3,0)
Застосування лосартану в дозі 100 мг/доб	R=0,69; P<0,0001	–	3,7 (2,8–5,1)
Зниження САТ на 4-му тижні лікування, мм рт. ст.	R=0,32; P=0,01	> 32	1,8 (1,1–2,9)
Альдостерон, пг/мл	R=0,48; P<0,0001	> 150	2,8 (2,1–3,7)

**Примітка.** ПП – праве передсердя; ВШП – відношення шансів подій; 95 % ДІ – довірчий інтервал.

стерону, а й при більш тривалому використанні препарату (тим більше що була застосована невисока доза – 25 мг/доб). Таким чином, підтверджено факт, що підвищення ефективності антиаритмічної терапії при додатковому застосуванні еплеренону слід очікувати у випадках зростання альдостерону в плазмі крові і більш тривалої терапії препаратом.

Певний інтерес викликав аналіз чинників, які показали асоціацію з повним антиаритмічним ефектом при застосуванні еплеренону (табл. 7). У аналізі свідомо не враховували різні варіанти антиаритмічної терапії.

Виявлено, що чинниками, які підвищували антиаритмічну ефективність еплеренону, були: середньоденна ЧСС, визначена за даними ХМ ЕКГ (R=0,27; P=0,04); відношення передньо-заднього розміру ЛП до ПП, розраховане за даними ехокардіографії (R=0,34; P=0,01); застосування лосартану в дозі 100 мг/добу (R=0,69; P<0,0001); динаміка САТ на 4-му тижні лікування за даними офісного вимірювання (R=0,32; P=0,01) і рівень альдостерону в плазмі крові (R=0,48; P<0,0001). Найбільш потужний асоціативний зв'язок антиаритмічної ефективності еплеренону виявлено саме із застосуванням лосартану в дозі 100 мг/добу і рівнем альдостерону в плазмі крові. Згідно з отриманими даними, у пацієнтів з ГХ і частими рецидивами ФП у разі застосування лосартану в дозі 100 мг/добу додавання еплеренону в дозі 25 мг/добу упродовж 6 міс лікування збільшує ймовірність повного антиаритмічного ефекту в 3,7 разу, в той час як при рівні альдостерону понад 150 пг/мл – у 2,8 разу. Крім того, ймовірність повної антиаритмічної ефективності еплеренону зростає в 1,2 разу за наявності ознак гіперактивності симпатoadреналової системи (зростання денної ЧСС понад 78 за 1 хв), у 1,8 разу – у випадку переконливого антигіпертензивного ефекту (зниження офісного САТ на

4-му тижні лікування > 32 мм рт. ст.) і в 2 рази – за наявності ознак нетяжкого перевантаження ЛП (відношення ЛП/ПП за даними ехокардіографії < 1,45).

## Висновки

1. У пацієнтів з гіпертонічною хворобою і частими рецидивами фібриляції передсердь додавання до базової терапії еплеренону в дозі 25 мг/добу упродовж 6 місяців приводить до більш суттєвого зменшення частоти рецидивів аритмії і збільшення тривалості періоду між нападами (в 4,8 проти 3,2 разу; P=0,04). За даними холтерівського моніторингу ЕКГ позитивний антиаритмічний ефект еплеренону супроводжується суттєвим зростанням випадків з повним усуненням зареєстрованих упродовж доби суправентрикулярних екстрасистол і епізодів фібриляції передсердь, більш суттєвим зменшенням частоти зареєстрованих за добу суправентрикулярних екстрасистол і епізодів суправентрикулярної тахікардії / тріпотіння передсердь, зменшенням величини дисперсії інтервалу QT.

2. Ймовірність повної антиаритмічної ефективності при додатковому застосуванні еплеренону статистично значущо зростає в разі адреналового варіанта фібриляції передсердь і зменшується – у разі вагусного. Як найбільш значущі чинники, що підвищують ймовірність повної антиаритмічної ефективності еплеренону, можуть бути розглянуті паралельне застосування лосартану в дозі 100 мг/добу і рівень альдостерону в плазмі крові понад 150 пг/мл; як менш значущі – вихідна середньоденна частота скорочень серця понад 78 за 1 хв і відношення розміру лівого передсердя до розміру правого передсердя менше 1,45, а також динаміка систолічного артеріального тиску на 4-му тижні лікування за даними офісного вимірювання понад 32 мм рт. ст.



*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і проект дослідження, редагування статті – В.І.; збір та опрацювання матеріалу, статистичне оброблення даних, написання тексту – Т.Д.*

## Література

1. Бунин Ю.А., Федякина Л.Ф. Комбинированная профилактическая антиаритмическая фармакотерапия фибрилляции и трепетания предсердий // Рос. кардиол. журн.– 2006.– № 6.– С. 35–45.
2. Воронков Л.Г. Альдостерон и его блокада при сердечно-сосудистой патологии // Серцева недостатність.– 2013.– № 1.– С. 53–61.
3. Жарінов О.Й., Талаєва Т.В., Ліщишина О.М. та ін. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Фібриляція передсердь.– Рекомендації Робочої групи з порушень ритму серця Асоціації кардіологів України; 2016.– 136 с.
4. Иванов В.П., Данилевич Т.Д. Роль альдостерону в розвитку фібриляції передсердь, антиальдостеронова концепція в upstream-терапії // Кардиология от науки к практике.– 2016.– № 1.– С. 89–101.
5. Павлов Е.Г., Чапурных А.В., Соловьев О.В. Применение этацизина в комбинированной терапии рецидивирующей фибрилляции // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.– 2010.– № 1 (3).– С. 64–70.
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica.– М.: МедиаСфера, 2006.– 312 с.
7. Сичов О.С., Лутай М.І., Романова О.М. Амбулаторне ЕКГ-моніторинг. Рекомендації Асоціації кардіологів України.– К., 2010.– 44 с.
8. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Фібриляція передсердь. Наказ МОЗ № 597 від 15.06.2016.
9. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Артеріальна гіпертензія № 384 від 24.05.2012 р.
10. Фомина И.Г., Тарзиманова А.И., Ветлужский А.В. и др. Пролафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» – открытое, мультицентровое, пилотное исследование в Российской Федерации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.– 2005.– № 4 (5).– С. 62–65.
11. Фурман Н.В., Шматова С.С., Довгалецкий П.Я. Длительность и дисперсия интервалов QT и QTc при выполнении стресс-теста больными ишемической болезнью сердца с желудочковыми нарушениями ритма // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.– 2006.– № 5 (8).– С. 48–51.
12. Целуйко В.И., Радченко О.В. Холтеровское мониторирование в диагностике нарушений ритма и проводимости сердца // Ліки України.– 2016.– № 5–6.– С. 21–35.
13. Coumel P. Neural aspects of paroxysmal atrial fibrillation // Atrial fibrillation. Mechanisms and management / Eds. R.H. Falk, P.J. Podrid. – N.Y.: Raven Press, 1992.– P. 109–125.
14. Dartsch T., Fischer R., Gapelyuk A. et al. Aldosterone induces electrical remodeling independent of hypertension // Intern. J. Cardiology.– 2013.– Vol. 164 (2).– P. 170–178.
15. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // Eur. Heart J.– 2016.– Vol. 37.– P. 2893–2962.
16. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // J. Am. Soc. Echocardiogr.– 2015.– Vol. 28 (1).– P. 1–39.
17. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. 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.– Vol. 31 (7).– P. 1281–357.
18. Moe G.W., Laurent G., Doumanovskaia L. et al. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates atrial remodeling and vulnerability to atrial fibrillation in a canine model of heart failure // J. Cardiac Failure.– 2008.– Vol. 14 (9).– P. 768–776.
19. Shroff S.C., Ryu K., Martovitz N.L. et al. Selective aldosterone blockade suppresses atrial tachyarrhythmias in heart failure // J. Cardiovasc. Electrophysiology.– 2006.– Vol. 17.– P. 534–541.

Надійшла 7.06.2018 р.

## Антиаритмическая эффективность эплеренона в комплексной терапии пациентов с гипертонической болезнью и частыми рецидивами фибрилляции предсердий

В.П. Иванов, Т.Д. Данилевич

*Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова*

**Цель работы** – оценить антиаритмическую эффективность эплеренона в комплексной терапии пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) и частыми рецидивами фибрилляции предсердий (ФП).

**Материал и методы.** Обследовано 146 пациентов с ГБ II стадии и частыми рецидивами ФП. Возраст пациентов – 37–86 лет (в среднем (61,2±0,7) года). 68 (46,6 %) обследованных – мужчины. Пациентам была назначена постоянная антиаритмическая терапия. Антиаритмическую эффективность препаратов оценивали по субъективным ощущениям пациентов – путем самооценки пациентом частоты приступов ФП и их течения. В качестве стартовой антигипертензивной терапии использовали фиксированные комбинации периндоприла с индапамидом и лосартана с гидрохлоротиазидом. У части пациентов к этим комбинациям добавляли эплеренон в дозе 25 мг/сут. Всем пациентам определяли уровень альдостерона в плазме крови и проводили суточное мониторирование ЭКГ.

**Результаты.** Дополнительное к базовой терапии назначение эплеренона в дозе 25 мг/сут в течение 6 мес приводит к более существенному уменьшению частоты рецидивов аритмии и увеличению продолжительности

периода между приступами (в 4,8 против 3,2 раза;  $P=0,04$ ). По данным ХМ ЭКГ положительный антиаритмический эффект эплеренона сопровождается существенным ростом количества случаев с полным устранением суправентрикулярных экстрасистол (СЭ) в течение суток ( $P<0,001$ ) и эпизодов ФП ( $P=0,05$ ), более существенным уменьшением частоты СЭ в сутки ( $P=0,007$ ) и эпизодов суправентрикулярной тахикардии/трепетания предсердий (СВТ/ТП) ( $P<0,04$ ), уменьшением величины дисперсии интервала QT ( $P<0,04$ ). Вероятность полной антиаритмической эффективности при дополнительном применении эплеренона достоверно возрастает при адреналовом варианте ФП и уменьшается – в случае вагусного ( $P<0,03$ ). В качестве факторов, повышающих вероятность полной антиаритмической эффективности эплеренона, могут выступать среднедневная частота сокращений сердца  $> 78$  в 1 мин, отношение размера левого предсердия к размеру правого предсердия (ЛП/ПП)  $< 1,45$ , применение лосартана в дозе 100 мг/сут, динамика офисного систолического артериального давления на 4-й неделе лечения  $> 32$  мм рт. ст. и уровень альдостерона в плазме крови  $> 150$  пг/мл.

**Выводы.** Эплеренон обеспечивал дополнительный антиаритмический эффект у пациентов с ГБ и пароксизмальной ФП. Положительный антиаритмический эффект эплеренона сопровождается существенным увеличением количества случаев с полным устранением СЭ в сутки и эпизодов ФП, более существенным уменьшением частоты СЭ в сутки и эпизодов СВТ/ТП, уменьшением величины дисперсии интервала QT. Вероятность полной антиаритмической эффективности при дополнительном применении эплеренона достоверно возрастает при адреналовом варианте ФП и уменьшается – при вагусном. Вероятность полной антиаритмической эффективности эплеренона повышают такие факторы: среднедневная частота сокращений сердца  $> 78$  в 1 мин, отношение ЛП/ПП  $< 1,45$ , применение лосартана в дозе 100 мг/сут, динамика офисного систолического артериального давления на 4-й неделе лечения  $> 32$  мм рт. ст. и уровень альдостерона в плазме крови  $> 150$  пг/мл.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, фибрилляция предсердий, эплеренон, альдостерон.

## Antiarrhythmic efficiency of eplerenon in complex therapy of patients with arterial hypertension and frequent recurrences of atrial fibrillation

V.P. Ivanov, T.D. Danilevych

*National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia*

**The aim** – to determine antiarrhythmic efficiency of eplerenone in the complex therapy of patients with arterial hypertension (AH) and frequent recurrences of atrial fibrillation (AF).

**Material and methods.** 146 patients with AH II stage and frequent recurrences of AF were examined. The age of the patients was from 37 till 86 years. Among them 68 (46.6 %) were males. Permanent antiarrhythmic therapy was prescribed in all patients. The antiarrhythmic efficiency was evaluated by patient-reported frequency of AF attacks and their course. Fixed combinations of perindopril with indapamide and losartan with hydrochlorothiazide were used as a starting antihypertensive therapy. Eplerenone 25 mg daily was added in a number of the patients. All patients were examined by determining serum aldosterone levels and daily ECG monitoring.

**Results.** Usage of eplerenone during 6 months decreased frequency of recurrences of AF and increased the duration of the period between recurrences (4.8 vs. 3.2 times,  $P=0.04$ ). Antiarrhythmic effect of eplerenone was accompanied by significant increase of cases with complete elimination of supraventricular premature contractions (SPC) ( $P<0.001$ ) and AF episodes ( $P=0.05$ ), significant decrease of daily SPC frequency ( $P=0.007$ ) and supraventricular paroxysmal tachycardias / atrial flutter episodes ( $P<0.04$ ), decrease of QT interval dispersion ( $P<0.04$ ). The probability of complete antiarrhythmic efficacy with additional use of eplerenone was significantly more in case of the adrenal AF ( $P<0.03$ ). Factors increasing the probability of complete antiarrhythmic efficacy of eplerenone were: daily heart rate  $> 78$  per minute, the ratio of left atrium /right atrium  $< 1.45$ , using of losartan in a dose of 100 mg/day, the dynamics of systolic blood pressure (BP) at the 4th week of treatment according to data of office measurement of BP  $> 32$  mm Hg, and plasma level of aldosterone  $> 150$  pg/ml.

**Conclusions.** Eplerenone provided additional antiarrhythmic effect in patients with AH and paroxysmal AF. Positive antiarrhythmic effect of eplerenone accompanied by a significant increase in cases with a complete elimination of SPC and AF episodes, significant decrease in the frequency of SPC for the day and SVPT/AF episodes, decrease in the dispersion of QT interval. The probability of complete antiarrhythmic efficacy with additional use of eplerenone significantly increases in the case of adrenal variant and decreases in the case of vagal variant of AF. As factors that increase the probability of complete antiarrhythmic efficacy of eplerenone are: daily HR  $> 78$ , the ratio LA/RA  $< 1.45$ , using of losartan in a dose of 100 mg/day, the dynamic of systolic BP at the 4th week of treatment according to data of office measurement of BP  $> 32$  mm Hg and plasma level of aldosterone  $> 150$  pg/ml.

**Key words:** arterial hypertension, atrial fibrillation, eplerenone, aldosterone.