

Антиаритмические препараты: механизмы действия, клинические эффекты, показания к применению

А.Н. Соловьян, Т.В. Михалева

ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско”
НАМН Украины», Киев

Лекция посвящена одному из наиболее сложных вопросов современной кардиологии – применению антиаритмической терапии в клинической практике. В краткой форме рассмотрены основные механизмы аритмий, аспекты их возникновения, поддержания и прекращения. Обобщены современные данные об электрофизиологических механизмах сердечных аритмий, таких как циркуляция возбуждения (риэнтри) и аномалии генерации возбуждения (автоматии), а также эктопические возбуждения в форме триггерной активности. Приведены сведения о ремоделировании свойств ионных каналов. Рассмотрен Сицилианский гамбит, в котором механизмы аритмий сопоставлены с механизмами антиаритмического действия препаратов. Представлена классификация антиаритмических препаратов, описаны механизмы их действия, показания и противопоказания к применению, побочные эффекты, а также особенности взаимодействия.

Ключевые слова: аритмия, потенциал действия, ионные каналы, препарат, механизм действия, терапия.

Нарушения сердечного ритма вносят значительный вклад в сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, поэтому антиаритмическая терапия является одним из важнейших разделов практической кардиологии. Несмотря на успехи в разработке и применении новых антиаритмических препаратов (ААП), фармакотерапия нарушений ритма сердца остается сложной задачей. Это в значительной степени обусловлено множеством разновидностей аритмий и их сочетаний, влиянием нарушений ритма сердца на отдаленный прогноз, высокой агрессивностью антиаритмической терапии с возможностью развития тяжелых осложнений [5].

Медикаментозное лечение нарушений ритма сердца требует понимания механизмов возникновения аритмий, их клинических проявлений и возможных последствий, знания клинической фармакологии ААП. Последнее включает в себя действие препаратов на электрофизиологические

свойства нормальных и патологически измененных тканей сердца, на свойства миокарда и тонус сосудов, взаимодействие препаратов с автономной нервной системой и их влияние на другие органы и системы, и наконец, представления об их побочных эффектах и потенциальном взаимодействии с другими препаратами.

Одним из недавно опубликованных документов, подытоживающих указанные аспекты в контексте современных представлений в сфере обсуждаемой тематики, является Консенсус EHRA/ESC/HRS/APHRIS/ISCP 2018 г. по применению ААП в клинической практике [20]. Данный документ, в частности, акцентирует внимание на том, что новые «мишени» для ААП формируются параллельно с углублением понимания комплексных патофизиологических механизмов нарушений сердечного ритма. При этом одним из ключевых аспектов новой парадигмы антиаритмической терапии является поиск и воздействие

на «уязвимые» электрофизиологические параметры аритмий.

Проводящая система сердца (ПСС), генерирующая и распространяющая возбуждение по сердцу, а также согласующая работу его камер, представлена двумя узлами и многочисленными волокнами [4].

Главным является синоатриальный (СА) узел, который в физиологических условиях выступает водителем ритма. В нем спонтанно возникают потенциалы действия (ПД), распространяющиеся на предсердия и атриовентрикулярный (АВ) узел, от которого передаются далее по ПСС (пучок Гиса, правая и левая ножки пучка Гиса, их периферические разветвления). Управление ПСС осуществляется через взаимосвязь СА- и АВ-узлов с симпатическими и парасимпатическими нервами, а также с собственными нервами сердца.

К сердечным аритмиям в широком смысле относят изменения нормальной частоты, регулярности и источника возбуждения сердца, а также расстройства проведения импульса, нарушения связи и/или последовательности между активацией предсердий и желудочков.

Ниже приводится классификация электрофизиологических механизмов сердечных аритмий и их краткая характеристика [3].

I. Нарушения образования импульса:

1) изменение нормального автоматизма СА-узла; автоматическая активность замещающих водителей ритма;

2) аномальный автоматизм гипополяризованных специализированных и сократительных клеток;

3) триггерная (наведенная, пусковая) активность специализированных и сократительных клеток: ранние и задержанные постдеполяризации.

II. Нарушения проведения импульса (повторный вход – риэнтри):

– упорядоченное, макро-риэнтри;

– случайное риэнтри, микро-риэнтри, *leading circle*;

– отраженное, *reflected* риэнтри.

III. Комбинированные нарушения образования и проведения импульсов (парасистолическая активность).

Механизм риэнтри встречается значительно чаще остальных механизмов и означает циркуляцию возбуждения – периодическое движение волны возбуждения по повторяющимся или меняющимся со временем путям движения волны возбуждения в ткани миокарда. В зависимости от размеров контура циркуляции различают: 1) макро-риэнтри, или упорядоченное; 2) микро-риэнтри, или «случайное» (*рис. 1*) [22].

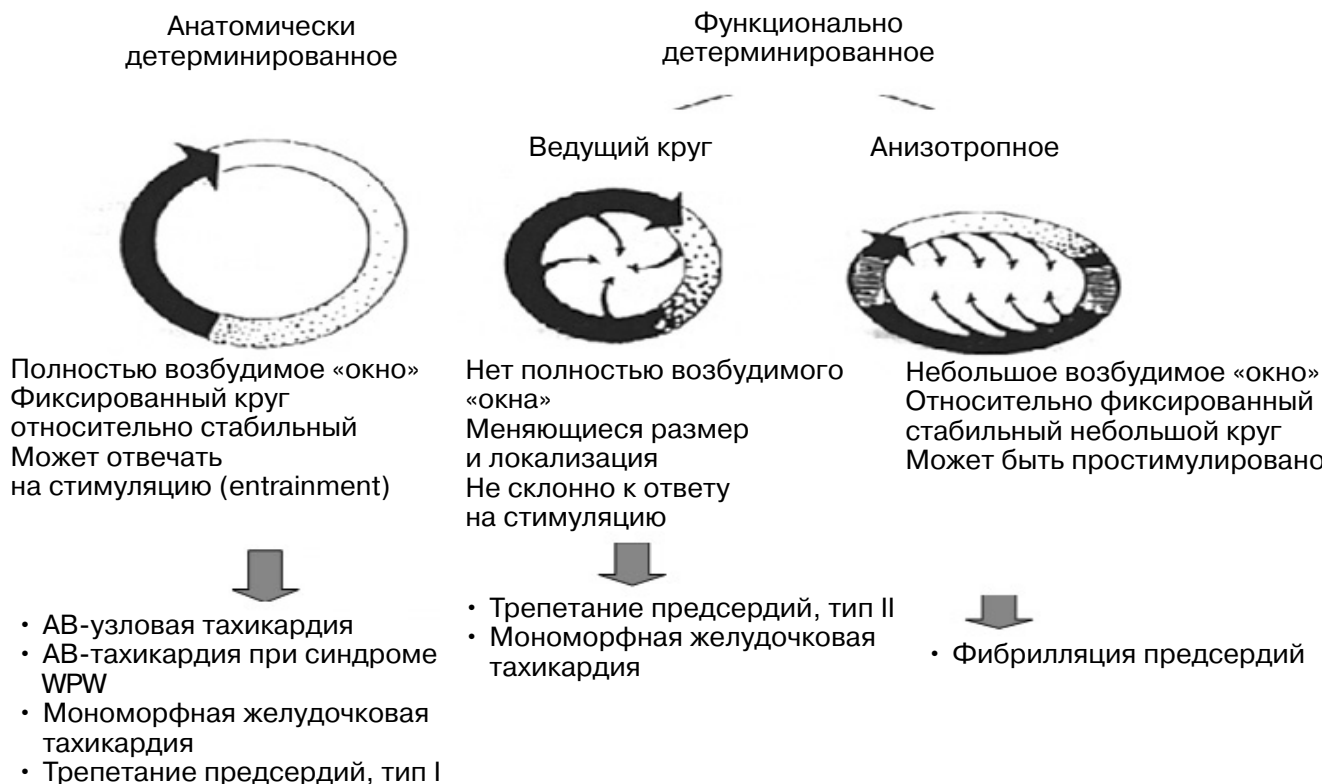


Рис. 1. Механизм повторного входа (риэнтри) [22].

Для формирования макро-риэнтри требуются условия: наличие устойчивой замкнутой петли, длина которой зависит от периметра анатомического невозбудимого препятствия, вокруг которого движется импульс; однонаправленная блокада проведения в одном из сегментов петли риэнтри; длина движущейся волны возбуждения должна быть короче длины петли; благодаря этому перед фронтом распространяющегося по кругу импульса имеется участок ткани, вышедший из состояния рефрактерности и восстановивший свою возбудимость («окно возбудимости»). Укорочение рефрактерного периода (РП) клеток, образующих петлю, способствует расширению «окна возбудимости», но не оказывает влияния на скорость распространения импульса и на частоту ритма. При значительном удлинении рефрактерности «окно возбудимости» может закрыться, циркулирующая волна наталкивается на участок, находящийся в состоянии функциональной рефрактерности, и движение импульса резко замедляется либо прекращается. Важную роль в формировании циркуляции возбуждения, кроме дополнительных путей проведения, играют продольная функциональная диссоциация АВ-узла, выступающая причиной АВ-узловых тахикардий; различия в рефрактерностях левой и правой ножек пучка Гиса, которые приводят к фасцикулярной желудочковой тахикардии (ЖТ). Описанный механизм макро-риэнтри лежит, как полагают, в основе трепетания предсердий, тип I.

При другой разновидности повторного входа – микро-риэнтри – движение импульса происходит по малому замкнутому кольцу, не связанному с каким-либо анатомическим препятствием. M. Allessie и соавторы [14] назвали эту движущуюся, вращающуюся систему термином *leading circle*, то есть «ведущий кружок», или ведущая петля микро-риэнтри, которая и определяет частоту возбуждения предсердий. Стимулирующий эффект движущейся волны оказывается достаточным, чтобы возбудить лежащий впереди участок миокарда, еще не вышедший из состояния функциональной рефрактерности. Длина ведущего круга оказывается равной длине возбуждения. Анизотропная структура волокон миокарда еще больше способствует возникновению аритмий по типу повторного входа. Свойства миокарда зависят от ориентации волокон. Проведение импульсов происходит быстрее в направлении вдоль волокон, чем поперек. По-видимому, многие сложные тахиаритмии, в частности, фибрилляции, связаны с механизмами микро-риэнтри.

В настоящее время существует множество классификаций ААП. Однако из них наибольшее практическое значение имеет классификация E. Vaughan Williams. В 1970 г. E. Vaughan Williams

предложил классификацию ААП, выделяющую три основных класса: I класс – блокаторы быстрых натриевых каналов; II класс – блокаторы β -адренорецепторов; III класс – препараты, замедляющие реполяризацию (увеличивающие продолжительность ПД) [39]. Вскоре в качестве дополнительного IV класса в нее были введены (B.N. Singh, 1972) блокаторы медленных кальциевых каналов [37]. Дальнейшие изменения были внесены D.C. Harrison в 1979 г., который разделил I класс блокаторов натриевых каналов на подклассы А, В и С [8]. В итоге была сформирована классификация, позволяющая разделить все известные в настоящее время антиаритмические средства на четыре класса [8, 37, 39].

Классификация антиаритмических препаратов [Vaughan Williams E., 1970; Singh B.N., 1972; Harrison D.C., 1979]

Класс I. Блокаторы «быстрых» натриевых каналов (мембраностабилизирующие средства)

Класс IA. Хинидин, прокаинамид, дизопирамид, аймалин

Подавляют быструю фазу деполяризации (угнетение фазы 0 ПД)

Замедляют скорость проведения возбуждения
Удлиняют реполяризацию.

Класс IB. Лидокаин, мексилетин, тримекаин, дифенин

Подавляют быструю фазу деполяризации в измененных тканях и мало влияют на нее в нормальных тканях

Укорачивают реполяризацию

Класс IC. Флекаинид, энкаинид, этацин, морицин, пропафенон, аллапинин

Значительно подавляют быструю фазу деполяризации

Значительно замедляют скорость проведения возбуждения

Оказывают малый эффект на реполяризацию

Класс II. Блокаторы β -адренергических рецепторов (β -адреноблокаторы, β -АБ)

Пропранолол, атенолол, метопролол

Оказывают симпатолитическое действие

Класс III. Блокаторы калиевых каналов
Амиодарон, d,l-соталол, дофетилид, ибутилид, азимилид, бретилий

Удлиняют реполяризацию

Класс IV. Блокаторы «медленных» кальциевых каналов

Верапамил, дилтиазем

Замедляют фазу 4 спонтанной деполяризации и замедляют проведение в тканях, зависимых от кальциевых токов

Одним из направлений лечения аритмий сердца является создание новых ААП, которые по

механизму действия не вкладываются в приведенную классификацию [2]. Эти вещества относятся к ААП V класса (алинидин, фалипамил, СМ-345, VL-FS49), они воздействуют непосредственно на СА-узел, уменьшая скорость медленной диастолической деполяризации в пейсмекерных клетках, и обладают антиаритмическим и антифибрилляторным действием.

Антиаритмические эффекты препаратов I класса реализуются через замедление деполяризации (снижение скорости проведения) в тканях с «быстрым» ответом, то есть в тех тканях, деполяризация которых обусловлена быстрым входом ионов натрия внутрь клетки (миокард предсердий, миокард желудочков, система Гиса – Пуркинье, аномальные тракты проведения). Противоаритмическое действие препаратов II класса обеспечивается ингибированием симпатических влияний на сердце. Препараты III класса, замедляя реполяризацию, увеличивают продолжительность ПД и периода рефрактерности тканей сердца, что и лежит в основе их антиаритмической активности. Замедление деполяризации (снижение скорости проведения) в тканях с «медленным» ответом, то есть в тех тканях, деполяризация которых обусловлена медленным входом ионов кальция внутрь клетки (синусовый и атриовентрикулярный узлы), – механизм антиаритмического действия блокаторов «медленных» кальциевых каналов, составляющих IV класс ААП.

Данная классификация позволяет предусмотреть возможные побочные эффекты препаратов и предварительно сориентироваться в выборе средств антиаритмической терапии. Однако ААП оказывают более сложное влияние, зависящее от типа ткани, наличия или отсутствия ее повреждения, частоты ритма сердца, мембранного потенциала и целого ряда других факторов. Действие многих препаратов (амиодарон, соталол, пропафенон и др.) характеризуется эффектами двух или нескольких классов ААП. Неодинаковыми могут быть ионные механизмы действия препаратов одного и того же класса. В данную классификацию не вошли такие известные средства лечения нарушений ритма сердца, как сердечные гликозиды, соли калия и магния, аденозин.

Имеющиеся недостатки в классификации E. Vaughan Williams, невозможность точной классификации некоторых препаратов и учета многих эффектов ААП [9] привели к созданию патофизиологической классификации – Сицилианский гамбит. Процесс подбора антиаритмической терапии, основанный на концепции Сицилианского гамбита включает: 1) установление электрофизиологического механизма аритмии; 2) выявление критических компонентов аритмии (совокупности

функциональных и морфологических условий, необходимых для возникновения и поддержания аритмии); 3) установление уязвимого параметра аритмии (параметр, изменение которого купирует и предотвращает аритмию); 4) определение молекулярных клеточных мишеней на уровне клеточной мембраны (мембранные каналы и трансмембранные ионные токи, рецепторы и ионные насосы). Одно из главных положений Сицилианского гамбита сводится к тому, что нейрогуморальные воздействия и фармакологические средства действуют на три типа мишеней: ионные каналы, рецепторы и ионно-обменные системы. Другое принципиально важное положение – при каждом виде аритмий есть лишь один параметр, воздействие на который приводит к антиаритмическому эффекту с минимальным побочным действием. Это так называемый уязвимый параметр (УП). Правильное определение УП и мишеней позволяет достигнуть максимального терапевтического действия с минимальными побочными действиями [36].

Для риэнтри, при котором между фронтом волны возбуждения и «хвостом» рефрактерности есть небольшой зазор, УП служит рефрактерность, а мишенями – ионные каналы, которые ее определяют. При циркуляции волны возбуждения с большим зазором между передним и задним фронтом возбуждения воздействия должны быть направлены на зону односторонней блокады, которая должна стать зоной двусторонней блокады, и тогда риэнтри прекратится. В этом случае мишенями должны быть ионные каналы, ответственные за одностороннюю блокаду. Уменьшение калиевой проводимости может привести к двусторонней блокаде и прекращению риэнтри. При триггерной активности УП служат ранние или поздние постдеполяризации, а мишенями – ионные каналы и токи (натриевые, кальциевые и калиевые), ответственные за формирование постдеполяриаций [8].

Антиаритмические препараты I класса обладают свойством блокировать «быстрые» натриевые каналы. Анализ ряда исследований показал, что эффективные ААП нередко вызывают проаритмогенные эффекты, а в отдельных случаях могут являться непосредственной причиной смерти. Так, в исследовании CAST [31] оценивали эффективность энкаинида и флекаинида в отношении подавления желудочковых аритмий (ЖА) у больных после инфаркта миокарда (ИМ). В CAST II [21] определяли эффективность морицизина у пациентов с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) менее 40 %, перенесших ИМ. Данные исследования показали, что несмотря на эффективное устранение желудочковых экстрасистол (ЖЭ),

энкаинид, флекаинид и морицизин увеличивали общую смертность и частоту внезапной смерти (ВС), особенно в первые три месяца после ИМ, и это объяснялось проаритмогенным воздействием препаратов. Другие препараты IC класса не были изучены в этих исследованиях.

Антиаритмики I класса рекомендуются, главным образом, больным без органического поражения сердца. Что же такое органическое поражение сердца? К ним относятся выраженные признаки сердечной недостаточности (СН), ФВ ЛЖ менее 40 %, острые формы ишемической болезни сердца (ИБС), гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) более 1,4 см. Артериальная гипертензия (АГ), хронические формы ИБС, пороки сердца и др. не являются противопоказанием к назначению этих средств, если не приводят к указанным выше изменениям. Показаниями к назначению антиаритмиков I класса являются: купирование пароксизма тахикардии; купирование и профилактика жизнеопасных аритмий в случае неэффективности других препаратов; профилактика плохо переносимых аритмий с благоприятным прогнозом. Частота проаритмогенных эффектов: IA класс – 5–8 % (определенные); IB класс – 7–19 % (определенные); IC класс – 12–20 % (определенные); II класс – 9 % (возможные); III класс – 5 % [9]. Факторами, предрасполагающими к развитию мономорфной ЖТ, являются: постинфарктный кардиосклероз и другие органические поражения сердца; ЖТ в анамнезе; хроническая СН (ХСН); высокие дозы антиаритмиков IC класса (дозозависимый проаритмический эффект). К факторам, предрасполагающим к развитию тахикардии «пируэт», относятся следующие: наличие органического поражения сердца; брадикардия; частая ЖЭ, «пируэт» в анамнезе; удлиненный интервал QT; гипокалиемия, гипомagnesемия; терапия диуретиками; женский пол, пожилой возраст [7].

По-прежнему оправданным остается разделение всех препаратов I класса на подклассы А, В и С.

IA класс ААП (хинидин, прокаинамид, дизопирамид, аймалин)

Механизм действия данной подгруппы характеризуется: 1) выраженным угнетением фазы быстрой деполяризации (фазы 0) за счет блокады натриевых каналов; 2) замедлением процессов реполяризации за счет угнетения выходящих калиевых токов. Это приводит к замедлению проведения в тканях с «быстрым» ответом, а также к увеличению продолжительности ПД и удлинению рефрактерных периодов.

Хинидин и дизопирамид обладают выраженным действием на сердце через изменение его автономной регуляции. Хинидин может ускорять

синусовый ритм и АВ-проводимость благодаря холинолитическому действию или рефлекторному усилению симпатической активности вследствие α -адреноблокирующего эффекта препарата.

Механизм действия антиаритмиков IA класса представлен на *рис. 2* [22].

Показания к применению. Препараты IA класса применяют при предсердной (ПЭ) и желудочковой (ЖЭ) экстрасистолии, предсердной (ПТ) и желудочковой (ЖТ) тахикардии, фибрилляции (ФП) и трепетании (ТП) предсердий. Побочные эффекты: расширение комплекса QRS, удлинение интервала QT; полиморфная ЖТ типа torsade de pointes (1–3 %); увеличение желудочковых сокращений при лечении ФП и ТП; артериальная гипотензия; диарея (у 30 % пациентов, принимающих хинидин); аутоиммунная тромбоцитопения; люпус-синдром (прокаинамид); гастроинтестинальный синдром.

IB класс ААП (лидокаин, мексилетин, токаинид, фенитоин)

Механизм действия данной подгруппы характеризуется угнетением быстрого входящего натриевого тока, но при этом ААП класса IB блокируют как открытые, так и инактивированные натриевые каналы. Действие препаратов наиболее выражено в частично деполяризованных клетках (при ишемии) и при высокой частоте ритма. При предсердных аритмиях препараты класса IB не эффективны.

Механизм действия антиаритмиков IB класса представлен на *рис. 3* [22].

Показания к применению. Препараты класса IB способны устранять аритмии, обусловленные нормальным и патологическим автоматизмом, а также повторным входом волны возбуждения в миокарде желудочков и системе Гиса – Пуркинье. Побочные эффекты: эпилептические приступы (при быстром введении лидокаина); неврологические (тремор, дизартрия, головокружение); желудочно-кишечные расстройства; гематологические (тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, лимфома и болезнь Ходжкина.)

IC класс ААП (флекаинид, пропafenон, морицизин, этацизин, аллапинин)

Механизм действия препаратов этого класса – резко выраженное угнетение скорости деполяризации и амплитуды фазы 0 ПД в тканях с «быстрым» ответом. Следствием этого служит значительное замедление проведения и снижение возбудимости в системе Гиса – Пуркинье, миокарде предсердий и желудочков. Известна также способ-

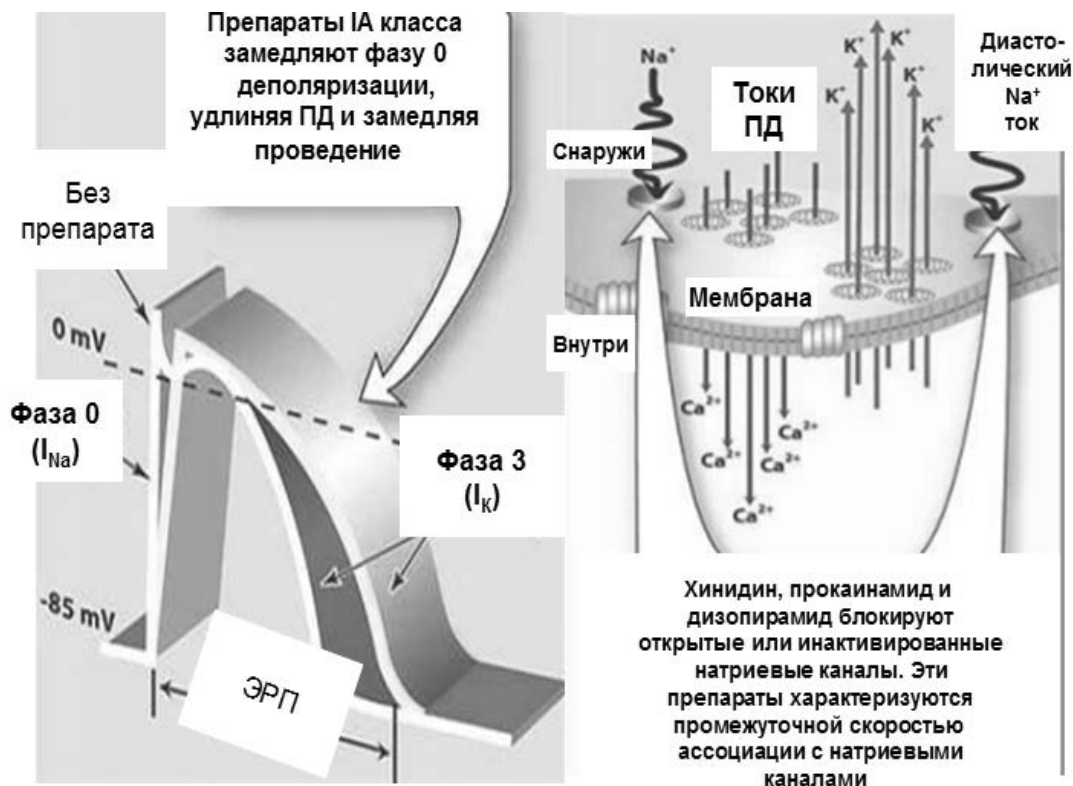


Рис. 2. Механизм действия антиаритмиков IA класса [22]. ПД – потенциал действия; ЭРП – эффективный рефрактерный период.

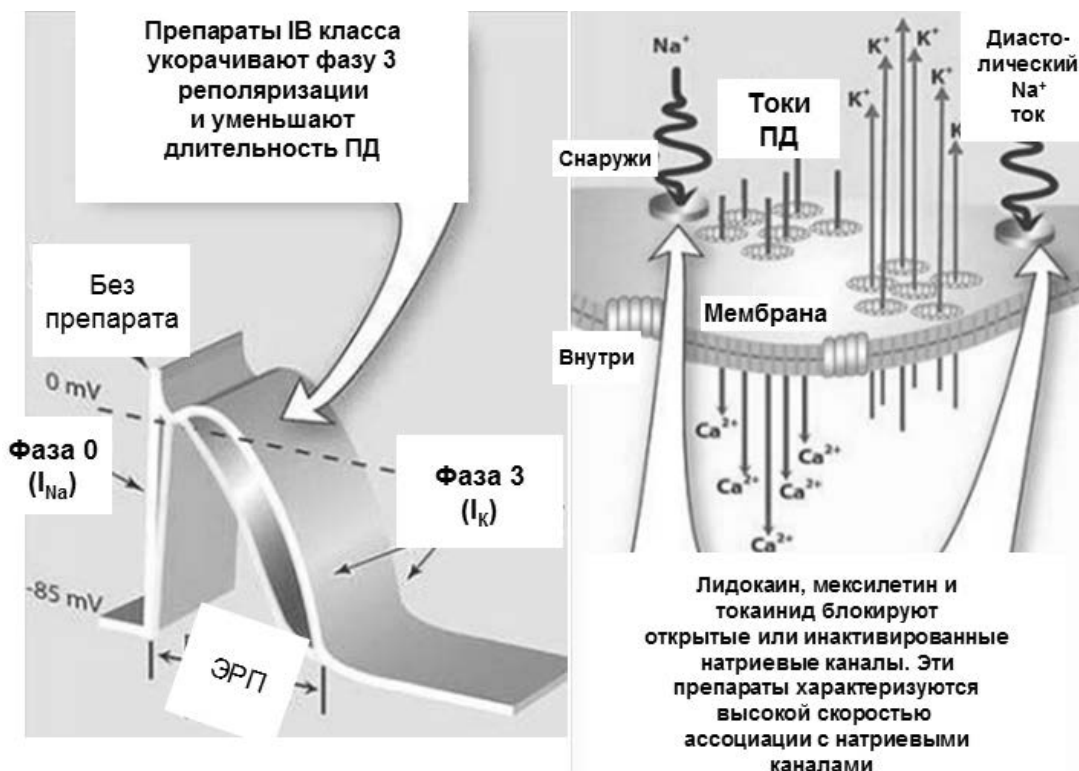


Рис. 3. Механизм действия антиаритмиков класса IB [22].

ность данных препаратов блокировать кальциевые каналы, то есть замедлять деполяризацию и скорость проведения в тканях с «медленным» ответом (СА- и АВ-узлы). Следовательно, препараты IC класса замедляют процессы проведения возбуждения во всех тканях сердца. Эти средства, замедляя фазу 4 ПД, также способны угнетать автоматическую активность клеток сердца.

Механизм действия антиаритмиков IC класса представлен на рис. 4 [22].

В терапевтических концентрациях препараты IC класса не оказывают значимого влияния на частоту сокращений сердца (ЧСС), однако их применение сопровождается увеличением продолжительности интервала PQ и комплекса QRS на ЭКГ при отсутствии значимых изменений длительности интервала QT. Безопасным считают удлинение интервала PQ под действием препаратов класса IC до 300 мс и продолжительности комплекса QRS до 160 мс [8].

Показания к применению. Спектр представленных электрофизиологических эффектов препаратов IC класса обеспечивает эффективность их применения при лечении больных с ПЭ и ЖЭ, с ПТ и ЖТ, с ФП и ТП, с реципрокными наджелудочковыми тахикардиями. Побочные эффекты: СА-блокада, остановка СА-узла, нарушения внутрижелудочковой проводимости и АВ-блокады

дистального типа, нарушения координации, диплопия, проаритмогенные желудочковые эффекты (у больных со структурными изменениями миокарда).

ФП является наиболее распространенной устойчивой аритмией, встречающейся в клинической практике [27, 29, 40]. Одним из вариантов лечения ФП является терапия, направленная на восстановление и поддержание синусового ритма (СР), то есть на достижение контроля ритма. Считается, что такое лечение может замедлить прогрессирование заболевания за счет торможения структурного/электрофизиологического ремоделирования предсердий, облегчить симптомы аритмии и предотвратить снижение сердечной функции у пациентов с ФП [13, 25]. Одним из ААП, рекомендуемых действующими руководствами для применения с целью контроля ритма, является ААП класса IC флекаинид [18].

В основе антиаритмического эффекта флекаинида лежит выраженное угнетение быстрых натриевых каналов сердца, обеспечивающее существенное замедление внутрисердечной проводимости, что способствует конверсии аритмии и удержанию СР. К тому же, блокада натриевых каналов снижает внеклеточное накопление ионов кальция, что уменьшает выраженность окислительного стресса и является одним из механизмов профилактики

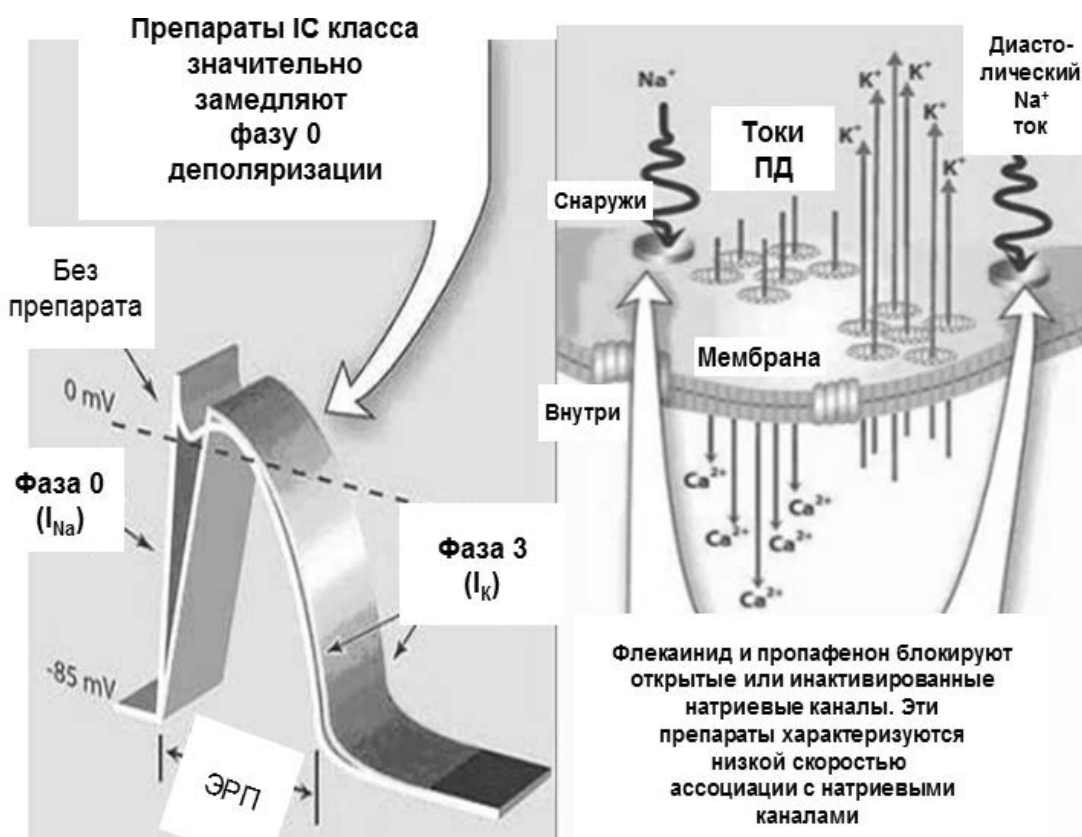


Рис. 4. Механизм действия антиаритмиков IC класса [22].

электрофизиологического/структурного ремоделирования предсердий при ФП [23]. Кроме того, препарат демонстрирует угнетение открытых калиевых каналов, в частности подавление быстрого компонента тока задержанного выпрямления, а также блокаду открытия рианодинных рецепторов. Последнее свойство флекаинида делает возможным его применение для терапии катехоламинергической полиморфной ЖТ – наследственного заболевания, связанного с мутацией генов рианодинных рецепторов или калсеквестрина, повышающего риск ВС [30].

Как и другие ААП класса IC, флекаинид обладает потенциальным проаритмическим эффектом, способным привести к развитию желудочковой тахикардии или ТП с АВ-проводимостью 1 : 1. Прогнозируемая частота развития ТП составляет, по разным данным, от 3,5 до 5 %. Это осложнение часто связано с активацией адренергической системы, а для защиты от него совместно с флекаинидом могут назначаться препараты, блокирующие АВ-проводимость, такие как β -адреноблокаторы, дилтиазем или верапамил. Частота развития ЖА у пациентов, получающих флекаинид по поводу ФП, составляет менее 3 %, при этом такой побочный эффект редко наблюдается у пациентов без структурной патологии сердца, ИБС или электролитных нарушений [16]. Из-за отрицательного инотропного эффекта, свойственного флекаиниду, у пациентов с СН, ИБС и сниженной ФВ ЛЖ возможно дополнительное снижение ФВ ЛЖ, уменьшение ударного индекса и повышение давления в правом предсердии и давления заклинивания легочных капилляров, что объясняет необходимость отказаться от использования препарата у этих категорий больных.

В объединенном анализе восьми исследований, проведенном Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), применение флекаинида при недавно развившемся эпизоде ФП восстанавливало СР у 52–95 % пациентов, при этом по доле пациентов с успешной кардиоверсией (КВ) флекаинид был эффективнее прокаинамида, пропafenона и контрольной терапии, включавшей применение плацебо, верапамила, дилтиазема и дигоксина, и столь же эффективным, как амиодарон [28]. Помимо перечисленных исследований, проводилось изучение так называемой стратегии «таблетка в кармане», предполагающей амбулаторный самостоятельный прием пациентом однократной пероральной дозы флекаинида 200–300 мг (или пропafenона 450–600 мг) для прекращения недавно развившегося эпизода ФП. В исследовании P. Alboni и соавторов [12], включавшем пациентов без тяжелых заболеваний сердца, ранее хорошо перенесших прием пероральных доз препарата в

условиях стационара, стратегия «таблетка в кармане» привела к восстановлению СР в 94 % эпизодах аритмии (эффективность пропafenона и флекаинида была эквивалентной).

Применение флекаинида в качестве препарата для длительной терапии с целью профилактики рецидивов ФП (100–150 мг 2 раза в сутки, перорально) изучалось в исследованиях, сравнивавших эффективность флекаинида с плацебо или другими ААП. Анализ опубликованных данных позволяет предположить, что флекаинид может быть эффективнее целого ряда других ААП в способности поддерживать СР после КВ. Метаанализ клинических исследований препарата с оценкой эффективности в сохранении СР показал, что частота ответа на лечение флекаинидом составляет 65 и 49 % при краткосрочном и длительном приеме препарата, и подтвердил устойчивость лечебного эффекта флекаинида [24]. Что касается развития побочных эффектов, то при длительном приеме флекаинид переносится лучше, чем соталол, и реже вызывает развитие нежелательных явлений по сравнению с пропafenоном (частота рецидивов: флекаинид – 38 %, пропafenон – 61 %). Частота развития ЖА у пациентов, получающих флекаинид, составляет менее 3 %. По данным метаанализа E. Pritchett и соавторов [32], смертность среди пациентов, принимающих флекаинид, ниже показателя смертности в общей популяции пациентов с ФП. Анализ национального регистра Дании (n=151 500) не обнаружил взаимосвязи между антиаритмической терапией (флекаинид, пропafenон, соталол и амиодарон) и повышением риска смерти, подтвердив, что при правильном отборе пациентов эта терапия не связана с повышением смертности [15].

Для медикаментозной КВ могут быть использованы различные препараты. Вернакалант зарегистрирован Европейским агентством по лекарствам для восстановления СР у взрослых пациентов с недавно развившейся ФП (≤ 7 дней у нехирургических пациентов; ≤ 3 дней у хирургических пациентов) [26, 35]. В прямом сравнительном исследовании AVRO (проспективное, рандомизированное, двойное слепое исследование вернакаланта и амиодарона у пациентов с недавно развившимся приступом ФП) вернакалант по эффективности превосходил амиодарон (восстановление ритма у 51,7 и 5,7 % пациентов, соответственно, в течение 90 мин после начала лечения; $p < 0,0001$) [17]. Вернакалант вводят внутривенно (3 мг/кг в течение 10 мин). При необходимости через 15 мин проводят вторую инфузию (2 мг/кг в течение 10 мин). Необходимо контролировать ЭКГ и показатели гемодинамики. При необходимости после введения вернакаланта может быть выполнена

электрическая КВ. Препарат не противопоказан пациентам со стабильной ИБС, АГ и умеренной СН. В клинической практике препарат может применяться для быстрого восстановления ритма у пациентов с недавно развившимся приступом ФП, ассоциированной с АГ, ИБС, легкой или умеренной СН (I–II функционального класса (ФК) по NYHA). Противопоказания к назначению вернакаланта следующие: систолическое артериальное давление < 100 мм рт. ст., тяжелый аортальный стеноз, СН III–IV ФК, острый коронарный синдром в течение предыдущих 30 дней или удлинение интервала QT.

Менее изучены фармакологические эффекты и клиническая эффективность пропafenона, который также относится к препаратам IC класса, однако обладает свойствами β -адреноблокатора и блокатора кальциевых каналов. Основным электрофизиологическим эффектом пропafenона является выраженное торможение трансмембранных натриевых каналов [33]. Как блокатор натриевых каналов, он уменьшает максимальную скорость (V_{max}) быстрой деполяризации (фаза 0) ПД клеток миокарда предсердий и желудочков, а также волокон Пуркинье. Пропafenон оказывает незначительное влияние на процессы реполяризации и трансмембранный потенциал покоя. Вызываемая пропafenоном блокада натриевых каналов зависит от концентрации препарата и наиболее выражена в ишемизированной ткани. Подавление V_{max} тем больше, чем выше частота сердечного ритма.

Пропafenон блокирует как β_1 -, так и β_2 -адренорецепторы и не обладает внутренней симпатомиметической активностью. Брадикардическое действие пропafenона и его способность замедлять предсердно-желудочковую проводимость связаны не только с блокадой β -адренорецепторов, но и с блокадой медленных кальциевых каналов СА- и АВ-узлов. Пропafenон может блокировать калиевые каналы, по которым в период реполяризации ионы калия выходят из кардиомиоцитов. Как и другие ААП IC класса, пропafenон удлиняет ЭРП миокарда предсердий, желудочков и волокон Пуркинье, а также клеток синусового узла. Изменения ЭРП обычно параллельны изменениям длительности ПД энантиомеров пропafenона. Они оказывают одинаковое влияние на ЭРП и длительность ПД желудочков [6]. Таким образом, наряду с блокадой натриевых каналов, пропafenон оказывает существенное влияние на активность β -адренергических рецепторов, а также калиевых и кальциевых каналов. Иными словами, пропafenон, будучи ААП IC класса, обладает также свойствами ААП II, III и IV классов, то есть, частично является β -АБ, блокатором калиевых каналов и антагонистом кальция.

Пропafenон является высокоэффективным препаратом для восстановления и удержания СР у больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП [10]. Учитывая доказанную безопасность пропafenона при назначении внутрь, его можно использовать для купирования пароксизмов ФП в амбулаторных условиях [19]. У пациентов с ЖА подход к назначению пропafenона должен быть индивидуальным, с учетом их тяжести и наличия органической патологии сердца. У пациентов с ЖЭ и «пробежками» ЖТ пропafenон эффективно подавляет эти нарушения ритма. У больных со злокачественными ЖА применение пропafenона ограничено из-за умеренной эффективности и риска проаритмии. Пропafenон не может применяться у пациентов с низкой ФВ ЛЖ [1].

Абсолютными противопоказаниями к назначению пропafenона являются: застойная СН, кардиогенный шок, выраженная брадикардия, СА-блокада и АВ-блокада I–II степени, синдром слабости синусового узла, клинически значимые нарушения электролитного баланса, тяжелые обструктивные заболевания легких, выраженная гипотония.

Этацизин относят к фенотиазиновым производным [8], и его механизм действия характеризуется поливалентным воздействием на различные участки сердца: 1) повышает порог фибрилляции предсердий и желудочков; 2) уменьшает спонтанную диастолическую деполяризацию эктопических очагов; 3) замедляет проведение возбуждения по ПСС; 4) оказывает умеренный отрицательный инотропный эффект; 5) антихолинергическое действие. Показаниями к его применению являются: наджелудочковая и желудочковая ЭС, пароксизмы ФП и ТП, наджелудочковой тахикардии (в том числе при синдроме преждевременного возбуждения желудочков) и ЖТ. К основным противопоказаниям к назначению этацизина относятся следующие: 1) выраженные нарушения проводимости (в том числе СА-блокада, АВ-блокада II–III степени при отсутствии искусственного водителя ритма); 2) нарушения внутрижелудочковой проводимости; 3) наличие выраженной ГЛЖ; 4) наличие постинфарктного кардиосклероза; 5) кардиогенный шок и выраженная артериальная гипотензия; 6) ХСН II и III ФК; 7) выраженные нарушения функции печени и/или почек; 8) одновременный прием ингибиторов моноаминоксидазы, ААП IC и IA класса.

Все ААП IC класса обладают проаритмогенным эффектом: увеличение общего числа ЖЭ более чем в 2 раза и парных ЖЭ – более чем в 4 раза; увеличение частоты коротких (до 15 с) эпизодов ЖТ более чем в 10 раз; увеличение частоты ритма при пароксизмах ЖТ более чем на 20 в 1 мин; появление новых вариантов ЖТ и ФЖ;

прогрессирующее ухудшение внутрижелудочковой проводимости с трансформацией в ЖТ и ФЖ. Предвестником проаритмогенного эффекта препаратов IC класса является ухудшение внутрижелудочковой проводимости (расширение комплекса QRS до 0,16–0,24 с).

II класс антиаритмических препаратов – β -АБ

При сравнительном изучении клинической эффективности ААП установлено, что β -АБ обладают средневывраженной активностью в подавлении нарушений ритма сердца [2]. Тем не менее β -АБ оказывают мощное кардиопротекторное действие в определенных клинических ситуациях, ибо они относятся к тем препаратам, во время применения которых доказано статистически значимое уменьшение частоты ВС. β -АБ существенным образом отличаются друг от друга целым рядом характеристик. Важнейшее значение имеют селективность блокады β -адренорецепторов, наличие или отсутствие дополнительной α -адреноблокирующей активности, вазодилатирующих свойств, наличие или отсутствие собственной симпатомиметической активности и др. [8].

Классификация β -адреноблокаторов:

IA – некардиоселективные β -АБ (блокируют β_1 - и β_2 -адренорецепторы) обладают мембраностабилизирующим действием без внутренней симпатомиметической активности (пропранолол, соталол, тимолол, надолол).

IB – некардиоселективные β -АБ (блокируют β_1 - и β_2 -адренорецепторы) имеют мембраностабилизирующее действие с внутренней симпатомиметической активностью (тразикор, пиндолол, алпронолол, лабетолол).

IIA – кардиоселективные β -АБ (блокируют β_1 -адренорецепторы) без внутренней симпатомиметической активности (атенолол, метопролол, эсмолол, карведилол, небиволол, бисопролол).

IIB – кардиоселективные β -АБ (блокируют β_1 -адренорецепторы) с внутренней симпатомиметической активностью (ацебуталол, талинолол, целипролол).

IIIA – некардиоселективные β -АБ (блокируют β_1 - и β_2 -адренорецепторы) с вазодилатирующим действием (пиндолол, лабетолол, буциндолол, нипрадилол).

IIIB – кардиоселективные β -АБ (блокируют β_1 -адренорецепторы) с вазодилатирующим эффектом (карведилол, небиволол, целипролол).

Основное свойство препаратов этого класса – способность блокировать симпатические влияния

на сердце. Известно, что повышение активности симпатической нервной системы и повышение уровня катехоламинов в крови может служить важным фактором возникновения различного рода нарушений сердечного ритма. И, наоборот, ингибирование эффектов симпатических нейромедиаторов может уменьшать частоту развития этих нарушений или полностью устранять некоторые сердечные аритмии.

Основной электрофизиологический эффект β -АБ – подавление тока I_f , что приводит к замедлению фазы спонтанной диастолической деполяризации (фазы 4), то есть к угнетению автоматической активности прежде всего пейсмекерных клеток синусового узла, а также других центров автоматизма, что проявляется снижением ЧСС. В обычных дозах β -АБ не оказывают значимого влияния на скорость деполяризации и величины РП нормальных клеток миокарда предсердий, желудочков и системы Гиса – Пуркинье. В этой связи препараты данного класса обычно имеют низкий уровень антиаритмической эффективности в отношении предсердных и желудочковых нарушений ритма сердца. Исключение составляют те клинические ситуации, когда появление нарушений ритма сердца обусловлено действием катехоламинов и повышением симпатической активности. У таких больных β -АБ реализуют свое антиаритмическое действие через ингибирование потенциально аритмогенных электрофизиологических сдвигов, индуцируемых катехоламинов, таких как как нарастание ЧСС, укорочение периода рефрактерности, улучшение проводимости за счет увеличения скорости деполяризации мембраны, появление и увеличение амплитуды постдеполяризации. Классическими примерами таких ситуаций служат ишемия миокарда и ИМ, гипертиреоз, феохромоцитомы и группа больных с врожденными (адренергически зависимыми) синдромами удлиненного интервала QT. У последних β -АБ способны ускорять процессы реполяризации, укорачивать ПД и интервал QT на ЭКГ, предупреждая развитие опасных ЖА. Кроме того, β -АБ способны уменьшать дисперсию реполяризации, особенно в ишемизированном или фиброзно измененном миокарде, что влечет за собой повышение порога фибрилляции.

В высоких концентрациях β -АБ (пропранолол) оказывают блокирующее действие на натриевые каналы, замедляя тем самым фазу быстрой деполяризации, и проявляют, таким образом, свойства ААП I класса. Известно, что интенсивность медленного входящего тока ионов кальция существенно зависит от активности симпатических влияний на сердце. Ингибирование этих влияний с помощью β -АБ приводит к угнетению кальциевого тока и, таким образом, к снижению скорости деполяризации и проведения в тканях с «медлен-

ным» ответом, прежде всего в АВ-узле. β -АБ увеличивают и ЭРП этой структуры.

Показания к применению. β -АБ успешно применяют у больных с ПТ, ФП и ТП с целью снижения частоты желудочкового ритма. Совместное применение дигиталиса и β -АБ более эффективно для контроля частоты желудочкового ритма при ФП, чем монотерапия дигиталисом. β -АБ с успехом применяют для профилактики пароксизмов АВ-узловой реципрокной тахикардии и тахикардий при синдроме Вольфа – Паркинсона – Уайта (ВПУ). У последней категории больных эффективно сочетание β -АБ с препаратами IA или IC классов, угнетающими проведение и повышающими ЭРП дополнительных путей проведения.

При желудочковых нарушениях ритма сердца применение β -АБ может быть эффективным, если обнаруживают, что пусковой фактор аритмии – эмоциональная или физическая нагрузка. У части пациентов с ИБС β -АБ могут уменьшать количество ЖЭ за счет влияния на ишемию. β -АБ – препараты выбора в профилактике ЖТ, связанных с врожденным синдромом удлиненного интервала QT. β -АБ (исключая препараты с внутренней симпатомиметической активностью) получили широкое применение у постинфарктных больных для снижения риска развития ФЖ и ВС. Механизм этого действия может быть связан с антиишемическим эффектом β -АБ, влиянием на автономную регуляцию сердца, с прямым антиаритмическим эффектом, с повышением порога ФЖ или с комбинацией этих факторов.

Побочные эффекты: артериальная гипотония, синусовая брадикардия, АВ-блокада, усугубление застойной СН, ухудшение течения бронхиальной астмы и хронических бронхообструктивных заболеваний, синдром Рейно, повышение риска развития гипогликемии у больных инсулинозависимым сахарным диабетом, бессонница, сексуальные расстройства.

III класс антиаритмических препаратов

Представители – амиодарон, соталол, бретилия тозилат, дофетилид, ибутилид, азимилид, дронедазон, нибентан.

Механизм действия – существенное замедление реполяризации без изменения скорости деполяризации. Такой характер действия обнаруживается как в отношении тканей с «быстрым» ответом, так и в отношении тканей с «медленным» ответом. Удлинение периода реполяризации под действием этих препаратов приводит к увеличению продолжительности ПД и соответствующему возрастанию значений РП. Такой характер действия реализуется через блокаду выходящих калиевых токов, участвующих в формировании фаз 2 и 3 ПД. В то же время лекарственные препараты, относимые к III классу ААП, не угнетают проведение возбуждения в тканях из-за отсутствия влияния на скорость деполяризации.

Механизм действия антиаритмиков III класса представлен на рис. 5 [22].

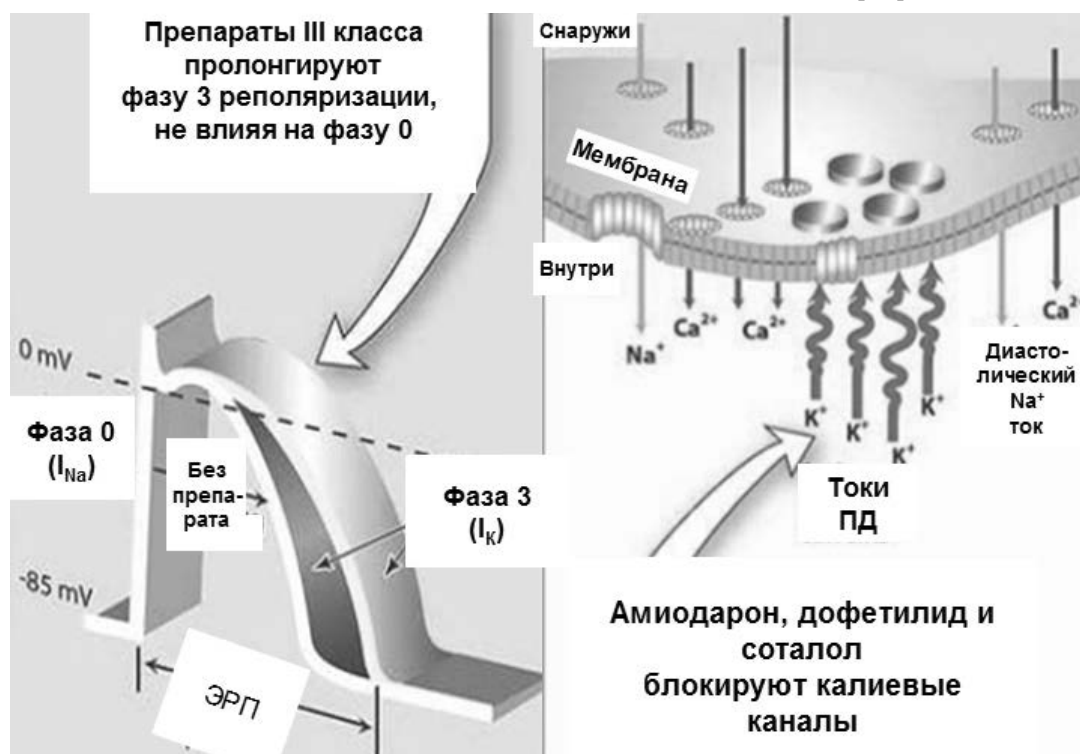


Рис. 5. Механизм действия антиаритмиков III класса [22].

Важно подчеркнуть, что существенное удлинение интервала QT, обусловленное замедлением реполяризации, может быть сопряжено с появлением ранних постдеполяризаций, способных инициировать механизм триггерной активности, лежащий в основе полиморфной ЖТ типа torsade de pointes. Это положение характерно и для препаратов класса IA. Большинству ААП III класса свойствен феномен обратной частотной зависимости, который заключается в том, что действие ААП более выражено при редком ритме сердца, чем при частом. Это значит, что на фоне брадикардии более значимым будет удлинение интервала QT под действием ААП III класса и более значимым будет риск развития проаритмогенного действия в виде ЖТ типа torsade de pointes.

Амиодарон, являясь препаратом III класса, сочетает в себе широкий спектр эффектов, свойственных другим классам ААП. Амиодарон содержит йод и является структурным аналогом тиреоидных гормонов, активно вмешивается в секреторную функцию щитовидной железы, приводит и подавляет конверсию T_4 в T_3 , понижает чувствительность нуклеарных рецепторов к тиреоидным гормонам. Его антиаритмический эффект обусловлен несколькими механизмами: 1) тормозит выход ионов калия во время фазы реполяризации, увели-

чивая продолжительность РП всех возбудимых тканей сердца; 2) кратковременно блокирует инактивированные натриевые каналы; 3) неконкурентный ингибитор α - и β -адренорецепторов; 4) блокирует медленный входящий кальциевый ток. Блокада входа ионов кальция служит важным фактором снижения риска развития ЖТ типа torsade de pointes при использовании амиодарона по сравнению с риском ее развития при применении других ААП III класса [38].

Побочными эффектами кордарона являются: кордарон-индуцированный гипертиреоз, гипотиреоз, пневмониты, бессимптомное повышение печеночных трансаминаз, фотосенсибилизация, микроотложения промеланина и липофусцина в эпителии роговицы, двоение в глазах, зуд, сухость глаз. Амиодарон является единственным ААП, разрешенным для применения у больных с дисфункцией ЛЖ и ХСН, а также имеет доказанную способность снижать смертность у лиц с кардиальной патологией и ЖА. Амиодарон следует рассматривать как препарат выбора в сохранении синусового ритма у пациентов с наличием органического заболевания сердца (дисфункция ЛЖ, ХСН, АГ и существенная гипертрофия ЛЖ, ИБС) и ФП. В сравнительном исследовании СТАФ амиодарон в средней дозе 186 мг/сут был в 2 раза более эффек-

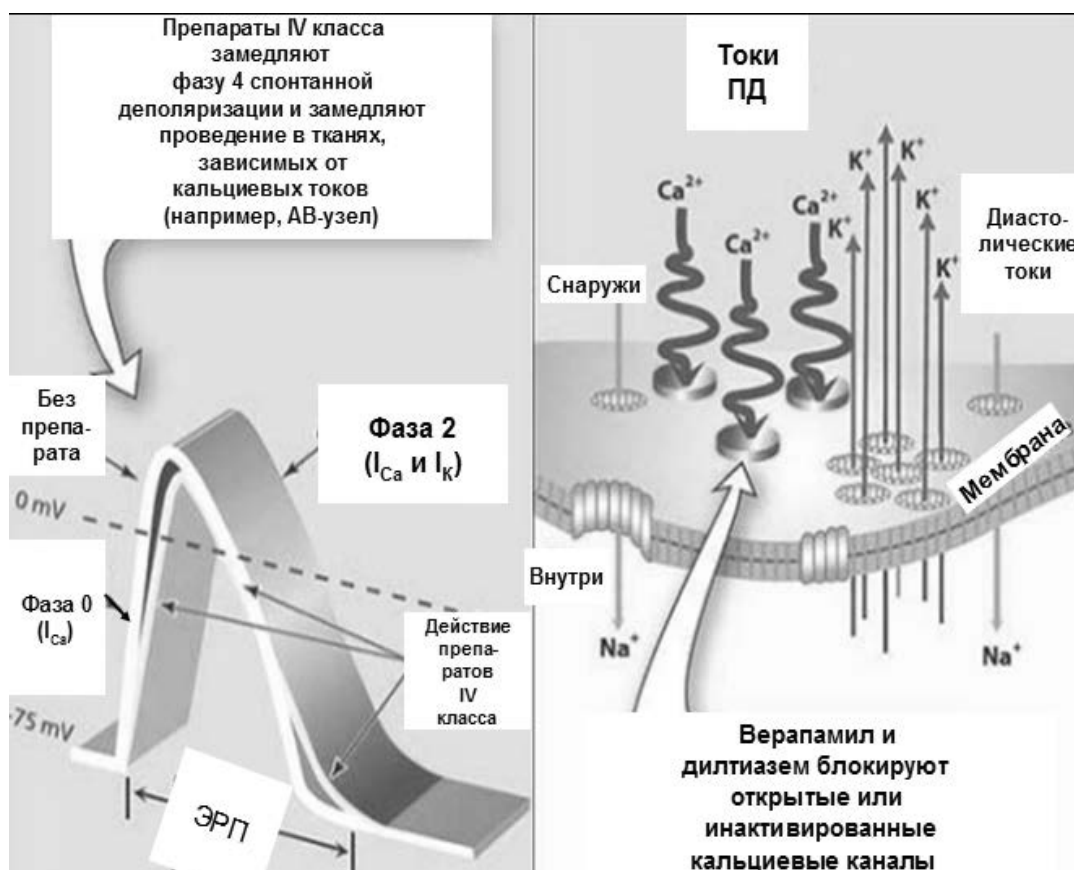


Рис. 6. Механизм действия антиаритмиков IV класса [22].

тивен, чем соталол или пропafenон [34]. В исследовании AFFIRM (2002) амиодарон был самым эффективным препаратом в сохранении синусового ритма у больных с ФП в течение 1 года лечения по сравнению с препаратами I класса и соталолом [11].

Соталол блокирует калиевые каналы, увеличивая продолжительность реполяризации. Лево-вращающий изомер оказывает β -адреноблокирующее действие. Однако, в отличие от β -адреноблокаторов и амиодарона, соталол не служит средством первичной профилактики ВС у лиц, переживших ИМ. Побочные эффекты: усугубление синусовой брадикардии, нарушения АВ-проводимости, ЖТ типа torsade de pointes.

IV класс антиаритмиков – блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем)

Механизм действия: снижают скорость деполяризации, максимальный диастолический потенциал и амплитуду ПД в клетках синусового и АВ-узлов. Замедляют проведение и увеличивают продолжительность рефрактерных периодов АВ-узла. Внутривенное введение верапамила противопоказано пациентам с артериальной гипотонией, низкой ФВ ЛЖ, сердечной недостаточностью, синдромом слабости синусового узла, нарушения-

ми АВ-проведения, синдромом ВПУ в сочетании с фибрилляцией/трепетанием предсердий; ЖТ (кроме чувствительных к верапамилу вариантов).

Механизм действия препаратов IV класса представлен на *рис. 6* [22].

Дигоксин обладает положительным инотропным действием, обусловленным увеличением внутриклеточной концентрации ионов кальция, повышает активность парасимпатических влияний на сердце, укорачивает ЭРП аномальных путей, что делает его применение опасным у больных с синдромом ВПУ, страдающих ФП. Гликозидная интоксикация проявляется ЖА, тошнотой, психическими нарушениями, нечеткостью зрения, ксантопсией.

Таким образом, антиаритмическая терапия является одним из важнейших разделов практической кардиологии. Представленные данные свидетельствуют о том, что аритмология достигла значительных успехов в области назначения ААП различных классов, позволила углубить наши терапевтические действия и предсказывать эффективность коррекции сложных нарушений сердечного ритма. Знание клинической фармакологии антиаритмиков дает возможность дифференцированно применять эту группу препаратов, мониторировать их эффективность и побочные действия, учитывая при этом индивидуальные особенности организма.

Конфликта интересов нет.

Авторы внесли равноценный вклад в подготовку и написание данной статьи.

Литература

1. Ардашев В.Н. Лечение нарушений сердечного ритма / В.Н. Ардашев, А.В. Ардашев, В.И. Стеклов.– М.: ИД Медпрактика-М, 2005.– 228 с.
2. Денисюк В.И. Лечение аритмий: пути повышения эффективности и безопасности антиаритмических препаратов / В.И. Денисюк, Г.В. Дзяк, В.М. Мороз.– Винница: ГП ГКФ, 2005.– 640 с.
3. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Руководство для врачей / М.С. Кушаковский, Ю.Н. Гришкин.– СПб: Фолиант, 2014.– 720 с.
4. Нарушения сердечного ритма и проводимости. Руководство для врачей / Под ред. В.Н. Коваленко, О.С. Сычева.– К., 2009.– 654 с.
5. Недоступ А.В. Некоторые трудности и спорные вопросы лечения аритмий // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.– 2007.– № 1.– С. 9–15.
6. Преображенский Д.В., Маренич А.В., Андрейченко Т.А. и др. Пропафенон: клиническая фармакология и эффективность при суправентрикулярных тахикардиях // Росс. кардиол. журн.– 2001.– № 4.– С. 93–98.
7. Рекомендації Європейського товариства кардіологів 2015 року щодо лікування пацієнтів зі шлуночковими аритміями та запобігання раптовій серцевій смерті / S.G. Priori, C. Blomstrom-Lundqvist, A. Mazzanti et al. // Аритмологія.– 2016.– № 2 (18).– С. 5–36.
8. Руководство по нарушениям ритма сердца / Под ред. Е.И. Чазова, С.П. Голицына.– М.: Гэотар-Медиа, 2010.– 416 с.
9. Фогорос Р.М. Антиаритмические средства.– М., СПб: 1999.– 190 с.
10. Фомина И.Г., Ветлужский А.В., Тарзиманова А.И., Абрамова А.А. Эффективность и безопасность пропafenона при восстановлении и поддержании синусового ритма у больных с рецидивирующей фибрилляцией предсердий – результаты открытого плацебо-контролируемого исследования // Кардиоваск. тер. и профил.– 2005.– № 2.– С. 67–73.
11. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation / The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators // New Engl. J. Med.– 2002.– Vol. 347.– P. 1825–1833. doi: 10.1056/NEJMoa021328.
12. Alboni P., Botto G.L., Baldi N. et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the «pill-in the-pocket» approach // New Engl. J. Med.– 2004.– Vol. 351.– P. 2384–2391. doi: 10.1056/NEJMoa041233.
13. Al-Khatib S.M., Allen LaPointe N.P.J., Chatterjee R. et al. Rate-

- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review // *Ann. Inter. Med.*– 2014.– Vol. 160.– P. 760–773. doi: 10.7326/M13-1467.
14. Allesie M.A., Bonke F.I., Kirhhof C.J. Atrial re-entry. *Cardiac Electrophysiology. Textbook* / Eds. M. Rosem, M.J. Janse, A.L. Wit. – Mount Kisco, NY: Futura Publishing Company INC., 1990.– P. 555–571.
 15. Andersen S., Hansen M., Gislason G. et al. Antiarrhythmic therapy and risk of death in patients with atrial fibrillation: a nationwide study // *Europace.*– 2009.– Vol. 11.– P. 886–891. doi: 10.1093/europace/eup119.
 16. Andrikopoulos G., Pastromas S., Tzeis S. Flecainide: Current status and perspectives in arrhythmia management // *World. J. Cardiol.*– 2015.– Vol. 7.– P. 76–85. doi: 10.4330/wjcv.7.i2.76.
 17. Camm A.J., Capucci A., Hohnloser S.H. et al. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2011.– Vol. 57.– P. 313–321. doi: 10.1016/j.jacc.2010.07.046.
 18. Camm A., Lip G., De Caterina R. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association // *Eur. Heart J.*– 2012.– Vol. 33.– P. 2719–2747. doi: 10.1093/eurheartj/ehs253.
 19. Chevalier P., Durand-Dubief A., Burri H. et al. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2003.– Vol. 41.– P. 255–262. doi: [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02705-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02705-5).
 20. Dan G.-A., Martinez-Rubio A., Agewall S. et al. Antiarrhythmic drugs—clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP) // *Europace.*– 2018.– Vol. 20.– P. 731–732. doi: 10.1093/europace/eux373.
 21. Effect of antiarrhythmic agents moricizine on survival after myocardial infarction / The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II investigators // *New Engl. Med.*– 1992.– Vol. 327.– P. 227–233. doi: 10.1056/NEJM199207233270403.
 22. Issa Z., Miller J., Zipes D. *Clinical Arrhythmology and Electrophysiology: A Comparison to Braunwald's Heart Disease.*– Saunders, 2012.– 744 p.
 23. Iwai T., Tanonaka K., Inoue R. et al. Sodium accumulation during ischemia induces mitochondrial damage in perfused rat hearts // *Cardiovasc. Res.*– 2002.– Vol. 55.– P. 141–149. doi: [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(02\)00282-1](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(02)00282-1).
 24. Hohnloser S., Zabel M. Short- and long-term efficacy and safety of flecainide acetate for supraventricular arrhythmias // *Am. J. Cardiol.*– 1992.– Vol. 70.– P. 3A–9A; discussion 9A–10A. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(92\)91071-B](https://doi.org/10.1016/0002-9149(92)91071-B).
 25. Kirchhof P., Andresen D., Bosch R. et al. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomized, open-tablet, blinded endpoint assessment trial // *Lancet.*– 2012.– Vol. 380.– P. 238–246. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60570-4.
 26. Kowey P.R., Dorian P., Mitchell L.B. et al. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.*– 2009.– Vol. 2.– P. 652–659. doi: 10.1161/CIRCEP.109.870204.
 27. Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P. et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study // *Circulation.*– 2004.– Vol. 110.– P. 1042–1046. doi: 10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42.
 28. McNamara R.L., Bass E.B., Miller M.R. et al. Management of new onset atrial fibrillation (evidence report/Technology assessment) // Agency for Healthcare Research and Quality.– 2001, Publication No. AHRQ 01-E026.
 29. Nguyen T., Hilmer S., Cumming R. Review of epidemiology and management of atrial fibrillation in developing countries // *Int. J. Cardiol.*– 2013.– Vol. 167.– P. 2412–2420. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.01.184.
 30. Pott C., Dechering D., Reinke F. et al. Successful treatment of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with flecainide: a case report and review of the current literature // *Europace.*– 2011.– Vol. 13.– P. 897–901. doi: 10.1093/europace/euq517.
 31. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction / The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial investigators // *New Engl. Med.*– 1989.– Vol. 321.– P. 406–412. doi: 10.1056/NEJM198908103210629.
 32. Pritchett E., Wilkinson W. Mortality in patients treated with flecainide and encainide for supraventricular arrhythmias // *Am. J. Cardiol.*– 1991.– Vol. 67.– P. 976–980. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(91\)90170-P](https://doi.org/10.1016/0002-9149(91)90170-P).
 33. Reiffel J.A., Murray K.T., Prystovsky E.N. *Propafenone. Cardiovascular drug therapy* / Ed. F.M. Messerly.– Philadelphia, 1996.– P. 1349–1360.
 34. Roy D., Talajic M., Dorian P. et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators // *New Engl. J. Med.*– 2000.– Vol. 342.– P. 913–920. doi: 10.1056/NEJM200003303421302.
 35. Roy D., Pratt C.M., Torp-Pedersen C. et al. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial // *Circulation.*– 2008.– Vol. 117.– P. 1518–1525. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.723866.
 36. Schwartz P.J., Zaza A. The Sicilian Gambit revisited, theory and practice // *Eur. Heart J.*– 1992.– Vol. 13.– P. 23F–29F. doi: https://doi.org/10.1093/eurheartj/13.suppl_F.23.
 37. Singh B.N. Arrhythmia control by prolonging repolarization: the concept and its potential therapeutic impact // *Eur. Heart J.*– 1993.– Vol. 14 (Suppl. H)– P. 14–23. doi: https://doi.org/10.1093/eurheartj/14.suppl_H.14.
 38. Singh B.N., Singh S.N., Reda D.J. et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation // *New Engl. J. Med.*– 2005.– Vol. 352.– P. 1861–1872. doi: 10.1056/NEJMoa041705.
 39. Vaughan Williams E.M. Classifying antiarrhythmic actions: by facts or speculation // *J. Clin. Pharmacol.*– 1992.– Vol. 32.– P. 964–977. doi: <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1992.tb03797.x>.
 40. Zoni-Berisso M., Lercari F., Carazza T., Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective // *Clin. Epidemiol.*– 2014.– Vol. 6.– P. 213–220. doi: 10.2147/CLEP.S47385.

Антиаритмічні препарати: механізми дії, клінічні ефекти, показання до застосування**Г.М. Солов'ян, Т.В. Міхалева**

ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ

Лекція присвячена одному з найбільш складних питань сучасної кардіології – застосуванню антиаритмічної терапії у клінічній практиці. Коротко розглянуті основні механізми аритмій, аспекти їх виникнення, підтримання й припинення. Узагальнені сучасні дані щодо електрофізіологічних механізмів порушень ритму серця, таких як циркуляція збудження (рієнтри) та аномалії генерації збудження (автоматії), а також ектопічні збудження у формі тригерної активності. Наведені відомості щодо ремоделювання властивостей іонних каналів. Розглянуто Сицилійський гамбіт, в якому механізми аритмій зіставлені з механізмами антиаритмічної дії препаратів. Наведена класифікація антиаритмічних препаратів, описані механізми їх дії, показання і протипоказання до застосування, побічні дії, а також особливості взаємодії.

Ключові слова: аритмія, потенціал дії, іонні канали, препарат, механізм дії, терапія.

Antiarrhythmic drugs: mechanisms of action, clinical effects, indications for use**G.M. Solovyan, T.V. Mikhaliyeva**

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The lecture is devoted to one of the most difficult problems of modern cardiology – the use of antiarrhythmic therapy in clinical practice. The basic mechanisms of arrhythmias, aspects of their onset, maintenance and termination are briefly described. The current evidence on the electrophysiological mechanisms of cardiac arrhythmias – re-entry, abnormal impulse formation, and trigger activity – is presented. The article contains information about the remodeling of ion channels properties. The Sicilian gambit is analyzed, in which the mechanisms of arrhythmias are compared to the mechanisms of anti-arrhythmic action of drugs. Classification of anti-arrhythmic drugs, their mechanisms of action, indications and contraindications, side effects, and interaction with other drugs are presented.

Key words: arrhythmia, potential of action, ion channels, drug, mechanisms of action, therapy.