

А.Н. СОЛОВЬЯН¹, к. мед. н.; Т.В. МИХАЛЕВА¹, К.А. МИХАЛЕВ², к. мед. н.

¹ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, Киев;

²Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ГУД, Киев/

Классификация и механизмы действия антиаритмических препаратов

Резюме

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 о механизмах возникновения нарушений ритма сердца – циркуляция возбуждения (или re-entry) 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 сопоставляются 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, а также представления об их побочных эффектах и потенциальном взаимодействии с другими препаратами.

Проводящая система сердца (ПСС), генерирующая и распространяющая возбуждение по миокарду, а также согласующая работу его камер, представлена двумя узлами и многочисленными волокнами (рис. 1) [4].

Главным является синоатриальный (СА) узел, который в физиологических условиях выступает водителем ритма. В нем спонтанно возникают потенциалы действия (ПД), распространяющи-

еся на предсердия и атриовентрикулярный (АВ) узел, от которого передаются далее по ПСС (пучок Гиса, правая и левая ножки пучка Гиса, их периферические разветвления). ПСС предсердий представлена тремя пучками: Бахмана, Венкебаха и Тореля, объединяющими оба предсердия, а также предсердия с АВ узлом. 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

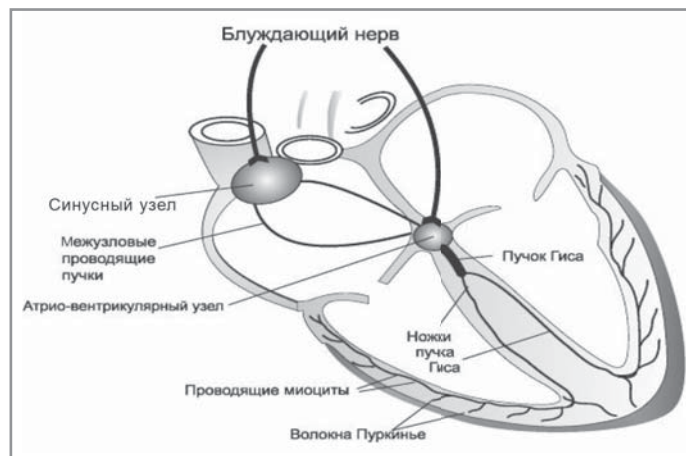


Рис. 1. Проводящая система сердца

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 – re-entry):

- упорядоченное, macro re-entry;
- случайное re-entry, micro re-entry, leading circle;
- отраженное, reflected re-entry.

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

Механизм re-entry 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) macro re-entry, или упорядоченное;
- 2) micro re-entry, или случайное (рис. 2) [14].

Для формирования macro re-entry 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 re-entry; длина движущейся волны возбуждения должна быть короче длины петли; благодаря этому перед фронтом распространяющегося по кругу импульса имеется участок ткани, вышедший из состояния рефрактерности



Рис. 2. Механизм повторного входа («re-entry»)

Примечание: синдром WPW – синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта.

и восстановивший свою возбудимость (окно возбудимости). Укорочение рефрактерного периода 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 проводящих путей, 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 macro re-entry лежит, как полагают, в основе трепетания предсердий (ТП), тип I.

При другой разновидности повторного входа – micro re-entry – движение импульса происходит по малому замкнутому кольцу, не связанному с каким-либо анатомическим препятствием. M. Allesie и соавторы [11] назвали эту движущуюся, вращающуюся систему термином leading circle, т.е. ведущий кружок, или ведущая петля micro re-entry, 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 micro re-entry.

В настоящее время существует множество классификаций ААП. Однако из них наибольшее практическое значение имеет классификация E. Vaughan-Williams. В 1970 году 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) [21]. Вскоре в качестве дополнительного IV класса в нее были введены (B.V. Singh, 1972) блокаторы медленных кальциевых каналов [20]. Дальнейшие изменения были внесены D.S. Harrison в 1979 году, который разделил I класс блокаторов натриевых каналов на подклассы А, В и С [7]. В итоге была сформирована классификация, позволяющая разделить все известные в настоящее время антиаритмические средства на четыре класса [7, 20, 21].

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, тримеканин, дифенин

- Подавляют быструю фазу деполяризации в измененных тканях и мало влияют на нее в нормальных тканях
- Укорачивают реполяризацию.

Класс IC. Флекаинид, энкаинид, этацизин, морацизин, пропafenон, аллапинин

- Значительно подавляют быструю фазу деполяризации
- Значительно замедляют скорость проведения возбуждения
- Оказывают малый эффект на реполяризацию.

Класс II. Блокаторы β -адреноэргических рецепторов (β -адреноблокаторы).

- Пропранолол, атенолол, метопролол
- Оказывают симпатолитическое действие.

Класс III. Блокаторы калиевых каналов.

- Амiodарон, d,l-сotalол, дофетилид, ибутилид, азимилид, бретелий
- Удлиняют реполяризацию.

Класс IV. Блокаторы медленных кальциевых каналов.

- Верапамил, дилтиазем

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, CM-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, т.е. в тех тканях, деполяризация которых обусловлена быстрым входом ионов натрия внутрь клетки (миокард предсердий, миокард желудочков, система Гиса–Пуркинью, аномальные тракты проведения). Противоритмическое 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, т.е. в тех тканях, деполяризация которых обусловлена медленным входом ионов кальция внутрь клетки (синусный и АВ 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, пропafenон и др.) характеризуются 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 [8] привели к созданию патофизиологической новой 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 основных 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. Правильное определение уязвимого параметра и мишеней позволяет достигнуть максимального терапевтического действия с минимальными побочными эффектами [19].

Для re-entry, при котором между фронтом волны возбуждения и «хвостом» рефрактерности есть небольшой зазор, уязвимым параметром 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 re-entry прекратится. В этом случае мишенями должны быть ионные каналы, ответственные за одностороннюю блокаду. Уменьшение калиевой проводимости может привести к двусторонней блокаде и прекращению re-entry. При триггерной активности уязвимым параметром служат ранние или поздние постдеполяризации, а мишенями – ионные каналы и токи (натриевые, кальциевые и калиевые), ответственные за формирование постдеполяризаций [7].

Антиаритмические препараты I класса

Антиаритмические препараты I класса обладают свойством блокировать быстрые натриевые каналы. Анализ ряда исследований показал, что эффективные ААП нередко вызывают аритмо-

генные эффекты, а в отдельных случаях могут являться непосредственной причиной смерти. Так, в исследовании CAST I [17] оценивалась эффективность энкаинаида и флекаинаида в отношении подавления желудочковых аритмий (ЖА) у больных после инфаркта миокарда (ИМ). В CAST II [13] определяли эффективность морацизина у пациентов с фракцией выброса (ФВ) <40%, перенесших ИМ. Данные исследования показали, что, несмотря на эффективное устранение желудочковых экстрасистол (ЖЭ), энкаинид, флекаинид и морацизин увеличивали общую смертность и частоту внезапной смерти (ВС), особенно в первые три месяца после ИМ, и это объяснялось аритмогенным воздействием препаратов. Другие препараты IC класса не были изучены в данных 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 левого желудочка (ЛЖ) <40%, острые формы ишемической болезни сердца (ИБС), гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) >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% (вероятные); III класс – 5% [8]. Факторами, предрасполагающими к развитию мономорфной ЖТ, являются: постинфарктный кардиосклероз и другие органические поражения сердца; ЖТ в анамнезе; хроническая СН; высокие дозы антиаритмиков IC класса (дозозависимый проаритмический эффект). К факторам, предрасполагающим к развитию тахикардии по типу «пируэт», относятся следующие: наличие органического поражения сердца; брадикардия; частая ЖЭ, тахикардия по типу «пируэт» в анамнезе; удлиненный интервал QT; гипокалиемия, гипомagneмия; терапия диуретиками; женский пол, пожилой возраст.

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

IA подкласс ААП (хининид, прокаинамид, дизопирамид, аймалин).

Механизм действия данной подгруппы характеризуется:

- 1) выраженным угнетением фазы быстрой депполяризации (фазы 0) за счет блокады натриевых каналов;
- 2) замедлением процессов реполяризации за счет угнетения выходящих калиевых токов. Это приводит к замедлению проведения в тка-

нях с быстрым ответом, а также к увеличению продолжительности ПД и удлинению рефрактерного периода.

Хининид и дизопирамид обладают выраженным действием на сердце путем изменения его автономной регуляции. Хининид 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 рисунке 3 [14].

Показания к применению. Препараты IA подкласса применяют при предсердной (ПЭ) и желудочковой (ЖЭ) экстрасистолии, предсердной (ПТ) и желудочковой (ЖТ) тахикардии, фибрил-

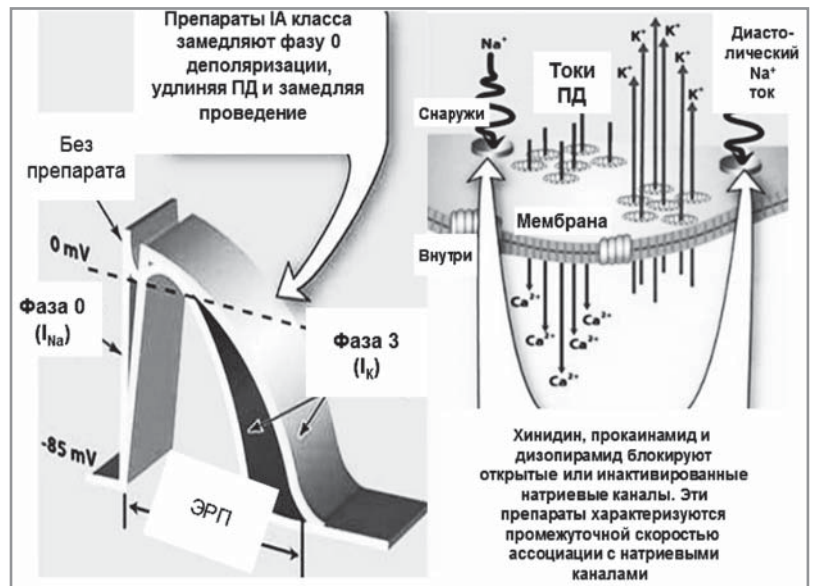


Рис. 3. Механизм действия антиаритмиков IA класса

Примечание (рис. 3–7): ПД – потенциал действия, ЭРП – эффективный рефрактерный период.

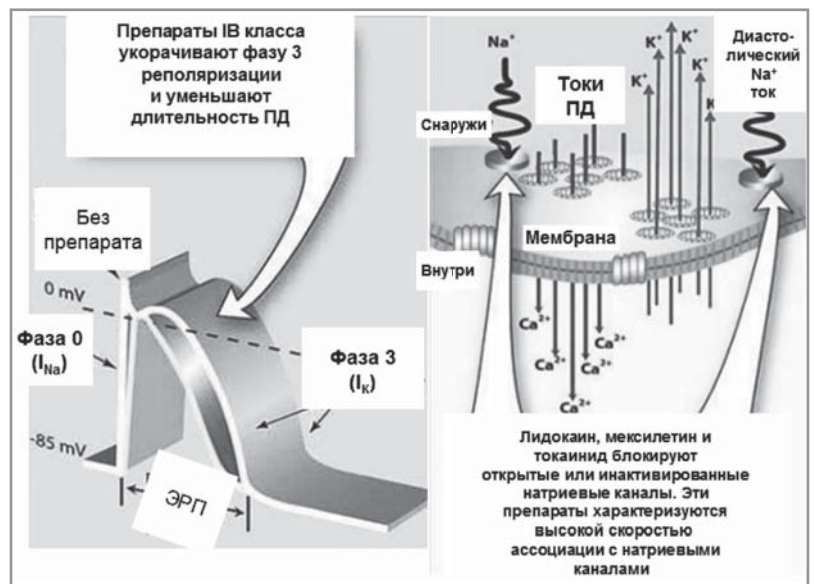


Рис. 4. Механизм действия антиаритмиков IB класса

ляции (ФП) и трепетании (ТП) предсердий. Побочные эффекты: расширение комплекса QRS , удлинение интервала QT ; полиморфная ЖТ типа *torsades 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.

ІВ подкласс ААП (лидокаин, мексилетин, токаирид, фенитоин).

Механизм действия данной подгруппы характеризуется угнетением быстрого входящего натриевого тока, но при этом ААП ІВ подкласса 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 ІВ подкласса не эффективны.

Механизм действия антиаритмиков ІВ класса представлен на рисунке 4 [14].

Показания к применению. Препараты ІВ подкласса 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).

ІС подкласс ААП (флекаинид, пропафенон, морацизин, этацинин, аллапинин).

Механизм действия препаратов этого подкласса – 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 способность данных препаратов блокировать кальциевые каналы, т.е. замедлять деполяризацию и скорость проведения в тканях с медленным ответом (СА и АВ узлы). Следовательно, препараты ІС подкласса замедляют процессы проведения возбуждения во всех тканях сердца. Эти средства, замедляя фазу 4 ПД, также способны угнетать автоматическую активность клеток сердца.

Механизм действия антиаритмиков ІС класса представлен на рисунке 5 [14].

В терапевтических концентрациях препараты ІС подкласса 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 ІС подкласса до 300 мс и продолжительности комплекса QRS до 160 мс [7].

Показания к применению. Спектр представленных электрофизиологических эффектов препаратов ІС подкласса 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).

Менее изучены фармакологические эффекты и клиническая эффективность пропафенона, который также относится к препаратам ІС подкласса, однако обладает свойствами β -адреноблокатора и блокатора кальциевых каналов. Основным электрофизиологическим эффектом пропафенона является выраженное торможение трансмембранных натриевых каналов [18]. Как блокатор натриевых каналов он уменьшает максимальную скорость (V_{max}) быстрой деполяризации (фаза 0) ПД клеток миокарда предсердий и желудочков, а также волокон Пуркинье. Пропафенон оказывает незначительное влияние на процессы реполяризации и трансмембранный потенциал покоя. Вызываемая пропафеноном блокада натриевых каналов зависит от концентрации препарата и наиболее выражена в ишемизированной ткани. Подавление V_{max} тем больше, чем выше частота сердечного ритма.

Пропафенон блокирует как β_1 , так и β_2 -адренорецепторы и не обладает внутренней симпатомиметической активностью. Брадикардическое действие пропафенона 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. Пропафенон может блокировать калиевые каналы, по которым в период реполяризации ионы калия выходят из кардиомиоцитов [18]. Как и другие ААП ІС подкласса, пропафенон удлиняет эффективный рефрактерный период (ЭРП) миокарда предсердий, желудочков и волокон Пуркинье, а также клеток СУ. Изменения ЭРП обычно параллельны изменениям длительности ПД энантиомеров пропафено-

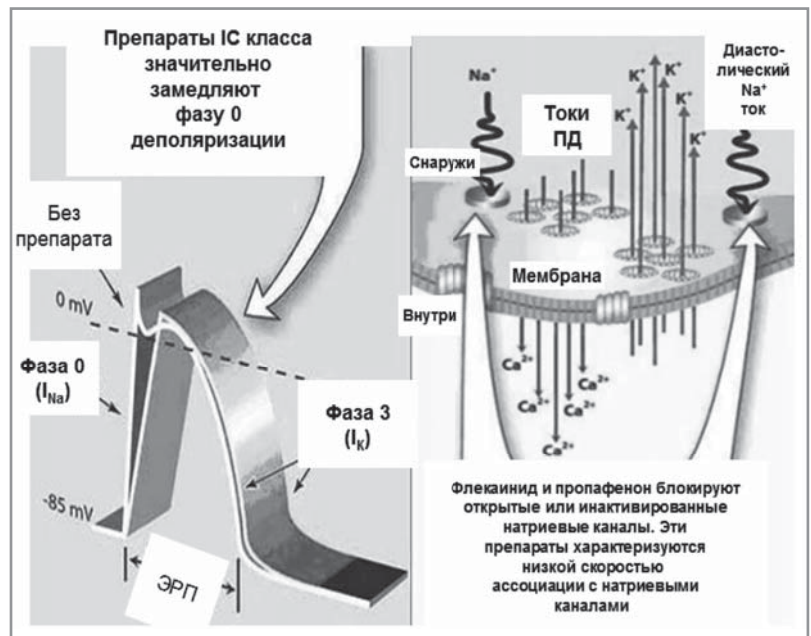


Рис. 5. Механизм действия антиаритмиков ІС класса

на. 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, т.е. частично является β -блокатором, блокатором калиевых каналов и антагонистом кальция.

Фибрилляция предсердий является наиболее распространенной устойчивой аритмией, встречающейся в клинической практике [15]. Пропафенон является высокоэффективным препаратом для восстановления и удержания синусового ритма у больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП [9]. Учитывая доказанную безопасность пропafenона при назначении внутрь, его можно использовать для купирования пароксизмов ФП в амбулаторных условиях [12]. У пациентов с желудочковыми аритмиями 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. Пропафенон не может применяться у пациентов с низкой ФВ [1].

Абсолютными противопоказаниями к назначению пропafenона являются: застойная СН, кардиогенный шок, выраженная брадикардия, синоатриальная блокада и АВ блокада I-II ст., синдром слабости синусового узла (СССУ), клинически значимые нарушения электролитного баланса, тяжелое obstructивное заболевание легких (ХОЗЛ), выраженная гипотензия.

Этазин относится к фенотиазиновым производным [7]. Механизм его 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, НЖТ (в том числе при синдроме преждевременного возбуждения желудочков) и ЖТ. К основным противопоказаниям к назначению этазина относятся:

- 1) выраженные нарушения проводимости (в том числе СА блокада, АВ блокада II-III ст. 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 МАО, 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 уд./мин; появление новых вариантов ЖТ и ФЖ; прогрессирующее ухудшение внутрижелудочковой проводимости с трансформацией в ЖТ и ФЖ. Предвестником аритмогенного эффекта препаратов IC класса является ухудшение внутрижелудочковой проводимости (расширение комплекса QRS до 0,16–0,24 с).

Антиаритмические препараты II класса – β -адреноблокаторы

При сравнительном изучении клинической эффективности ААП установлено, что блокаторы β -адренорецепторов (БАБ) обладают средневыраженной активностью в подавлении нарушений ритма сердца [2]. Тем не менее, БАБ оказывают мощное кардиопротекторное действие в определенных клинических ситуациях, ибо они относятся к тем препаратам, во время применения которых доказано достоверное уменьшение частоты ВС. БАБ 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. [7].

Классификация β -адреноблокаторов:

- IA – некардиоселективные БАБ (блокируют β_1 - и β_2 -адренорецепторы) обладают мембраностабилизирующим действием без внутренней симпатомиметической активности (пропранолол, соталол, тимолол, надолол);
- IB – некардиоселективные БАБ (блокируют β_1 - и β_2 -адренорецепторы) обладают мембраностабилизирующим действием с внутренней симпатомиметической активностью (тразидол, пиндолол, алпренолол, лабеталол);
- IIA – кардиоселективные БАБ (блокируют β_1 -адренорецепторы) без внутренней симпатомиметической активности (атенолол, метопролол, эсмолол, карведилол, небиволол, бисопролол);
- IIB – кардиоселективные БАБ (блокируют β_1 -адренорецепторы) с внутренней симпатомиметической активностью (ацебуталол, талинолол, целипролол);
- IIIA – некардиоселективные БАБ (блокируют β_1 - и β_2 -адренорецепторы) с вазодилатирующим действием (пиндолол, лабетолол, буциндолол, нипрадилол);
- IIIB – кардиоселективные БАБ (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 БАБ – подавление тока I_f , что приводит к замедлению фазы спонтанной диастолической деполяризации (фазы 4), т.е. к угнетению автоматической активности прежде всего пейсмекерных клеток СУ, а также других центров автоматизма, что проявляется снижением ЧСС. В обычных дозах БАБ 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 нарушенного ритма сердца обусловлено действием катехоламинов и повышением симпатической активности. У таких больных БАБ реализуют свое антиаритмическое действие через ингибирование потенциально аритмогенных электрофизиологических сдвигов, индуцируемых катехоламинами, как нарастание ЧСС, укорочение периода рефрактерности, улучшение проводимости за счет увеличения скорости деполяризации мембраны, появление и увеличение амплитуды постдеполяризаций. Классическими примерами таких ситуаций служат ишемия миокарда и ИМ, гипертиреоз, феохромоцитома и группа больных с врожденными (адренергически зависимыми) синдромами удлиненного интервала QT. У последних БАБ способны ускорять процессы реполяризации, укорачивать ПД и интервал QT на ЭКГ, предупреждая развитие опасных ЖА. Кроме того, БАБ способны уменьшать дисперсию реполяризации, особенно в ишемизированном или фиброзно измененном миокарде, что влечет за собой повышение порога фибрилляции.

В высоких концентрациях БАБ (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 БАБ приводит к угнетению кальциевого тока и, таким образом, снижению скорости деполяризации и проведения в тканях с медленным ответом, прежде всего – в АВ узле. БАБ увеличивают и ЭРП этой структуры.

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

При желудочковых нарушениях ритма сердца применение БАБ может быть эффективным, если обнаруживают, что пусковой фактор аритмии – эмоциональ-

ная или физическая нагрузка. У части пациентов с ИБС БАБ могут уменьшать количество ЖЭ за счет влияния на ишемию. БАБ – препараты выбора в профилактике ЖТ, связанных с врожденным синдромом удлиненного интервала QT. БАБ (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 БАБ, влиянием на автономную регуляцию сердца, с прямым антиаритмическим эффектом, с повышением порога ФЖ или с комбинацией этих факторов.

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

Антиаритмические препараты III класса

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 путем блокады выходящих калиевых токов, участвующих в формировании фаз 2 и 3 ПД. В то же время, лекарственные препараты, относимые к ААП III класса, не угнетают проведение возбуждения в тканях из-за отсутствия влияния на скорость деполяризации.

Механизм действия антиаритмиков III класса представлен на рисунке 6 [14].

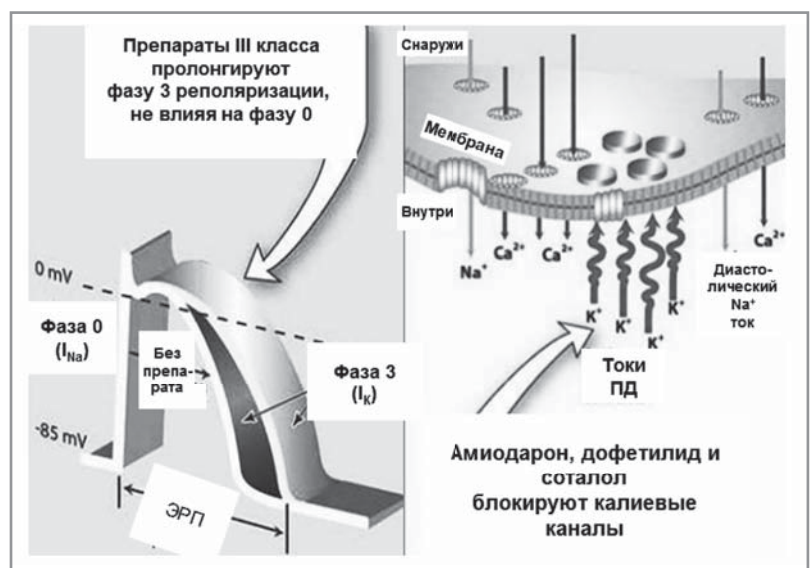


Рис. 6. Механизм действия антиаритмиков III класса

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 аритмогенного 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 T4 в T3, понижает чувствительность нуклеарных рецепторов к тиреоидным гормонам. Его антиаритмический эффект обусловлен несколькими механизмами:

- 1) тормозит выход ионов калия во время фазы реполяризации, увеличивая 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.

Побочными эффектами кордарона являются: кордарониндуцированный гипертиреоз, гипотиреоз, пневмониты, бессимптомное повышение уровня 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 в сутки был в 2 раза более эффективен, чем соталол или пропafenон [16]. 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 [10].

Соталол блокирует калиевые каналы, увеличивая продолжительность реполяризации.

Левовращающий изомер оказывает β -адреноблокирующее действие. Однако в отличие от β -адреноблокаторов и амиодарона, соталол не служит средством первичной профилактики внезапной смерти у лиц, переживших ИМ. Побочные эффекты: усугубление синусовой брадикардии, нарушения АВ-проводимости, ЖТ типа *torsade de pointes*.

Антиаритмические препараты IV класса – блокаторы кальциевых каналов

Представители – верапамил, дилтиазем.

Механизм действия: снижают скорость деполяризации, максимальный диастолический потенциал и амплитуду ПД в клетках синусного и АВ-узлов. Замедляют проведение и увеличивают продолжительность рефрактерных периодов АВ-узла. Внутривенное введение верапамила противопоказано пациентам с артериальной гипотензией, низкой фракцией выброса ЛЖ, СН, CCCY, нарушениями АВ-проведения, синдромом WPW в сочетании с фибрилляцией/трепетанием предсердий; ЖТ (кроме чувствительных к верапамилу вариантов).

Механизм действия препаратов IV класса представлен на рисунке 7 [14].

Дигоксин обладает положительным инотропным действием, обусловленным увеличением внутриклеточной концентрации ионов кальция, повышает активность парасимпатического влияния на сердце. Укорачивает ЭРП аномальных путей, что делает их применение опасным у больных с синдромом WPW и ФП. Гликозидная интоксикация проявляется желудочковыми аритмиями, тошнотой, психическими нарушениями, нечеткостью зрения, ксантопсией.

В таблице приведены факторы, способствующие развитию желудочковой проаритмии, вызванной приемом ААП [1, 3, 14].

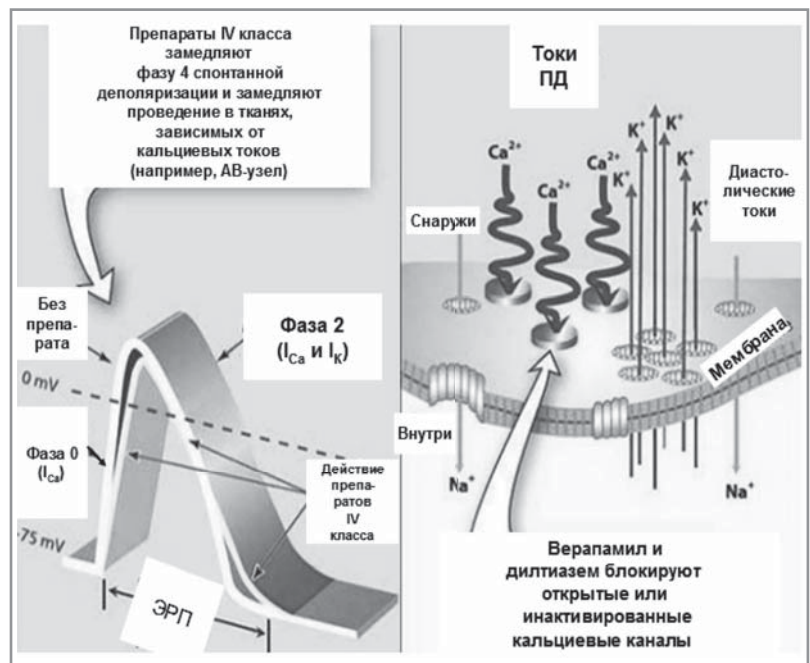


Рис. 7. Механизм действия антиаритмиков IV класса

Таблиця. Фактори, способствующие развитию желудочковой проаритмии, вызванной ААП

Препараты VW классов IA и III	Препараты VW класса IC
<p>Удлиненный интервал QT (QTc >460мс) Синдром удлиненного интервала QT Структурные заболевания сердца, ГЛЖ Дисфункция левого желудочка Гипокалиемия/ гипомagneзeмия Женский пол Дисфункция почек Бродикардия: 1) дисфункция СУ или АВ блокада, вызванные препаратами 2) конверсия ФП в СР, обусловленная медикаментами 3) эктопия, провоцирующая чередование коротких-длинных R-R интервалов Быстрое увеличение дозы Высокая доза (соталол, дофетилид), насыщение препаратом Диуретики Другие неантиаритмические средства Чрезмерная длительность интервала QT</p>	<p>Расширение комплекса QRS (>120 мс) Сопутствующая ЖТ Структурные заболевания сердца Дисфункция левого желудочка</p> <p>Высокая частота желудочковых сокращений: 1) во время физических нагрузок 2) вследствие высокой АВ-проводимости</p> <p>Быстрое увеличение дозы</p> <p>Высокая доза, насыщение препаратом Препараты с отрицательным инотропным действием Расширение (>150%) комплекса QRS</p>

Примечание: ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ЖТ – желудочковая тахикардия, СУ – синусовый узел, АВ – атриовентрикулярная, ФП – фибрилляция предсердий, СР – синусовый ритм.

Как известно, нарушения сердечного ритма вносят значительный вклад в сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Поэтому антиаритмическая терапия является одним из важнейших разделов практической кардиологии. Знание клинической фармакологии антиаритмиков дает возможность дифференцированно применять эту группу препаратов, мониторировать их эффективность и побочные действия, учитывая при этом индивидуальные особенности организма.

Список использованной литературы

1. Ардашев В.Н. Лечение нарушений сердечного ритма / Ардашев В.Н., Ардашев А.В., Стеклов В.И. – М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2005. – 228 с.
2. Денисюк В.И. Лечение аритмий: пути повышения эффективности и безопасности антиаритмических препаратов / Денисюк В.И., Дзяк Г.В., Мороз В.М. – 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: Рук-во 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 / А.В. Недоступ // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2007. – №1. – С. 9–15.
6. Пропафенон: клиническая фармакология и эффективность при суправентрикулярных тахикардиях / Д.В. Преображенский, А.В. Маренич, Т.А. Андрейченко [и др.] // Росс. кардиол. журн. – 2001. – №4. – С. 93–98.
7. Руководство по нарушениям ритма сердца / Под ред. Е.И. Чазова, С.П. Голицына. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 416 с.
8. Фогорос Р.Н. Антиаритмические средства / Фогорос Р.Н. – М. – СПб., 1999. – 190 с.
9. Эффективность и безопасность пропафенона при восстановлении и поддержании синусового ритма у больных с рецидивирующей фибрилляцией предсердий – результаты открытого плацебо-контролируемого исследования / И.Г. Фомина, А.В. Ветлужский, А.И. Тарзиманова, А.А. Абрамова // Кардиоваск. тер. и профил. – 2005. – №2. – С. 67–73.
10. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation / The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347. – P. 1825–1833.
11. Allesie M.A. Atrial re-entry / Allesie M.A., Bonke F.I., Kirhhof C.J. // Cardiac Electrophysiology. Textbook / M. Rosem, M.J. Janse, A.L. Wit (eds). – Mount Kisco, NY: Futura Publishing Company INC., 1990. – P. 555–571.

12. Amiodarone versus Placebo and Class Ic Drugs for Cardioversion of Recent-Onset Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis / P. Chevalier, A. Durand-Dubief, H. Burri [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 4. – P. 255–262.
13. Effect of antiarrhythmic agents moricizine on survival after myocardial infarction / The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II investigators // N. Engl. Med. – 1992. – Vol. 327. – P. 227–233.
14. Issa Z. Clinical Arrhythmology and Electrophysiology: A Companion to Braunwald's Heart Disease / Issa Z., Miller J., Zipes D. – Saunders, 2012. – 744 p.
15. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study / D. Lloyd-Jones, T. Wang, E. Leip [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 1042–1046.
16. Pilot study and protocol of Canadian Trial of Atrial Fibrillation (CTAF) / D. Roy, M. Talajic, B. Thibault [et al.] // Am J Cardiol. – 1997. – Vol. 80. – P. 464–468.
17. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction / The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial investigators // N. Engl. Med. – 1989. – Vol. 321. – P. 406–412.
18. Reiffel J.A. Propafenone / Reiffel J.A., Murray K.T., Prystovsky E.N. // Cardiovascular drug therapy / F.M. Messerly (ed). – Philadelphia, 1996. – P. 1349–1360.
19. Schwartz P.J. The Sicilian Gambit revisited, theory and practice / P.J. Schwartz, A. Zaza // Eur. Heart J. – 1992. – Vol. 13. – P. 23F–29F.
20. Singh B.N. Arrhythmia control by prolonging repolarization: the concept and its potential therapeutic impact / B.N. Singh // Eur. Heart J. – 1993. – Vol. 14 (suppl. H). – P. 14–23.
21. Vaughan Williams E.M. Classifying antiarrhythmic actions: by facts or speculation / E.M. Vaughan Williams // J. Clin. Pharmacol. – 1992. – Vol. 32. – P. 964–977.

Резюме

Класифікація і механізми дії антиаритмічних препаратів

Г.М. Солов'ян¹, Т.В. Міхалева¹, К.О. Міхалев²

¹ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, Київ;

²Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС, Київ

Лекція присвячена одному з найбільш складних питань сучасної кардіології – застосуванню антиаритмічної терапії у клінічній практиці. Коротко розглянуто основні механізми аритмій, аспекти їх виникнення, підтримання й припинення. Узагальнено сучасні дані щодо механізмів виникнення порушень ритму серця – циркуляція збудження (сабо re-entry) та аномалії генерації збудження (автоматії), а також ектопічні збудження у формі тригерної активності. Наведено відомості про ремоделювання властивостей іонних каналів. Розглянуто Сицилійський гамбіт, в якому механізми аритмій зіставляються з механізмами антиаритмічної дії препаратів. Наведено класифікацію антиаритмічних препаратів, описано механізми їх дії, показання і проти-показання до застосування, побічні дії, а також особливості взаємодії.

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

Summary

Classification and Mechanisms of Action of Antiarrhythmic Drugs

A.N. Solovyan¹, T.V. Mikhaleva¹, K.O. Mikhaliyev²

¹M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, mas of Ukraine, Kyiv

²«National research center for preventive and clinical medicine», State administration, Kyiv

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 described briefly. The current evidence on the mechanism of cardiac arrhythmias – re-entry, enhanced or abnormal impulse formation, and trigger activity – is presented. The article contains information about the remodeling of ion channels properties. The Sicilian gambit, in which the mechanisms of arrhythmias are corresponded to the mechanisms of action of anti-arrhythmic drugs, is discussed. There are described the classification of anti-arrhythmic drugs, their mechanisms of action, indications and contraindications, side effects, and the drug interaction.

Keywords: arrhythmia, action potential, ion channels, drug, mechanisms of action, therapy

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.