

УДК 616-071+615.222 : 616.12-008.318

Г. М. СОЛОВ'ЯН, Т. В. МІХАЛЕВА, Л. О. АНДРОСОВА

/ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України», Київ, Україна/

Антиаритмічні препарати – сучасне застосування та прийняття клінічних рішень

Резюме

Огляд присвячений сучасному застосуванню антиаритмічних препаратів (ААП). Незважаючи на широкі дослідження на тему ААП впродовж останніх років, не було суттєвих покращень у клінічній фармакології аритмій. ААП не є нейтральними препаратами через серйозні серцеві та екстракардіальні побічні ефекти, а також через вузький терапевтичний профіль і складну взаємодію між ліками. Розглянуті основні механізми аритмій, аспекти їх виникнення, підтримання й припинення. Узагальнені сучасні дані про механізми виникнення порушень ритму серця – циркуляція збудження (або re-entry) та аномалії генерації збудження (автоматії), а також ектопічні збудження у формі тригерної активності. Одним із ключових аспектів нової парадигми антиаритмічної терапії є пошук і дія на «вразливі» параметри аритмій. Наведені відомості про ремоделювання властивостей іонних каналів. Представлені класифікації ААП узагальнюють сучасні погляди на їх електрофізіологічні дії, допускають існування декількох мішеней/дій лікарських засобів, а також побічних, проаритмічних ефектів, що допомагає розумінню та клінічному лікуванню серцевих аритмій.

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

Порушення серцевого ритму (ПСР) роблять значний внесок у серцево-судинну захворюваність і смертність, тому антиаритмічна терапія є одним із найважливіших розділів практичної кардіології. Незважаючи на успіхи в розробці та застосуванні нових антиаритмічних препаратів (ААП), фармакотерапія ПСР залишається складним завданням. Це обумовлено безліччю різновидів аритмій, впливом ПСР на віддалений прогноз, високою агресивністю антиаритмічної терапії з можливістю розвитку ускладнень. Медикаментозне лікування ПСР потребує розуміння механізмів виникнення аритмій, їх клінічних проявів та наслідків, знання клінічної фармакології ААП [1].

Не дивлячись на внесення рекомендацій щодо лікування антиаритмічними препаратами у багатьох настановах, у клінічній практиці можуть траплятися часті помилки недостатнього або надмірного лікування. Крім того, з погляду безпеки ААП не є нейтральними препаратами через серйозні серцеві та екстракардіальні побічні ефекти, вузький терапевтичний профіль і складну взаємодію між ліками [7]. Антиаритмічна фармакологічна терапія в клінічній практиці є однією з клінічних галузей, у якій кардіологія, що ґрунтується на доказах, застосовується менше, порівняно з іншими методами лікування, і багато лікарів покладаються на спрощену класифікацію V. Williams, яка має мінімальну клінічну значущість [19].

Одним із нещодавно опублікованих документів, що підсумовують зазначені аспекти в контексті сучасних уявлень, є Консенсус EHRA/ESC/HRS/APHRS/ISCP 2018 року щодо застосування ААП у клінічній практиці [20]. Цей документ наголошує на тому, що нові «мішені» для ААП формуються паралельно з поглибленням розуміння комплексних патофізіологічних механізмів ПСР. При цьому одним із ключових аспектів нової парадигми антиаритмічної терапії є пошук і вплив на «вразливі» електрофізіологічні параметри аритмій.

Провідна система серця (ПСС), що генерує та поширює збудження по серцю, представлена двома вузлами та численними волокнами [3]. Головним є синоатріальний (СА) вузол, що у фізіологічних умовах є водієм ритму. У ньому спонтанно виникають потенціали дії (ПД), що поширюються на передсердя та атріовентрикулярний (АВ) вузол, від якого передаються далі ПСС (пучок Гіса, права і ліва ніжки пучка Гіса, їх периферичні розгалуження). АВ вузол виконує також функцію затримки імпульсів, що проводяться від передсердь до шлуночків. Завдяки цьому в нормі досягається не лише фізіологічна затримка проведення, що забезпечує послідовність скорочення передсердь і шлуночків, а й блокування імпульсів при генерації їх у передсердях з надто великою частотою. Це дозволяє запобігти проведенню частини імпульсів при передсердних тахіаритміях і, таким чином, уникнути небезпечних для життя аритмій серця та зупинки кровообігу. Управління ПСС здійснюється через взаємозв'язок СА та АВ вузлів із симпатичними та парасимпатичними нервами.

Серцевий потенціал дії. У стані спокою клітини ПСС статично поляризовані, тобто вся поверхня клітини має однаковий позитивний, а внутрішньоклітинний простір – однаковий негативний заряд. У підсумку формується різниця вольтажу на клітинній мембрані – трансмембранний потенціал (від -80 до -90 мВ). Здатність клітин серця до збудження визначає послідовність відкриття і закриття каналів у клітинних мембранах, через які іони можуть входити і виходити з клітин. Графічне зображення цих змін у часі, яке, по суті, відображає електричну активність окремої серцевої клітини, називають потенціалом дії (рис. 1) [2]. Під час фази 0 ПД відбувається швидка зміна внутрішньоклітинного потенціалу. Ця фаза зумовлена швидким потоком іонів натрію всередину клітини. Фаза 1, або початкова швидка реполяризація, зумовлена приєднанням спрямованого всередину клітини потоку іонів хлору. Під час фази

2, або плато, вихідний калієвий потік урівноважується вхідним натрієвим і кальцієвим, що супроводжується зменшенням швидкості зміни трансмембранного потенціалу. Під час фази 3 припиняється потік позитивних іонів натрію і кальцію з одночасним підсиленням вихідного калієвого потоку, що веде до поступового відновлення трансмембранного потенціалу. Описані фази становлять електричну систолу, яка передуює механічній. Якщо після електричної систоли не відбувається скорочення міокарда, то говорять про електромеханічну дисоціацію.

Після електричної систоли настає електрична діастола (фаза 4 ПД), під час якої зберігається потенціал спокою, а за рахунок активних енергозалежних процесів відновлюється вихідна концентрація іонів калію, натрію і кальцію всередині клітини. Надлишок іонів натрію і кальцію виводиться з клітини, а іони калію повертаються в клітину. Таким чином клітина готується до наступного збудження.

Потенціал дії кардіоміоцита. Основні механізми розвитку аритмій включають re-entry, ектопічний автоматизм і тригерну активність. Нижче наводяться класифікація електрофізіологічних механізмів серцевих аритмій та їх коротка характеристика [4].

Re-entry. Механізм re-entry (рі-ентрі) трапляється частіше за інші механізми й означає циркуляцію збудження. Залежно від розмірів контуру циркуляції розрізняють: 1) macro-entry, або «впорядковане»; 2) micro-entry, або «випадкове» (рис. 2) [23]. Для формування macro-entry потрібні умови: стійка замкнена петля, довжина якої залежить від периметра анатомічної незбудливої перешкоди; односпрямована блокада проведення в одному із сегментів петлі рі-ентрі; уповільнення проведення в прилеглому компоненті петлі, що забезпечує можливість відновлення збудливості раніше рефрактерного компонента. Довжина хвилі збудження повинна бути коротшою за довжину петлі. Довжина петлі повинна перевищувати добуток швидкості проведення і періоду відновлення тканини. Важливу роль у формуванні циркуляції збудження, крім додаткових шляхів проведення (ДШП), відіграють поздовжня функціональна дисоціація АВ вузла, яка виступає причиною АВ вузлових тахікардій, відмінності у рефрактерності лівої і правої ніжок пучка Гіса, які призводять до фасцикулярної шлуночкової тахікардії (ШТ). Описаний механізм macro-entry лежить в основі тріпотіння передсердь (ТП) типу 1. Вважають, що рі-ентрі може бути стійким за відсутності анатомічного кільця і патології міокарда. Цей тип рі-ентрі називають функціональним (micro-entry) – рух імпульсу відбувається малим замкнутим кільцем, не пов'язаним з будь-якою анатомічною перешкодою. M. Allesie і співавт. [8] назвали цю систему, що рухається й обертається, «leading circle», тобто «провідне коло» або провідна петля micro-entry. Довжина провідного кола виявляється рівною довжині збудження.

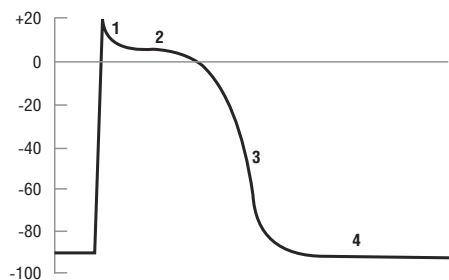


Рис. 1. Трансмембранний потенціал дії: 0 – фаза деполаризації; 1 – фаза швидкої реполаризації; 2 – фаза плато; 3 – фаза повільної реполаризації; 4 – фаза спонтанної діастолічної деполаризації.

Проходження імпульсів у тканини серця залежить від орієнтації волокон міоцитів. Відмінність властивостей проведення у поздовжньому і поперечному напрямках формує субстрат для анізотропного рі-ентрі. З анізотропією можуть бути пов'язані аритмії, що виникають у передсерді, АВ вузлі та періінфарктних зонах міокарда. Анізотропна структура волокон міокарда ще більше сприяє виникненню аритмій за типом повторного входу. Ймовірно, багато складних тахіаритмій, зокрема, фібриляції, пов'язані з механізмом micro-entry.

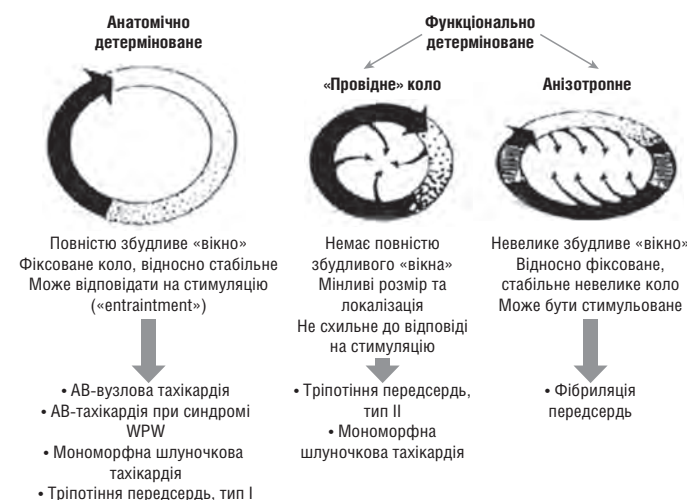


Рис. 2. Механізм повторного входу («re-entry»)

Автоматизм. Тканини з аномальним автоматизмом, що лежить в основі механізму аритмій, можуть знаходитись у передсердях, АВ з'єднанні або м'язових муфтах судин, котрі безпосередньо вступають у контакт з передсердцями, - таких, як верхня і нижня порожнисті вени або легеневі вени. Якщо швидкість формування імпульсу в ектопічному вогнищі є вищою, ніж у СА вузлі, то ектопічне вогнище стає домінуючим вогнищем автоматизму серця. Клінічним прикладом автоматичної аритмії є передсердна або шлуночкова тахікардія, яка запускається при навантаженні у пацієнтів без структурного захворювання серця. Вважають, що такі форми тахікардії пов'язані з адренергічним опосередкованим автоматизмом, оскільки програмована стимуляція не може запустити або припинити аритмію, тоді як тахікардія індукується катехоламіновою стимуляцією і чутлива до бета-адреноблокаторів. Катехоламіни модулюють потоки в автоматичних клітинах через збільшення синтезу циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ), а також змінюють кінетику каналу I_f , так, що він активується при нижчих значеннях мембранних потенціалів (МП). Аденозин проявляє здатність послаблювати I_f через пригнічення синтезу цАМФ. Це є антиадренергічним механізмом – подібним до такого, що опосередковується стимуляцією вагуса.

Тригерна активність. Осциляції МП кардіальних клітин, які відбуваються під час або після ПД, позначають як постдеполаризації. Їх класифікують на два підтипи: ранні та пізні постдеполаризації (відповідно, РПД і ППД). РПД можуть виникати під час фази плато (фаза 2) і/або реполаризації (фаза 3) ПД. Зазвичай критичне подовження реполаризації – необхідна передумова виникнення РПД-індукованої ектопічної активності. ППД є осциляціями МП, які

виникають після реполяризації і під час фази 4 ПД. Часта стимуляція потенціює ППД, оскільки більше Na^+ і Ca^{2+} надходить до клітини під час швидкої реполяризації, збільшуючи перевантаження клітини іонами Ca^{2+} . Клінічною аритмією, пов'язаною з цАМФ-опосередкованою тригерною активністю (ППД-залежною), є ідіопатична ШТ з вихідного тракту правого шлуночка. Оскільки активація аденілатциклази є ключовим моментом для розвитку цАМФ-опосередкованої тригерної активності, можна вважати, що тригерна аритмія буде чутлива до бета-адреноблокади, блокади кальцієвих каналів (верапаміл), вагусних проб та аденозину [54].

Прийняття рішень про початок прийому ААП змінилося в останні роки після досліджень CAST (Cardiac Arrhythmias Suppression Trial). Важливість прийняття рішень, орієнтованих на пацієнта, була спочатку підкреслена в дослідженні CAST [47], яке продемонструвало, що потужні та ефективні ААП можуть бути потенційно небезпечними, особливо за наявності структурного захворювання серця. Розробка імплантованих кардіовертер-дефібриляторів (ІКД) для лікування зловиясних шлуночкових аритмій (ША) і раптової серцевої смерті (РСС) сприяла зниженню інтересу до фармакологічного лікування в цих умовах [54]. В даний час ААП при зловиясних ША переважно служать як допоміжна терапія до ІКД, щоб запобігти «електричному шторму» та частим ударам, а не для зменшення та лікування аритмій. Висока поширеність, наслідки фібриляції передсердь (ФП) для здоров'я привела до багатьох розробок у фармакологічній терапії цієї поширеної аритмії разом із катетерною абляцією (КА) [26]. Тепер увага зосереджена на клінічному стані пацієнта, структурному та функціональному субстраті та механізмах аритмії на клітинному та молекулярному рівнях. Цей підхід суттєво відрізняється від дещо емпіричного, запропонованого класифікацією V. Williams [19].

Антиаритмічні препарати зберігають важливу роль як симптоматична терапія або запобігання погіршенню серцевої функції через тахікардію, нерегулярний ритм або дисинхронію. ААП є цінним засобом для запобігання трансформації аритмій, що добре переносяться, у зловиясні аритмії. ААП – це препарати з вузьким терапевтичним вікном, і існує невеликий інтервал концентрації в плазмі між найнижчою ефективною дозою та першою токсичною дозою, тобто між недостатнім лікуванням і токсичним або проаритмічним ефектом. Дійсно, багато факторів впливають на дію ліків, наприклад, раса, стать, генетика, тригерні фактори, нейрогормональні зміни, стан і тяжкість захворювання, спричинене захворюванням ремоделювання субстрату, тощо [49]. Деякі ААП мають численні електрофізіологічні та фармакологічні ефекти, дія яких залежить від шляху введення, рівнів у плазмі та активних метаболітів. Такими прикладами є пропafenон, хінідин і аміодарон.

Класифікація антиаритмічних засобів та огляд клінічної фармакології. Більшість доступних препаратів діють на іонні канали серця, змінюючи структуру каналів. Бажаним ефектом є зміна збудливості, ефективного рефрактерного періоду (ЕРП), провідності або аномального автоматизму. Сутність цієї концепції узагальнено в класифікації V. Williams [51]. Vaughan Williams класифікував ААП на чотири класи: блокатори Na^+ каналів (клас I), антагоністи бета-адренорецепторів (клас II), препарати, які

переважно блокують K^+ канали та подовжують тривалість ПД без впливу на внутрішньосерцеву провідність (клас III) та негідіропіридинові блокатори Ca^{2+} каналів L-типу (клас IV). Пізніше ААП класу I були поділені на препарати з проміжною (IA), швидкою (IB) і повільною (IC) кінетикою зсуву і спорідненості до відкритого або інактивованого стану Na^+ каналів. Ця класифікація широко використовується та дозволяє передбачити можливі побічні ефекти препаратів та попередньо зорієнтуватись у виборі засобів антиаритмічної терапії. Однак ААП мають більш складний вплив, що залежить від типу тканини, частоти ритму серця, МП та цілого ряду інших факторів. Дія багатьох препаратів (аміодарон, соталол, пропafenон та інші) характеризується ефектами двох або кількох класів ААП.

Краще розуміння складного механізму аритмії створило нові перспективи для розвитку ААП. У 1991 році був запропонований Сицилійський гамбіт, щоб забезпечити більш реалістичне уявлення про ААП [48] (табл. 1). Він розглядає кожен препарат як одиницю, описуючи його вплив на різні молекулярні мішені (іонні канали, рецептори, насоси), а також їхні клінічні ефекти. Сицилійський гамбіт враховує не лише основний механізм аритмії, а й важливість електрофізіологічного ремоделювання, обмежуючи ефект «класичних» ААП. Цей підхід має особливу клінічну значимість, включаючи оцінку глобального ефекту ААП (електрофізіологічного, клінічного та електрокардіографічного). У Сицилійському гамбіті процес підбору ААП починається з діагностики аритмії та ідентифікації аритмогенних механізмів для визначення «вразливого/их» параметрів, функціонального та структурного, який може бути особливо піддатливим для терапевтичного лікування, проявляючи при цьому мінімум небажаних наслідків для серця. Впливаючи на цей параметр є найвищий шанс припинити аритмію або запобігти її виникненню. Таким чином, фокус інтересу переміститься з механізму ААП на механізм аритмії [41].

Поняття «вразливого» параметра. У «емпіричному» підході терапія ААП базується на діагностиці аритмії та класифікації V. Williams незалежно від конкретного механізму аритмії, тоді як у «патофізіологічному» підході мішенню ААП є специфічний «вразливий» параметр аритмії. У той час як класичний підхід базується на властивостях ААП з кінцевою метою зменшити збудливість, провідність або автоматизм незалежно від типу аритмії, сучасна терапія ААП базується на виявленні критичних компонентів аритмії та ідентифікації «вразливих» параметрів. ААП і певна конкретна властивість обираються для націлювання на конкретний вразливий параметр. Наприклад, АВ вузлова рі-ентрі тахікардія передбачає повторне входження хвилі збудження за участю АВ вузла, і, оскільки він генерує Ca^{2+} канал-залежний потенціал дії L-типу, аритмія може бути припинена блокаторами Ca^{2+} каналів, аденозином або бета-адреноблокаторами. Однак у багатьох пацієнтів механізми, що лежать в основі аритмії, залишаються не повністю виявленими, і вибір певного ААП є емпіричним та ґрунтується на характеристиках аритмії, фармакологічних властивостях ААП і його профілі безпеки.

Структурна хвороба серця викликає електрофізіологічне та структурне ремоделювання, що підвищує сприйнятливості аритмій і робить аритмії стійкими до ААП. Слід зазначити, що жодна класифікація не враховувала антиаритмічну терапію препаратами

Таблиця 1. Класифікація та фармакологічні властивості антиаритмічних засобів

Клас	Препарати	Канали			Рецептори			Інші механізми дії	ПД	Вплив на ЕКГ
		Na ⁺	Ca ²⁺	K ⁺	α	β	M ²			
IA	Аймалін	•A							↑	0/↑PR,↑QRS,↑QT
	Дизопірамід	•A		◊			°		↑	↓/↑PR,↑QRS,↑QT
	Прокаїнамід	•I		◊					↑	0/↑PR,↑QRS,↑QT
	Хінідин	•A		◊	°		◊		↑	↓/↑PR,↑QRS,↑QT
IB	Лідокаїн	°I							↓	0/↓QT
	Мексилетин	°I							↓	0/↓QT
	Фенітоїн	°I							↓	0/↓QT
IC	Флекаїнід	•A							0/↑	↑PR,↑QRS,↑QT
	Пропафенон	•A	◊			◊			0/↑	↑PR,↑QRS,↑QT
II	Атенолол				•				0/↓	↑PR,0/↓QT
	Карведилол									
	Есмолол									
	Метопролол									
	Надолол									
	Пропранолол									
III	Аміодарон Дронедарон	°	◊	◊	◊	◊			↑	↑PR,↑QRS,↑QT
	Дофетилід			•IKI					↑	0 PR,↑QT
	Ібутилід	INaI		°IKI					↑	0/↓PR,↑QT
	Соталол			•IKI		•			↑	↑PR,↑QRS,↑QT
IV	Дилтіазем		◊						↓	↑PR
	Верапаміл		•						↓	↑PR
V	Аденозин							•	↑	↑PR
	Атропін						•			
	Дигоксин							•Na/K-ATФаза		↑PR,↓JT
	Івабрадин							•If		
	Ранолазин	°		°IKI				атиангінальний	↑	↑QT
	Вернакалант	°I		◊		◊				

Примітка: • – високий ефект препарату; ◊ – помірний ефект препарату; ° – низький ефект препарату; A – дія на активовані канали; 0 – мінімальний вплив; α – альфа-адренорецептори; β – бета-адренорецептори; M² – мускаринові рецептори другого підтипу; NaI – пізній тік у натрієвих каналах.

Таблиця 2. Нові мішені для антиаритмічних препаратів при фібриляції передсердь

Механізм	Вразливий параметр / ціль препарату
Збудливість і ефективний рефрактерний період	Щільніні з'єднання; передсердно-специфічна модуляція іонних каналів (канали IKur, IK, Ikach, SK канали, K2P/TASK канали)
Збудливість і ектопічна активність	Передсердно-селективне інгібування INa; INaI, аномальне інгібування Ca ²⁺ (CaMKII, RyR2); NCX
Ремоделювання	Передача сигналів Ca ²⁺ (кальпаїни, кальциневрин); TRP канали; мікроRNAs

Примітка: CaMKII, Ca²⁺ / кальмодулінзалежна протейніназа II; мікроРНК, мікрорибонуклеїнова кислота; NCX, натрій-кальцієвий обмінник; RyR, ріанодиновий рецептор; SK, низька провідність; Ca²⁺-залежний K⁺ канал; TRP, перехідний рецепторний потенційний канал.

(інгібітори ренін-ангіотензин-альдостерону, статини, омега-3 поліненасичені жирні кислоти, антифіброзні засоби), які можуть запобігти або затримати структурне або електрофізіологічне ремоделювання міокарда, спричинене структурним захворюванням серця [42, 43].

Нові підходи до розробки антиаритмічних препаратів. Нові цілі для терапії ААП розробляються паралельно з кращим розумінням складних механізмів, залучених до аритмії (табл. 2). Наріжний камінь нової парадигми полягає в пошуках та націленні на «вразливий» електрофізіологічний параметр аритмії.

Одним із підходів є визначення «передсердно-специфічних» препаратів для контролю ритму при ФП, щоб підвищити ефективність і знизити ризик шлуночкової проаритмії. Вернакалант має такі властивості [16], оскільки блокада INa зростає швидше і при більш позитивному МП, а МП передсердь є більш позитивним, ніж МП шлуночків; ця різниця збільшується під час ФП. Швидка кінетика зсуву цього препарату передбачає менший ризик порушень провідності або проаритмії після уповільнення ЧСС. Ранолазин має деякі з цих характеристик. Іншою мішенню є надшвидка складова калієвого струму (IKur), що відповідає за скорочення тривалості ПД під час ФП і збереження аритмії. Канал TASK-1, член сімейства калієвих каналів (K2P), специфічно експресується в передсердях. Цей канал сприяє створенню фонового струму калію, і інгібування цього каналу матиме ефект III класу класифікації V. Williams, подовжуючи ПД і дестабілізуючи повторну аритмію [28]. Передсердно-селективні ААП, що діють

на IKur, також мають спорідненість до TASK-1, що пояснює деякий антиаритмічний ефект [31]. Інші члени сімейства пригнічуються існуючими ААП, що підкреслює важливу електрофізіологічну роль цих каналів.

Пізній компонент натрієвого струму (INaI) збільшується, коли нормальний Na⁺ струм інактивується внаслідок генетичних або набутих ситуацій (наприклад, ішемії). Він подовжує тривалість ПД, сприяючи тригерній активності типу ранньої постдеполяризації (РПД), і змінює натрій-кальцієвий внутрішньоклітинний гомеостаз, викликаючи проаритмічні ефекти. Блокатори INaI мають антиаритмічні властивості, а ранолазин, препарат з антиангінальними властивостями, має високу спорідненість до INaI, також блокуючи IKur [53]. Комбінація ранолазину та дронедарону (який має профіль, подібний аміодарону) посилює

частотно-залежну блокаду INa^+ з мінімізованою дією на ICa_L , зменшуючи негативний вплив дронедаарону на серцеву скоротливість [40].

Порушений обмін кальцію має важливий внесок у аритмогенез. Тригерна активність типу пізньої постдеполяризації (ППД) є результатом спонтанного вивільнення кальцію саркоплазматичним ретикулулом і бере участь у розвитку ФП і шлуночкових аритміях. Отже, ріанодиновий рецептор (RyR) стає важливою мішенню для ААП. Такі препарати як дантролен та інші нові молекули мають прямі властивості стабілізації RyR, а молекули (наприклад, івабрадин) підсилюють експресію FKBP12.6 (фермент, який регулює функцію RyR) [22]. Інші препарати, такі як флекаїнід, пропafenон, тетракаїн і аналоги карведилолу, є прямими блокаторами RyR. Інші потенційні ААП будуть націлені на re-entry та рефрактерність через низьку провідність Ca^{2+} -активованого K^+ -струму (I_{sk}) та ремоделювання передсердь через молекули Ca^{2+} (кальпаїні, кальциневрин) і канали транзиторного рецепторного потенціалу (TRP) [29].

Фармакокінетика, фармакодинаміка та лікарські взаємодії деяких антиаритмічних препаратів. Важливими принципами фармакокінетичних взаємодій ААП є порушення і зміна всмоктування, наприклад, індукція або інгібування Р-глікопротеїну (Р-gp) або ферментів цитохрому Р (CYP). Коли препарати метаболізуються декількома CYP-ферментами, клінічний ефект залежить від потужності всіх залучених ферментів [22]. Амідарон інгібує Р-gp та деякі із ферментів CYP, тому він може підвищувати плазмові рівні ліків, які метаболізуються цими ізоферментами або субстратами Р-gp. Коригування дози необхідно для дигоксину, флекаїніду та варфарину. Дилтіазем і верапаміл є помірними інгібіторами CYP3A4 і Р-gp. Існує важлива фармакокінетична взаємодія між деякими ААП та препаратами, що контролюють ЧСС (амідарон, хінідин, дронедаарон, верапаміл, дигоксин і дилтіазем), і пероральними антикоагулянтами (NOAC), які не містять вітамін К, через конкуренцію за інгібування Р-gp або CYP3A4 (дилтіазем, дронедаарон і верапаміл) [27]. Через цю взаємодію та послідовне підвищення NOAC у плазмі не рекомендується взаємодія між дронедаароном і дабігатраном, а для едоксабану необхідне зниження дози на 50 %. Слід розглянути можливість зменшення дози для всіх NOAC, коли амідарон є супутнім препаратом. Рекомендується зменшити дозу дабігатрану при одночасному застосуванні з верапамілом. Для комбінації верапамілу з едоксабаном слід розглянути можливість зниження дози едоксабану.

Фармакодинаміка. Антиаритмічні засоби I класу. Комбінації цих препаратів знижують скорочувальну здатність серця та підвищують ризик розвитку брадикардії, порушень внутрішньосерцевої провідності та проаритмії. Одночасне застосування ААП I класу з бета-блокаторами, дилтіаземом, верапамілом або дигоксином підвищує ризик брадикардії, АВ-блокади та гіпотензії.

Бета-адреноблокатори. Їх поєднання з ААП I класу, дигоксином або амідароном, підвищує ризик брадикардії, АВ-блокади та серцевої недостатності (СН). Бета-блокатори можуть посилити гіперкаліємію, спричинену інгібіторами ренін-ангіотензин-альдостерону.

Амідарон. Одночасне застосування з дигоксином, бета-блокаторами, верапамілом або дилтіаземом підвищує ризик брадикардії, АВ-блокади та гіпотензії. ААП класів I і III (зокрема дофетилід, ібутилід і соталол) подовжують інтервал QT, тому їх слід застосовувати з обережністю у пацієнтів із вродженим (набутим) синдромом подовженого QT (LQTS), які отримують препарати, що подовжують інтервал QT або факторами ризику torsade de pointes (TdP). Гіпокаліємія підвищує ризик TdP і потенціює аритмії, спричинені дигоксином.

Дилтіазем і верапаміл. Вони чинять адитивну депресивну дію на СА та АВ вузли при одночасному застосуванні з амідароном, бета-блокаторами та дигоксином, і адитивну вазодилататорну дію при поєднанні з антигіпертензивними засобами.

Аденозин. Його одночасне застосування з бета-блокаторами, дигоксином, дилтіаземом або верапамілом підвищує ризик брадикардії, АВ-блокади.

Ініціація та підтримка аритмій вимагає наявності аритмогенного субстрату і зазвичай тригерів (наприклад, шлуночкових або передсердних передчасних комплексів, тригерної активності з легеневих вен) і модюляторів (ішемія, вегетативний дисбаланс, порушення електролітів або ліки). Таким чином, у пацієнтів з аритміями можуть розвинути нові клінічні обставини, що змінюють цей субстрат або тригери та модюлятори. Тому може знадобитися періодична оцінка клінічного стану пацієнтів для виявлення відповідних змін, які можуть спровокувати нові або повторний розвиток аритмій. Крім того, летальні (шлуночкові) аритмії можуть спричинятися препаратами, що викликають проаритмію. Вирішальне значення для розвитку аритмії та проаритмії мають наявність структурних захворювань серця, вік і генетична схильність пацієнта [24]. Оцінка інтервалу QTc, хоча й дуже важлива, недостатня для оцінки проаритмічного ризику. Таким чином, необхідно враховувати дисперсію реполяризації, інтервали PQ і QRS, структурні захворювання, супутні препарати та побічні ефекти, симптоми та профіль ризику пацієнта, оскільки вони можуть визначити показання для лікування або для спостереження за пацієнтом без спеціальної терапії. Отже, необхідно збалансувати ризик аритмії у пацієнтів та ризик, викликаний терапією [46, 5].

Персоналізація рекомендацій щодо медикаментозної терапії аритмій з урахуванням особливостей пацієнта. Ризик проаритмії є більшим у жінок, порівняно з чоловіками. Жіноча стать пов'язана з підвищеним ризиком TdP у тих, хто лікувався ААП класу I та III [38,30]. Існує кілька потенційних причин підвищеного ризику у жінок, включаючи довший скоригований інтервал QT, більший гістерезис QT і відсутність захисного антиаритмічного впливу андрогенів [52]. Враховуючи підвищений ризик проаритмії при застосуванні ААП класу III у жінок, слід уникати цих препаратів, якщо вони становлять додаткові фактори ризику тахікардії, включаючи наявність СН. Якщо є підозра на проаритмію, може бути корисним 24-годинний холтеровський моніторинг через залежність від зворотного застосування препаратів III класу і схильність до проаритмії в період нічної брадикардії. Аритмії частіше трапляються у літньому віці, а вікові фізіологічні зміни змінюють фармакокінетику ААП [11].

Основне захворювання серця. Пацієнти зі структурним захворюванням мають вищий ризик шлуночкової аритмії, а також вищий ризик проаритмії при застосуванні ААП. Пацієнти (наприклад, СН або кардіоміопатія) не є кандидатами на ААП класу I, або класу III, крім аміодарону або соталолу [19]. Соталол можна застосовувати пацієнтам з ішемічною хворобою серця (ІХС), переважно з імплантованим ICD, оскільки соталол пов'язаний із збільшенням смертності через проаритмію [18]. Більш складним є питання про те, які ААП мають більшу трансмуральну дисперсію реполяризації та вищий ризик поліморфної ШТ. Через занепокоєння з приводу проаритмії попередні рекомендації застерігали від використання препаратів класу IC або класу III у пацієнтів зі значною формою гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ). Хворим із серцевою недостатністю призначають тільки аміодарон [32]. Остані дані спостережень свідчать про те, що пацієнти зі стійкою ФП та ГЛШ (що визначаються як товщина стінки ЛШ більше або дорівнює 1,4 см), які отримували лікування препаратами класу IC та класу III, не мали вищої смертності, порівняно з пацієнтами, які отримували аміодарон [17]. Рекомендують уникати ААП класу IC у пацієнтів із значною ГЛШ на основі визнання ГЛШ як маркера ризику аритмії. У пацієнтів із вродженою вадою серця та в педіатрії, ААП (окрім бета-адреноблокаторів або верапамілу) слід призначати лише для окремих випадків, оскільки вони погано переносяться такими пацієнтами через їхню негативну інотропну дію [34].

Захворювання нирок. Зниження функції нирок може мати важливі наслідки для фармакокінетики препарату зі змінами, які можуть включати біодоступність, об'єм розподілу, зв'язування з білками, метаболізм препарату та виведення. Це може призвести до зниження здатності виводити ліки та їх метаболіти, підвищеної чутливості до ліків, зниження переносимості побічних ефектів, особливо у людей похилого віку, і навіть до втрати ефективності. EHRA опублікувала нещодавно позицію щодо лікування пацієнтів із супутніми аритміями або імплантованими електричними пристроями та хронічною хворобою нирок (ХХН) [14]. Для ААП, які виводяться нирками, найнебезпечніші наслідки накопичення ліків включають токсичні та проаритмічні ефекти у потенційно небезпечних для життя ускладнень. При прийнятті рішення про використання ААП у пацієнта, який перебуває на гемодіалізі, ключовим моментом є можливість діалізу препарату, яка залежить від розміру молекули, зв'язування з білками, об'єму розподілу, розчинності у воді та кліренсу з плазми. Слід уникати застосування прокаїнамідів та соталолу пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі. Доза флекаїніду має становити щонайменше 50 % від рекомендованої дози. Навпаки, діаліз мало впливає на кліренс аміодарону, тому корекція дози не потрібна.

Вплив ААП на ЧСС, провідність і реполяризацію. Патофізіологічна основа тахі- та брадикардії часто подібна, тобто утворення рубця або ішемії. Пацієнтам може знадобитися терапія ААП для зменшення передсердних або шлуночкових аритмій, хоча вони також можуть мати дисфункцію СА вузла, порушення АВ провідності або проблеми з внутрішньошлуночковою провідністю. Цей сценарій найчастіше трапляється при тахі-брадикардійному варіанті синдрому слабкості синусового вузла (СССВ) – пароксизмальній ФП із основною синусовою

Таблиця 3. Вплив антиаритмічних препаратів на ЧСС, провідність і реполяризацію

Ліки	Основне протипоказання	Характеристики ЕКГ, які спонукають до припинення лікування
Дизопірамід	HFrEF; Довгий QT	Симптоматична брадикардія; QTc >500 мс
Флекаїнід	ІХС; HFrEF; Важка форма ГЛШ; QRS >130 мс; Кліренс креатиніну <50 мл/хв; Захворювання печінки	Симптоматична брадикардія; Збільшення тривалості QRS >25 %, QRS >150 мс
Пропафенон	ІХС; HFrEF; Важка форма ГЛШ; QRS >130 мс	Симптоматична брадикардія; Збільшення тривалості QRS >25 %, QRS >150 мс
D, L-соталол	HFrEF; Довгий QT; Супутній препарат, що подовжує QT; Гіпокаліємія; Кліренс креатиніну <30 мл/хв	Симптоматична брадикардія; QTc >500 мс
Аміодарон	Довгий QT;	Симптоматична брадикардія; QTc >500 мс
Дронедарон	НУНА III–IV; Нестабільна СН; Довгий QT; Супутній препарат, що подовжує QT; Кліренс креатиніну <30 мл/хв	Симптоматична брадикардія; QTc >500 мс

Примітка. HFrEF, серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду; ІХС, ішемічна хвороба серця; ГЛШ, гіпертрофія лівого шлуночка; НУНА, Нью-Йоркська асоціація серця.

брадикардією, їх хронотропною недостатністю та конверсійними паузами. Основним обґрунтуванням застосування ААП для запобігання таким аритміям, як ФП, є покращення симптомів. Загалом, ААП лише помірно ефективні для підтримання синусового ритму (СР). Будь-який ААП слід завжди обережно призначати пацієнтам із наявною брадикардією або порушенням провідності, оскільки вони можуть погіршитися (табл. 3). Цей запобіжний захід ще важливіший при призначенні препаратів, що контролюють ЧСС, оскільки вони можуть викликати важку брадикардію при СР.

Короткий огляд клінічної фармакології ААП. Препарати класу IA (дизопірамід, що блокує як K⁺ канали, так і Na⁺ канали), сьогодні рідко призначаються для профілактики ФП та інших аритмій. Препарати класу IC – флекаїнід і пропафенон (сильні блокатори Na⁺ каналів), є помірно ефективними. Ці препарати можна безпечно призначати пацієнтам без ІХС або СН зі зниженою фракцією викиду (HFrEF). Пропафенон має також бета-блокуючий ефект, який може погіршити вихідну брадикардію та порушення провідності. Соталол є бета-блокатором з додатковим класом III – K⁺ ефект блокування каналів при призначенні ≥160 мг на добу. Увага виправдана пацієнтам із наявною брадикардією, тим більше, що проаритмія (TdP) особливо виникає при нижчій ЧСС. Дронедарон та аміодарон є багатоканальними блокаторами. Таким чином, у пацієнтів із попередньою брадикардією та/або порушенням АВ провідності початок лікування цими препаратами слід ретельно контролювати як клінічно, так і за допомогою ЕКГ. Брадикардія, дисфункція СА вузла та порушення провідності АВ вузла є відносно

частими побічними ефектами ААП. Соталол, дронедазон і аміодарон також можуть знижувати ЧСС під час ФП через АВ-вузлові ефекти.

Початок будь-якої антиаритмічної терапії передбачає певний ризик небажаних явищ, включаючи проаритмічні ефекти (табл. 4). Пацієнти з підвищеним ризиком розвитку проаритмії повинні перебувати під ретельним наглядом у лікарні.

Для ААП класу IC такі клінічні ознаки є предикторами підвищеного ризику шлуночкової проаритмії: блокада ніжки пучка Гіса або тривалість QRS на початку лікування >120 мс, структурне захворювання серця, дисфункція ЛШ (LVEF <0,40), тахіаритмія зі швидкою відповіддю, висока доза препарату, шлуночкові тахіаритмії в анамнезі. Для ААП класу IA та класу III такі клінічні ознаки є предикторами підвищеного ризику шлуночкової проаритмії: подовжений інтервал QT (QTc >460 мс), жіноча стать, брадикардія або подовжені інтервали RR, надмірний QT. Подовження інтервалу QTc під час лікування (>550 мс або >25 % порівняно з вихідним рівнем), структурна хвороба серця, ГЛШ, дисфункція ЛШ або СН, гіпокаліємія, гіпомангніємія, зниження функції нирок, високі дози препарату також підвищують ризик виникнення шлуночкової проаритмії.

Проаритмічні явища, як правило, групуються незабаром після початку прийому препарату, особливо якщо призначена ударна доза. З цієї причини, коли ризик проаритмії особливо високий (структурна хвороба серця з дисфункцією ЛШ), можна рекомендувати початок лікування в лікарні з безперервним моніторингом, що є класичним методом для виявлення проаритмії [45]. Цей підхід обмежується окремими випадками і не показаний для аміодарону через повільний початок дії та тривалий період напіввиведення.

Таблиця 4. Проаритмічні ефекти антиаритмічних препаратів

Ефект	Ліки	Захворюваність
Виражена синусова брадикардія, СА блокади	Клас IA, клас IC	Рідко, за винятком захворювання СА вузла
АВ блокада високого ступеня	Клас IA, клас IC	Рідко
Конверсія ФП у ТП з АВ проведінням 1:1 і широким QRS	Флекаїнід і пропафенон	3,5–5 %
Torsade de pointes	Хінідин і клас IA	1–8 %
	Ібутилід, дофетилід, соталол	до 8 %
	Аміодарон	0,7 %
Шлуночкова тахікардія або фібриляція шлуночків	Потенційно всі ААП	Рідко, за винятком дисфункції ЛШ або СН

Примітка. ААП – антиаритмічні препарати; СА – синоатріальна; ФП – фібриляція передсердь; ТП – тріпотіння передсердь; АВ – атріовентрикулярний; ЛШ – лівий шлуночок; СН – серцева недостатність.

Інформування пацієнтів про потенційні симптоми, пов'язані з проаритмією, що супроводжується ЕКГ у 12 відведеннях протягом кількох днів після початку прийому препарату, є стратегією, яку можна застосувати до більшості пацієнтів з метою моніторингу наслідків ААП. Ці правила безпеки застосовуються

ще суворіше до пацієнтів із факторами ризику TdP. Зазвичай, як показано для соталолу, проаритмія виникає в перші кілька днів після початку терапії. У пацієнтів, які приймають ААП класу IC для контролю ритму при ФП або ТП, включно з пацієнтами, у яких застосовується стратегія «таблетки в кишені», уповільнення аритмії може спричинити парадоксальне збільшення частоти шлуночкових скорочень. Оскільки дія IC ААП залежить від застоювання, супутнє подовження QRS ускладнює диференціацію від ШТ. У відібраних пацієнтів прийом пероральної навантажувальної дози флекаїніду або пропафенону може бути ефективним для відновлення ФП у СР в амбулаторних умовах із швидшим ефектом, ніж інші схеми [13], однак цей підхід менш ефективний, ніж лікарняний режим [32]. Попереднє внутрішньолікарняне тестування з внутрішньовенним, а не пероральним введенням флекаїніду або пропафенону, не передбачає безпеки підходу «таблетки в кишені» і не рекомендується [6].

Вагітність. Існує небагато даних стосовно керування лікуванням ААП під час вагітності. У вагітних, які потребують гострого припинення суправентрикулярної тахікардії (СВТ), першою лінією терапії повинні бути вагусні маневри, потім призначення аденозину, а потім терапія бета-блокаторами – метопрололом (за відсутності ознак передзбудження). Метопролол можна застосовувати для запобігання рецидивам у мінімально можливих дозах, за винятком вагітності та післяпологового періоду у пацієнок з LQTS, у яких рекомендована звичайна терапія бета-блокаторами [15]. Деякі автори рекомендують уникати бета-блокаторів у першому триместрі (крім LQTS), щоб мінімізувати ризик затримки внутрішньоутробного розвитку. Якщо терапія бета-блокаторами не дала результатів, можна розглянути терапію соталолом або флекаїнідом [21]. Пропафенон недостатньо вивчений під час вагітності, але немає повідомлень про підвищений пренатальний ризик, пов'язаний із застосуванням препарату. Гемодинамічно значущу ШТ слід лікувати за допомогою невідкладної КВ, тоді як гемодинамічно стабільну ШТ можна припинити за допомогою кардіостимуляції (за наявності ІКД) або лікувати внутрішньовенним введенням лідокаїну. Прокаїнамід або хінідин також можна використовувати, якщо лідокаїн не дає результатів. Однак слід уникати застосування аміодарону через значний ризик для плода, включаючи гіпотиреоз плода, затримку росту та недоношеність [39].

Періопераційна антиаритмічна терапія в кардіохірургії та несерцевій хірургії. Післяопераційна ФП виникає переважно протягом перших 48–96 годин після кардіохірургічного втручання. Частота ФП коливається від 20–25 % після аортокоронарного шунтування (АКШ) до 50 % після комбінованого АКШ та клапанної операції, але вона може ускладнювати інші торакальні втручання приблизно у 15 % пацієнтів [25]. Тріпотіння передсердь і передсердна тахікардія також поширені. Патолофізіологія пов'язана зі стерильним перикардитом, змінами електролітів, ішемією та окисним стресом, які супроводжують хірургічне втручання та піддаються корекції. Якщо ФП добре переноситься, контролю частоти може бути достатньо, оскільки ФП часто є самообмеженою. Лише у меншості пацієнтів розвивається стійка ФП, яка потребує втручання. Доцільно відкласти електричну КВ принаймні на 24 години після початку ФП через високу частоту спонтан-

ної конверсії, знижений негайний успіх електричної KB (70 %) і високу ймовірність раннього рецидиву ФП у післяопераційному періоді [10]. Бета-блокатори слід розглядати як препарат першого ряду через їх сприятливий вплив на гіперадренергічний післяопераційний стан. Бета-блокатори короткої дії (есмолол 500 мкг/кг внутрішньовенно болюсно протягом 1 хв) особливо корисні, коли є проблема з гемодинамічною нестабільністю, або селективні бета-блокатори без внутрішньої симпатоміметичної активності (метопрололу тартрат 2,5–5,0 мг внутрішньовенно болюсно протягом 2 хв), які можна повторити 2–3 рази, якщо необхідно). Ефект дигоксину (0,25–0,5 мг внутрішньовенно болюсно, який можна повторювати до максимальної дози 1,0 мг протягом 24 годин) сповільнюється, і ефективність препарату знижується за наявності високого адренергічного тону, але дигоксин у поєднанні з бета-блокаторами або недигідропіридиновим антагоністом кальцію часто забезпечує ефективну терапію у складних випадках.

Профілактика післяопераційної фібриляції передсердь.

Найкращі докази ефективності профілактики післяопераційної ФП накопичені для бета-блокаторів, соталолу і аміодарону, які знижують ризик ФП на 50–65 % з перевагою бета-блокаторів [12]. Негативною стороною бета-блокаторів є брадикардія (5–10 %) і ризик тривалої вентиляції (1–2 %). Стимуляція серця з використанням тимчасових епікардіальних електродів, установлених під час операції в більшості пацієнтів, повинна дозволити використання бета-блокаторів за наявності брадикардії. Лікування слід розпочинати щонайменше за 24 години до операції, переважно селективним бета-блокатором без внутрішньої симпатоміметичної активності (біспролол, метопролол) і відновити на початку післяопераційного періоду за відсутності протипоказань. Другою лінією лікування є аміодарон, який запобігає ФП і забезпечує додатковий захист від шлуночкових тахіаритмій [36]. Лікування аміодароном асоціювалося зі статистично значущою коротшою тривалістю перебування в лікарні через його вищу антиаритмічну ефективність. Соталол має потенційну додаткову користь завдяки своїм антиаритмічним властивостям III класу, порівняно з бета-блокаторами, але його ефективність поступається ефективності аміодарону і його застосування спричиняє ризик брадикардії та ТаР, особливо у пацієнтів з електролітними порушеннями [37]. Вплив сульфату магнію на кількість епізодів ФП був зів'язним із впливом бета-блокаторів, соталолу та аміодарону [35]. Стимульовальна дія магнію на натрій/калієвий насос може діяти сприятливо, індукуючи ефект блокування кальцієвих каналів. Однак магній використовується для лікування ФП зазвичай як доповнення до бета-блокаторів або ААП.

Для конверсії післяопераційної ФП найкращим вибором є аміодарон або вернакалант [32]. Вернакалант, що вводиться у вигляді болюсу 3 мкг/кг з наступним, за необхідності, другим болюсом 2 мкг/кг з інтервалом у 10 хвилин, можна використовувати для відновлення післяопераційної ФП. Вернакалант рекомендований для припинення ФП ≤ 3 днів після операції та протипоказаний пацієнтам із тяжкою артеріальною гіпотензією, гострим коронарним синдромом та значним порушенням систолічної функції ЛШ [44]. Застосування інших ААП недостатньо підтверджено, хоча існує досвід застосування ібутиліду

1 мг/кг з наступним, за необхідності, другим болюсом 1 мг/кг для конверсії ТП та пропafenону і флекаїніду – у пацієнтів без АКШ.

Шлуночкові тахіаритмії є поширеними у ранньому післяопераційному періоді. Зазвичай достатньо відповідного електролітного балансу, включаючи підтримку добавок магнію. Мембраностабілізуючі ефекти бета-блокаторів також забезпечують захист від цих аритмій. Електричну KB/дефібриляцію слід проводити у разі гемодинамічно нестабільної ШТ. Внутрішньовенне введення аміодарону і лідокаїну та мексилетину може бути ефективним у пригніченні та профілактиці гемодинамічно стабільної ШТ [54].

Періопераційні антиаритмічні препарати в несерцевій хірургії. Аритмії мають важливий вплив на періопераційний результат, і коли присутні ШТ або ФП, вони вказують на наявність аномального структурного субстрату [33, 50]. За наявності, перед операцією рекомендується оцінка причини та корекція факторів ризику. Поліморфна ШТ зазвичай є маркером гострої ішемії міокарда. Внутрішньовенне введення аміодарону є найприйнятнішим засобом у гемодинамічно стабільних пацієнтів із стійкою мономорфною ШТ, враховуючи менший ризик проаритмій у пацієнтів зі структурними захворюваннями серця. Побічні ефекти можуть включати артеріальну гіпотензію, брадикардію та дуже рідке гостре ураження легень. Внутрішньовенне введення аміодарону є доцільним при рецидивній пароксизмальній ШТ за відсутності успадкованого або набутого LQTS. Бета-адреноблокатори ефективні при рецидивній пароксизмальній ШТ ішемічної етіології.

Висновок

Представлені дані свідчать про те, що аритмологія досягла значних успіхів у галузі призначення ААП різних класів, дозволила поглибити наші терапевтичні дії та передбачити ефективність корекції складних порушень серцевого ритму. Розглянуті основні механізми аритмій, аспекти їх виникнення та припинення. Узагальнені сучасні дані щодо патофізіологічних механізмів порушень серцевого ритму. Один із ключових аспектів нової парадигми антиаритмічної терапії полягає в пошуках та націленні на «вразливі» параметри аритмій. Представлені класифікації ААП узагальнюють сучасні погляди на їх електрофізіологічні ефекти, що допомагає розумінню та клінічному лікуванню серцевих аритмій.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. 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.
2. Жарінов О. Електрокардіографія для сімейного лікаря / О. Жарінов, В. Куць. – К., 2019. – С. 50–51.
3. Нарушения сердечного ритма и проводимости. Руководство для врачей / под ред. В. Н. Коваленко, О. С. Сычева. – Киев, 2009. – 654 с.
4. Основы кардиологии: принципы и практика (2-е издание) / под ред. проф. Клива Розендорфа. – Львів : Медицина світу, 2007. – 1064 с.
5. Adlan A. M. A. Benefit-risk assessment of dronedarone in the treatment of atrial fibrillation / A. M. A. Adlan, G. Y. H. Lip // Drug Saf. – 2013. – No. 36. – P. 93–110. DOI: 10.1007/s40264-012-0012-8.

6. Intravenous administration of flecainide or propafenone in patients with recent-onset atrial fibrillation does not predict adverse effects during 'pill-in-the-pocket' treatment / P. Alboni, G. L. Botto, G. Boriani [et al.] // *Heart*. – 2010. – No. 96. – P. 546–549. DOI: 10.1136/hrt.2009.187963.
7. Antiarrhythmic drug use in patients <65 years with atrial fibrillation and without structural heart disease / N. M. Allen LaPointe D. Dai, L. Thomas [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2015. – No. 115. – P. 316–322. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.11.005.
8. Allesie M. A. Atrial re-entry / M. A. Allesie, F. I. Bonke, C. J. Kirchhof // *Cardiac Electrophysiology. Textbook* / M. Rosen, M. Janse, A. L. Wit [eds.]. – NY: Futura Publishing Company INC, 1990. – P. 555–571.
9. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary / S. M. Al-Khatib, W. G. Stevenson, M. J. Ackerman [et al.] // *Heart Rhythm*. – No. 10. – P. e190–e252. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.10.035.
10. Disappointing success of electrical cardioversion for new-onset atrial fibrillation in cardiosurgical ICU patients / M. Arrigo, N. Jaeger, B. Seifert [et al.] // *Crit Care Med*. – 2015. – No. 43. – P. 2354–2359. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001257.
11. Aronow W. S. Cardiovascular drug therapy in the elderly / W. S. Aronow, W. H. Frishman, A. Cheng-Lai // W. S. Aronow, J. L. Fleg, M. W. Rich (eds) // *Tresch and Aronow's Cardiovascular Disease in the Elderly*, 5th ed. CRC Press, 2013. – P. 67–103. DOI: 10.1097/CRD.0b013e3180301b69.
12. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery / K. A. Arsenault, A. M. Yusuf, E. Crystal [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2013. – 1. – P. CD003611. DOI: 10.1002/14651858.CD003611.pub3.
13. Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation: current management and treatment options / G. Boriani, I. Diemberger, M. Biffi [et al.] // *Drugs*. – 2004. – No. 64. – P. 2741–2762. DOI: 10.2165/00003495-200464240-00003.
14. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making: a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society / G. Boriani, I. Savelieva, G.-A. Dan [et al.] // *Europace*. – 2015. – No. 17. – P. 1169–1196. DOI: 10.1093/eurpace/euv202.
15. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC): Developed in collaboration with the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) / J. Brugada, D. G. Katritsis, E. Arbelo [et al.] // *Eur Heart J*. – ehz467. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs467.
16. Burashnikov A. Novel pharmacological targets for the rhythm control management of atrial fibrillation / A. Burashnikov, C. Antzelevitch // *Pharmacol Ther*. – 2011. – No. 132. – P. 300–313. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.08.002.
17. Left ventricular hypertrophy and antiarrhythmic drugs in atrial fibrillation: impact on mortality / R. Chung, P. L. Houghtaling, M. Tchou [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol*. – 2014. – No. 37. – P. 1338–1348. DOI: 10.1111/pace.12426.
18. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial / S. J. Connolly, P. Dorian, R. S. Roberts [et al.] // *JAMA*. – 2006. – No. 295. – P. 165–171. DOI: 10.1001/jama.295.2.165.
19. Dan G. A. Changing the paradigm to understand and manage atrial fibrillation / G.-A. Dan // G.-A. Dan, A. B. de Luna, A. J. Camm (eds) // *Atrial Fibrillation Therapy*. – London, UK: Springer, 2014. – P. 127–165. DOI: 10.1007/978-1-4471-5475-4_6.
20. 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) / G.-A. Dan, A. Martinez-Rubio, S. Agewall [et al.] // *Europace*. – 2018. – No. 20. – P. 731–732. DOI: 10.1093/EUROPACE/EUX373.
21. Enriquez A. D. Contemporary management of arrhythmias during pregnancy / A. D. Enriquez, K. E. Economy, U. B. Tedrow // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. – 2014. – No. 7. – P. 961–967. DOI: 10.1161/CIRCEP.114.001517.
22. Indik J. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of antiarrhythmic drugs / J. Indik, R. Woosley // *Card Electrophysiol Clin*. – 2010. – No. 2. – P. 341–358. DOI: 10.1016/j.ccep.2010.06.001.
23. Issa Z. Clinical Arrhythmology and Electrophysiology: A comparison to Braunwald's Heart Disease / Z. Issa, J. Miller, D. Zipes. – Saunders, 2012. – 744 p.
24. Frommeyer G. Drug-induced proarrhythmia: risk factors and electrophysiological mechanisms / G. Frommeyer, L. Eckardt // *Nat Rev Cardiol*. – 2015. – No. 13. – P. 1–12. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.110.
25. Rate control versus rhythm control for atrial fibrillation after cardiac surgery / A. M. Gillinov, E. Bagiella, A. J. Moskowitz [et al.] // *N Engl J Med*. – 2016. – No. 374. – P. 1911–1921. DOI: 10.1056/NEJMoa1602002.
26. Atrial fibrillation – the final frontier / M. Govindan, I. Savelieva, A. Catanchin, A. J. Camm // *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. – 2010. – No. 15. – P. 365–505. DOI: 10.1177/1074248410371947.
27. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation / H. Heidbuchel, P. Verhamme, M. Alings [et al.] // *Europace*. – 2015. – No. 17. – P. euv309. DOI: 10.1093/eurpace/euv309.
28. Heijman J. Investigational antiarrhythmic agents: promising drugs in early clinical development / J. Heijman, S. Ghezelbash, D. Dobrev // *Expert Opin Investig Drugs*. – 2017. – No. 26. – P. 897–907. DOI: 10.1080/13543784.2017.1353601.
29. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression / J. Heijman, N. Voigt, S. Nattel, D. Dobrev // *Circ Res* 2014. – No. 114. – P. 1483–1499. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302226.
30. Higgins A. Y. Influence of Gender on the Tolerability, Safety, and Efficacy of Quinidine Used for Treatment of Supraventricular and Ventricular Arrhythmias / A. Y. Higgins, J. W. Waks, M. E. Josephson // *Am J Cardiol*. – 2015. – No. 116. – P. 1845–1851. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.09.042.
31. Kv1.5 blockers preferentially inhibit TASK-1 channels: TASK-1 as a target against atrial fibrillation and obstructive sleep apnea? Pflugers Arch / A. K. Kiper, S. Rinne, C. Rolfes [et al.] // *Eur J Physiol*. – 2015. – No. 467. – P. 1081–1090. DOI: 10.1007/s00424-014-1665-1.
32. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha [et al.] // *Europace*. – 2016. – No. 18. – P. 1609–1678. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
33. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: the Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology / S. D. Kristensen, J. Knuuti, A. Saraste [et al.] // *Eur Heart J*. – 2014. – No. 35. – P. 2383–2431. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu282.
34. Kumar S. Arrhythmias in adult congenital heart disease. Diagnosis and management / S. Kumar, U. B. Tedrow, J. K. Triedman // *Cardiol Clin*. – 2015. – 33. – No. 571–588. DOI: 10.1016/j.ccl.2015.07.007.
35. Effects of magnesium on atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis / S. Miller, E. Crystal, M. Garfinkle [et al.] // *Heart*. – 2005. – No. 91. – P. 618–623. DOI: 10.1136/hrt.2004.033811.
36. Prophylactic Oral Amiodarone for the Prevention of Arrhythmias that Begin Early After Revascularization, Valve Replacement, or Repair: PAPABEER: a randomized trial / L. B. Mitchell, D. V. Exner, D. G. Wyse [et al.] // *JAMA*. – 2005. – No. 294. – P. 3093–3100. DOI: 10.1001/jama.294.24.3093.
37. Amiodarone versus sotalol for the treatment of atrial fibrillation after open heart surgery: the Reduction in Postoperative Cardiovascular Arrhythmic Events (REDUCE) trial / A. N. Mooss, R. L. Wurdeman, J. T. Sugimoto [et al.] // *Am Heart J*. – 2004. – No. 148. – P. 641–648. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.04.031.
38. Risk factors and predictors of torsade de pointes ventricular tachycardia in patients with left ventricular systolic dysfunction receiving Dofetilide / H. S. Pedersen, H. Elming, M. Seibaek [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2007. – No. 100. – P. 876–880. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.04.020.
39. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy / V. Regitz-Zagrosek, C. Blomstrom Lundqvist, C. Borghi [et al.] // *Eur Heart J*. – 2011. – No. 32. – P. 3147–3197. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr218.
40. The HARMONY trial / J. A. Reiffel, A. J. Camm, L. Belardinelli [et al.] // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. – 2015. – No. 8. – P. 1048–1056. DOI: 10.1161/CIRCEP.115.002856.
41. Rosen M. R. Concept of the vulnerable parameter: the Sicilian Gambit revisited / M. R. Rosen, M. J. Janse // *J Cardiovasc Pharmacol*. – 2010. – No. 55. – P. 428–437. DOI: 10.1097/FJC.0b013e3181bfaddc.
42. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part I: primary prevention / I. Savelieva, N. Kakouras, A. Kourliouros, A. J. Camm // *Europace*. – 2011. – No. 13. – P. 308–328. DOI: 10.1093/eurpace/eur002.
43. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part II: secondary prevention / I. Savelieva, N. Kakouras, A. Kourliouros, A. J. Camm // *Europace*. – 2011. – No. 13. – P. 610–625. DOI: 10.1093/eurpace/eur023.
44. Savelieva I. Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation with vernakalant: evidence in support of the ESC Guidelines / I. Savelieva, R. Graydon, A. J. Camm // *Europace*. – 2014. – No. 16. – P. 162–173. DOI: 10.1093/eurpace/eut274.
45. Shantsila E. Drug-induced QT-interval prolongation and proarrhythmic risk in the treatment of atrial arrhythmias / E. Shantsila, T. Watson, G. Y. H. Lip // *Europace*. – 2007. – No. 9. – P. iv37. DOI: 10.1093/eurpace/eum169.
46. Tamargo J. Safety of flecainide / J. Tamargo, A. Capucci, P. Mabo // *Drug Saf*. – 2012. – No. 35. – P. 273–289. DOI: 10.2165/11599950-000000000-00000.

47. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect on encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction // *N Engl J Med.* – 1989. – No. 321. – P. 406–412. DOI: 10.1056/NEJM198908103210629.
48. The Sicilian gambit. A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology // *Circulation.* – 1991. – No. 84. – P. 1831–1851. DOI: 10.1161/01.cir.84.4.1831.
49. Turgeon J. Principles of clinical pharmacology // S Saksena, AJ Camm (eds). *Electrophysiological Disorders of the Heart* / J. Turgeon, P. Dorian. – Philadelphia, USA: Elsevier, 2012. – P. 165–171.
50. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / I. C. Van Gelder, M. Rienstra, K. V. Bunting [et al.] // *Eur Heart J.* – 2024. – No. 00. – P. 1–101. DOI:org/10.1093/eurheartj/ehae176.
51. Vaughan Williams E. M. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs / E. M. Vaughan Williams // *J Clin Pharmacol.* – 1984. – No. 24. – P. 129–147. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1984.tb01822.x.
52. Wolbrette D. L. Risk of proarrhythmia with class III antiarrhythmic agents: sex-based differences and other issues / D. L. Wolbrette // *Am J Cardiol.* – 2003. – No. 91. – P. 39D–44D. DOI: 10.1016/s0002-9149(02)03378-7.
53. Zaza A. Pathophysiology and pharmacology of the cardiac late sodium current / A. Zaza, L. Belardinelli, J. C. Shryock // *Pharmacol Ther.* – 2008. – No. 119. – P. 326–339. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2008.06.001
54. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death / K. Zeppenfeld, J. Tfelt-Hansen, M. Riva [et al.] // *Eur Heart J.* – 2022. – No. 43. – P. 3997–4126. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac262.

Summary

Antyarrhythmic drugs -modern use and clinical decision-making

A. M. Solovyan, T. V. Mikhaliyeva, L. O. Androsova

SI «National Scientific Center «The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology. Clinical and Regenerative Medicine» of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

This review is devoted to the current use of antiarrhythmic drugs (AAD). Despite extensive research on AAD in recent years, there have been no significant improvements in the clinical pharmacology of arrhythmias. AAD are not neutral drugs due to serious cardiac and extracardiac side effects, as well as a narrow therapeutic profile and complex drug interactions. The main mechanisms of arrhythmias, aspects of their occurrence, maintenance and termination are considered. The current data on the mechanisms of cardiac arrhythmias are summarized, including circulation of excitation (or re-entry) and abnormalities of excitation generation (automatism), as well as ectopic excitations in the form of trigger activity. One of the key aspects of the new paradigm of antiarrhythmic therapy is the search for and action on “vulnerable” arrhythmia parameters. Information about remodeling of ion channel properties is presented. The presented classifications of AAD summarize current views on their electrophysiological actions, allow for the existence of multiple drug targets/actions, as well as side effects, which helps to understand and treat cardiac arrhythmias clinically.

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