

УДК 616.12-008.318-085

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

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

Особливості фармакотерапії серцевих аритмій

Резюме

Огляд присвячений сучасному застосуванню антиаритмічних препаратів (ААП). 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 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, проаритмія

Упродовж останніх десятиліть здійснюються спроби досягти остаточного лікування серцевих аритмій за допомогою інвазивних процедур. Незважаючи на досягнення в галузі інвазивного лікування шляхом катетерної абляції (КА), залишаються певні труднощі, такі як анатомічні обмеження, процедурні ризики та складні форми аритмій. Антиаритмічні препарати (ААП) продовжують приймати $\approx 50\%$ пацієнтів після початкової абляції, а кожен шостий проходить повторну процедуру, при цьому більшість із них отримують супутню терапію ААП. Ці дані свідчать про те, що у сучасній клінічній практиці контроль ритму здійснюється за комбінованим підходом, що включає як КА, так і ААП [32].

З огляду на всю складність цієї теми, існує потреба у відповідних стратегіях, що висуває ААП як основні засоби ведення аритмій. З метою розв'язання цього питання Європейська асоціація ритму серця (EHRA) [2025] зібрала міжнародну групу експертів для створення практичного компендіуму з використання ААП. Цей практикум аналізує складну сферу ААП, пояснюючи механізми їхньої дії, ефективність і профілі безпеки серед пацієнтів із аритміями [7].

Концепція терапії ААП за схемою ABC. Сучасні показання до призначення ААП можна узагальнити за допомогою аббревіатури ABC: **A** (Appropriate therapy) – належне лікування для пацієнтів, яким ААП є найкращим варіантом. Сюди входить лікування гострих епізодів аритмій, а також терапія пацієнтів, які реагують на фармакологічне лікування та надають йому перевагу перед інвазивними процедурами. **B** (Backup therapy) – резервна терапія. ААП використовуються як доповнення до інвазивних процедур, таких як абляція або кардіоімплантовані електронні пристрої (КІЕП); **C** (Complementary therapy) – додаткова терапія у поєднанні з іншими методами лікування [32].

У компендіумі надається детальна інформація про механізми дії, ефективність, профілі безпеки та взаємодії препара-

тів кожного класу ААП. Документ охоплює практичні аспекти, включаючи початок терапії, стратегії комбінування, спостереження, особливі категорії пацієнтів і передбачення побічних ефектів з акцентом на зниження ризику проаритмії.

Серцевий потенціал дії. У стані спокою клітини провідної системи серця (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 (рис. 1). Здатність клітин серця до збудження визначає послідовність відкриття та 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 серцевої клітини, називають потенціалом дії (ПД) [1]. Під час фази 0 ПД відбувається швидка зміна внутрішньоклітинного потенціалу. Ця фаза зумовлена швидким потоком іонів натрію всередину клітини. Фаза 1, або 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 ПД. Під час фази 3 припиняється потік позитивних іонів натрію і кальцію з одночасним підсиленням вихідного калієвого потоку, що веде до поступового відновлення ПД. Описані фази становлять електричну систолу, яка передує механічній. Після електричної систоли настає електрична діастола (фаза 4 ПД), під час якої зберігається потенціал спокою, відновлюється вихідна концентрація іонів калію, натрію і кальцію всередині клітини. Таким чином клітина готується до наступного збудження.

Механізми розвитку аритмій включають re-entry, ектопічний автоматизм і тригерну активність. Нижче наводиться класифікація електрофізіологічних механізмів серцевих аритмій та їх коротка характеристика [2].

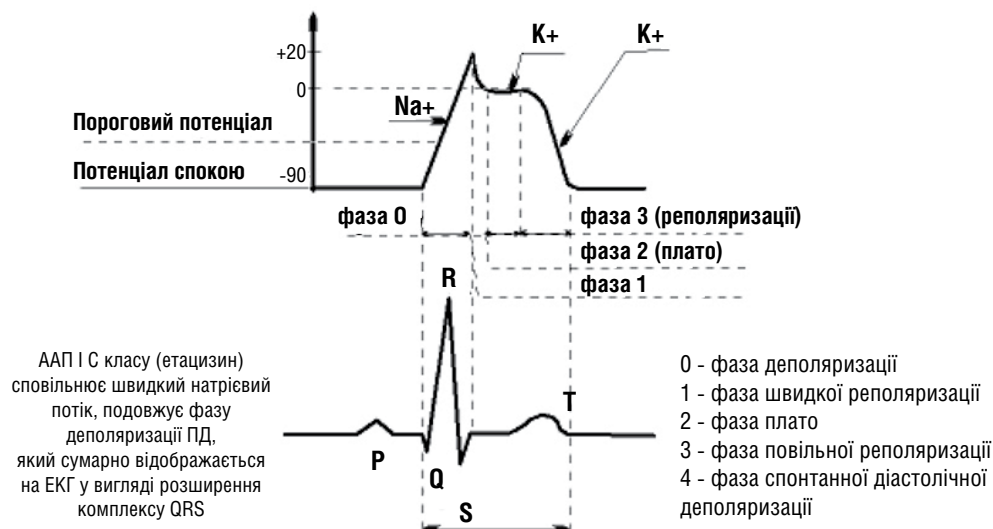


Рис. 1. Трансмембранний потенціал дії

Re-entry. Механізм re-entry (рі-ентрі) зустрічається частіше за інші механізми й означає циркуляцію збудження. Залежно від розмірів контуру циркуляції розрізняють macro-reentry і micro-reentry (рис. 2) [3, 9]. Важливу роль у формуванні циркуляції збудження, крім додаткових шляхів проведення, відіграють подовження функціональна дисоціація атріовентрикулярного (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-reentry лежить в основі тріпотіння передсердь (ТП) типу 1.

Автоматизм. Тканини з аномальним автоматизмом, що лежить в основі механізму аритмій, можуть знаходитись у передсердях, АВ-з'єднанні або м'язових муфтах судин. Якщо швидкість формування імпульсу в ектопічному вогнищі є вищою, ніж у синоатріальному (СА) вузлі, то ектопічне вогнище стає домінуючим вогнищем автоматизму.

Тригерна активність. Осциляції мембранного потенціалу (МП) кардіальних клітин, які відбуваються під час або після ПД, позначають як постдеполяризації. Їх класифікують на ранні та пізні постдеполяризації (відповідно, РПД і ППД). РПД можуть виникати під час фази плато (фаза 2) і/або реполяризації (фаза 3) ПД. ППД є осциляції МП, які виникають після реполяризації і під час фази 4 ПД. Тригерна аритмія буде чутлива до бета-адреноблокади, блокади кальцієвих каналів (верапаміл), вагусних проб та аденозину [42].

Класифікація та фармакологічні властивості антиаритмічних засобів. Більшість ААП діють на іонні канали серця, змінюючи структуру каналів. Бажаним ефектом є зміна збудливості, ефективного рефрактерного періоду (ЕРП), провідності або аномального автоматизму.

Зміст цієї концепції узагальнено в класифікації V. Williams (1984) [39]. Vaughan Williams (VW) 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 внутрішньо-

серцеву провідність (клас III) та недигідропіридинові Ca^{2+} канали L-типу (клас IV) [15]. Згодом 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. Подальші дослідження показали, що ААП впливають на декілька мішеней у кардіоміоциті (КМ), що призводить до складних електрофізіологічних (ЕФІ) ефектів, які не можна охопити класифікацією VW [22]. Окрім того, були ідентифіковані інші сполуки з антиаритмічним ефектом, які не вписуються в VW-класифікацію, зокрема: сульфат магнію для лікування ШТ (TdP)

[36], івабрадин – блокатор каналів HCN, розроблений для зниження ЧСС при ішемічній хворобі серця (ІХС). Обмеження традиційної класифікації VW сприяли створенню альтернатив, зокрема «Сицилійського гамбіту», який намагався інтегрувати механізми дії препаратів з їх клінічним ефектом. Хоча ця схема відображала складність дії ААП, вона не змогла замінити класифікацію VW у клінічній практиці [29].

У подальшому було запропоновано розширення класифікації VW, зокрема **Оксфордську класифікацію ААП 2018 року** [19], яка зберігає чотири основні класи VW; додає підклас Ia до класу I (блокатори пізнього натрієвого струму INa_L), розширює класи II та III, доповнює клас IV іншими регуляторами внутрішньоклітинного обміну кальцію (наприклад, інгібітори RyR2 , інгібітори обміну $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$). Додаються нові класи: клас 0 – блокатори HCN-каналів; клас V – блокатори механочутливих каналів; клас VI – блокатори міжклітинних з'єднань; клас

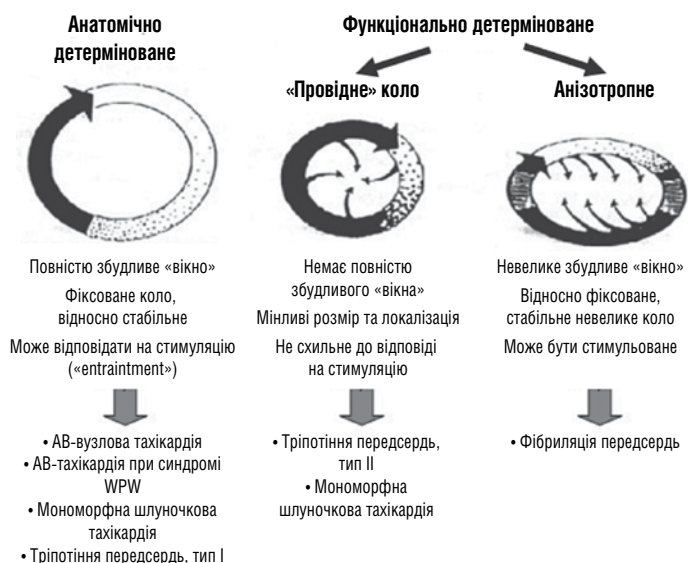


Рис. 2. Механізм повторного входу («re-entry»)

VII – терапія, що впливає на «вищі рівні» патогенезу захворювання (upstream therapy) [30, 31].

Варто зазначити, що у практичній медицині препарати описуються за **логікою переважного впливу**: спочатку клас I, потім клас III, а потім – класи II та IV, оскільки класи I та III переважно впливають на передсердя і шлуночки, а класи II та IV – на синусовий і АВ вузли.

Оновлена схема на основі підходу класифікації V. Williams.

Спочатку визначаємо основні фармакологічні мішені – специфічні мембранні іонні канали, транспортери, цитозольні біомолекули або регулятори, що мають значення для ЕФІ активності серця. Більшість засобів або блокують, або відкривають певні іонні канали. Далі підсумовуємо ефекти модифікації мішені, включаючи дії, які досліджуються на рівні певних ділянок серця. Підхід зберігає, але модифікує **клас I**, додаючи ідентифікатор класу, щоб включити дії на нещодавно виявлені пізні компоненти Na^+ струму (I_{NaL} , визначаючи їх важливість при синдромі подовженого інтервалу QT. **Клас II** зберігає бета-адренергічні інгібітори, але охоплює сучасні досягнення в розумінні вегетативної, часто опосередкованої G-протеїном, сигналізації. **Клас III** розширено, щоб врахувати кількість згодом відкритих K^+ каналів, що визначають тривалість ПД і подальшу рефрактерність. **Клас IV** охоплює молекулярні мішені, пов'язані з гомеостазом Ca^{2+} . Подальші нові класи відображають **додаткові мішені**. Вони включають серцевий автоматизм (**клас 0**) і препарати, що діють на механочутливі канали (**клас V**) або опосередковують електротонічний зв'язок між клітинами (**клас VI**). Низка сигнальних процесів чинить довгостроковий вплив на схильність до аритмії через модифікацію структурно-ремоделювання (**клас VII**).

Включення розширеного спектра мішеней та їх фармакологічних наслідків створює основу для оновленої класифікації ААП. Переглянута класифікація допускає існування декількох мішеней/дій лікарських засобів, а також побічних ефектів.

Нові мішені для ААП при фібриляції передсердь (ФП).

Наріжний камінь нової парадигми полягає в пошуках та націленні на «вразливий» електрофізіологічний параметр аритмії (табл. 1).

Таблиця 1. Нові мішені для антиаритмічних препаратів при фібриляції передсердь

Механізм	Вразливий параметр / ціль препарату
Збудливість і ефективний рефрактерний період	Щільні з'єднання; передсердно-специфічна модуляція іонних каналів (канали I_{Kur} , IK , I_{KACH} , SK канали, K2P/TASK канали)
Збудливість і ектопічна активність	Передсердно-селективне інгібування I_{Na} ; I_{NaL} , аномальне інгібування Ca^{2+} (CaMKII , RyR2); NCX
Ремоделювання	Передача сигналів Ca^{2+} (кальпаїни, кальциневірин); TRP канали; мікроRNAs

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

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 [6], оскільки блокада I_{Na} зростає швидше при більш позитивному МП. Швидка кінетика зсуву цього препарату передбачає менший ризик порушень провідності або проаритмії після уповільнення ЧСС. Іншою мішенню є надшвидка складова калієвого струму (I_{Kur}), 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, подовжуючи ПД і дестабілізуючи повторну аритмію [12]. Передсердно-селективні ААП, що діють на I_{Kur} , також мають спорідненість до TASK-1 , що пояснює антиаритмічний ефект [16].

Пізній компонент натрієвого струму (I_{NaL}) збільшується, коли нормальний Na^+ струм інактивується внаслідок набутих ситуацій (наприклад, ішемії). Він подовжує тривалість ПД, сприяючи тригерній активності типу РПД, і змінює натрій-кальцієвий внутрішньоклітинний гомеостаз, викликаючи проаритмічні ефекти. Блокатори I_{NaL} мають антиаритмічні властивості, а ранолазин, препарат з антиангінальними властивостями, має високу спорідненість до I_{NaL} , також блокуючи I_{Kur} [41]. Комбінація ранолазину та дронедаарону (який має профіль, подібний аміодарону) посилює частотно-залежну блокаду I_{NaL} та IKs з мінімізованою дією на I_{CaL} , зменшуючи негативний вплив дронедаарону на серцеву скоротливість [27].

Порушений обмін кальцію має важливий внесок у аритмогенез. Тригерна активність типу ППД є результатом спонтанного вивільнення кальцію саркоплазматичним ретикуломом (SR) і бере участь у розвитку ФП і шлуночкових аритміях (ША). Отже, ріанодиновий рецептор (RyR) стає важливою мішенню для ААП. Такі препарати, як дантролен та інші нові молекули, мають прямі властивості стабілізації RyR , а молекули івабрадину підсилюють експресію FKBP12.6 (фермент, який регулює функцію RyR) [8]. Препарати, такі як флекаїнід, пропафенон, тетракаїн і аналоги карведилолу, є прямими блокаторами RyR . Інші потенційні ААП будуть націлені на механізм рі-ентрі та рефрактерність через низьку провідність Ca^{2+} -активованого K^+ -струму (I_{sk}) та ремоделювання передсердь через сигнальні молекули Ca^{2+} (кальпаїни, кальциневірин) і канали транзитного рецепторного потенціалу (TRP) [13].

Короткий опис рекомендацій. Ключові рекомендації включають:

1. Початок застосування ААП. Перевагу надають стаціонарному початку лікування ААП класу Ia та класу III. Амбулаторний початок у пацієнтів без структурних захворювань серця (СЗС) підходить для препаратів класу Ic, аміодарону, дронедаарону та ранолазину.

2. Моніторинг та подальше спостереження. Рекомендується моніторинг ЕКГ для виявлення порушень ритму при застосуванні препаратів класів Ia та III. Для аміодарону необхідні базові оцінки – функціональні проби щитоподібної залози (ЩЗ), печінки та легень.

3. Управління ризиком проаритмії. Зростає ускладнення проаритмічних ризиків, особливо при застосуванні препаратів

класів Ia та III. Моніторинг подовження інтервалу QT є надзвичайно важливим.

4. Особливі групи пацієнтів. Надаються рекомендації щодо застосування ААП у пацієнтів зі СЗС, вагітних жінок та дітей. β -адреноблокатори є кращими під час вагітності, тоді таких як аміодарон та дронедазон радять уникати через потенційну шкоду для плода.

5. Комбінована терапія. Специфічні комбінації, такі як соталол з флекаїнідом або аміодарон з β -адреноблокаторами, можуть бути доцільними у складних випадках при ретельному моніторингу ефектів препаратів.

6. Залучення до навчання пацієнтів. Залучення пацієнтів до плану лікування шляхом інформування їх про потенційні побічні ефекти та важливість дотримання терапії [32].

Механізм дії ААП. ААП – це фармакологічні засоби, призначені для запобігання або корекції серцевих аритмій шляхом модуляції електричної активності серця. Аритмії переважно проявляються через три ключові механізми: автоматизм, тригерна фокусна активність, спричинена ранніми (EADs) або пізніми (DADs) постдеполяризаціями, та повторний вхід (рі-ентрі). Рі-ентрі є найпоширенішим механізмом, що залежить від трьох основних детермінант, критично важливих для його прояву: **1.** Наявність тригера, щоб ініціювати повторну електричну активність. Цим тригером може бути ектопічне скорочення, що походить з певної ділянки серця. **2.** Необхідний рі-ентрі-ланцюг, що представляє собою шлях, який дозволяє імпульсу циркулювати в серцевій тканині, підтримуючи аномальний ритм. **3.** Загальний автономний статус відіграє значну роль у модуляції схильності до механізмів рі-ентрі. Взаємодія симпатичних і парасимпатичних впливів на електричні властивості серця може посилювати або зменшувати ймовірність аритмічних подій [12, 17, 24].

Вплив ААП на електрофізіологічні процеси. ААП чинять свою антиаритмічну дію шляхом модуляції ЕФІ детермінант автоматизму, тригерної активності та рі-ентрі. **ААП класу I** блокують Na^+ канали (Nav), зменшуючи збудливість міокарда та знижуючи ймовірність ектопічної (тригерної) активності. Подовжують ЕРП, затримуючи відновлення КМ після реполяризації, що відоме як постреполяризаційна рефрактерність.

Додатково подовжують ЕРП через інгібування швидкого калієвого струму (I_{Kr}). Інгібування I_{Kr} , що призводить до подовження тривалості ПД, є первинним механізмом дії ААП класу III [13]. Подовжений ЕРП зменшує вразливий субстрат та ймовірність тригерних подій, що пояснює роль цих ААП у вторинній профілактиці як передсердних, так і ША. **ААП класу III** діють переважно шляхом інгібування I_{Kr} , що подовжує тривалість ПД. Це подовжує ЕРП та зменшує ймовірність стійких аритмій, що обґрунтовує використання ААП препаратів класів I та III для кардіоверсії (КВ) [10]. **ААП класу II** мають численні опосередковані ЕФІ ефекти, знижуючи β -адренорецептор-залежне фосфорилування іонних каналів, білків, що відповідають за обробку Ca^{2+} , та міофіламентних білків.

Зниження активності рецептора ріанодину 2 (RyR2) разом з підвищенням кальцієвим струмом L-типу (I_{CaL}) зменшує ймовірність DADs та EADs, а отже ймовірність тригерної активності [11]. Інгібування β -адренорецептор-опосередкованої регуляції гіперполяризаційних та циклічних нуклеотид-керованих (HCN) каналів та Ca^{2+} каналів L-типу зменшує автоматизм у СА клітинах, обґрунтовуючи використання ААП класу II для синусової тахікардії (СТ). **Інгібування Ca^{2+} каналів L-типу**, або опосередковано ААП класу II, або безпосередньо ААП класу IV, зменшує швидкість АВ провідності, забезпечуючи контроль шлуночків при передсердних аритміях. Зменшення внутрішньоклітинного кровообігу Ca^{2+} через інгібування I_{CaL} , що лежить в основі негативних інотропних ефектів ААП класу II та класу IV, також зменшить ймовірність DADs. Основними механізмами дії ААП є інгібування ектопічної (тригерної) активності (переважно ААП класу I та II), зменшення ймовірності рі-ентрі (переважно ААП класів I та III) або модуляція регуляції генерації імпульсів та провідності СА та АВ вузлами (переважно ААП класу II та IV).

Кінетика іонних каналів у мембранах КМ: фундаментальні стани. Іонні канали в КМ зазвичай існують у трьох станах: спокою (закритий), активний (відкритий) та інактивований (закритий) [23].

Фундаментальні стани іонних каналів. Іонні канали в КМ зазвичай існують у трьох станах: спокою (закритий), активний (відкритий) та інактивований (закритий) (рис. 3).

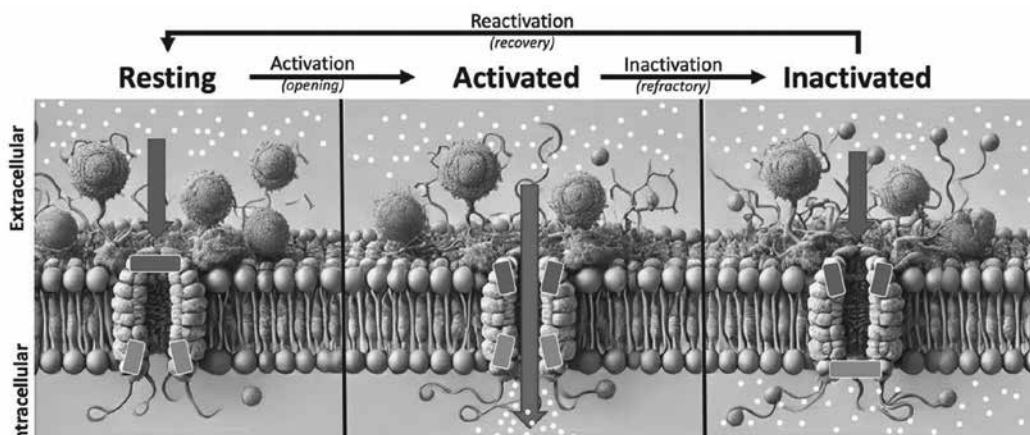


Рис. 3. Схематичне представлення трьох основних станів (спокою, активованого та інактивованого) іонного каналу в клітинній поверхневій мембрані КМ

Під час фази спокою надходження іонів у клітину неможливе, оскільки канал залишається закритим. Після **активації каналу** іони можуть надходити в клітину. Після активації канал переходить в **інактивований стан**, запобігаючи подальшому надходженню іонів. Різні ААП виявляють специфічну спорідненість і переважно зв'язуються з певними станами каналу.

Кінетика іонних каналів у мембранах КМ. Кінетика іонних

каналів – це швидкість, з якою іонні канали переходять між своїми кінетичними станами.

1. Швидка кінетика. Натрієві канали. Потенціалозалежні Na^+ канали демонструють швидку кінетику зі швидкими переходами між станами. При деполяризації ці канали швидко переходять зі стану спокою в активований стан, дозволяючи приплив іонів Na^+ , що є вирішальним для початкового підйому серцевого ПД. Інактивація Na^+ каналів також відбувається швидко. Препарати з повільною кінетикою зв'язування (засоби класу Ic) накопичуються в каналі під час тахікардії, подовжуючи тривалість комплексу QRS через їх постійну блокаду Na^+ , тоді як препарати зі швидкою кінетикою зв'язування (засоби класу Ib) дисоціюють, обмежуючи їхній вплив при нормальній ЧСС.

2. Повільна кінетика. Кальцієві канали (Ca_v). Потенціалозалежні Ca^{2+} канали, зокрема Ca^{2+} канали L-типу, демонструють повільну кінетику. Ці канали відкриваються поступово у відповідь на деполяризацію, дозволяючи приплив іонів Ca^{2+} . Це тривале надходження Ca^{2+} є життєво важливим для фази плато серцевого ПД та відіграє важливу роль у запуску Ca^{2+} -індукованого вивільнення кальцію з SR, що призводить до скорочення м'язів. Калієві канали (K_v). Деякі K^+ канали, як-от калієві канали відстроченого випрямлення, також демонструють повільну кінетику. Вони поступово активуються та сприяють фазі реполяризації ПД, відновлюючи потенціал спокою мембрани.

Початок застосування ААП. Початок застосування ААП вимагає комплексного та орієнтованого на безпеку підходу оптимізації результатів при мінімізації ризиків. Основні умови, які слід врахувати:

1. Ішемічна хвороба серця (ІХС). Рекомендується проводити ревазуляризацію та статинову терапію, адекватну β -адреноблокаду та усунення тригерів, таких як електролітний дисбаланс.

2. Серцева недостатність (СН). Терапію рекомендується підбирати залежно від підтипу: при СН зі зниженою фракцією викиду (HFrEF) оптимізація включає β -адреноблокатори, антагоністи альдостерону (спіронолактон або еплеренон), інгібітори АПФ, сакубітрин/валсартан та інгібітори натрій-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2i); при СН зі збереженою фракцією викиду (HFpEF) останній (SGLT2i) відіграє центральну роль.

3. Базові обстеження: ЕКГ, ехокардіографія, функція нирок та печінки, загальний аналіз крові, біохімічний профіль, включаючи ліпіди, глюкозу електроліти.

4. Додаткові обстеження для аміодарону: тести функції ЩЗ, рентген грудної клітки, функціональні проби легень, включаючи дифузійну здатність, візуальне обстеження рогівки за допомогою щільної лампи та офтальмоскопічне обстеження.

Ефекти ААП на ЕКГ. Початок прийому ААП може спричинити зміни на ЕКГ, що включають уповільнення СР, СА блокаду, подовження АВ провідності, комплексу QRS та інтервалу QT. Електрофізіологічні ефекти ААП різняться, тому їх вплив на ЕКГ може відрізнитися для ААП класів I та III. Поява передчасних шлуночкових скорочень (ПШС) та нестійкої ШТ може бути першими ознаками виникнення проаритмічних фатальних подій,

спричинених ШТ або фібриляцією шлуночків (ФШ). Виникнення симптоматичних ЕФІ змін (брадикардія, зупинка СВ, АВ блокада або повторні ПШС) має призвести до зниження дози ААП або навіть припинення терапії. Подовження QRS більше ніж на 25 % або подовження QTc більше 125 % від базового рівня (або тривалість QTc більше 500 мс) повинно викликати припинення терапії ААП.

Після початку прийому флекаїніду збільшення тривалості QRS від базового рівня до 25 % (через 5 періодів напіввиведення препарату) є ознакою дії препарату. Подовження QRS на >25–50 % порівняно з базовим рівнем є потенційним ризиком проаритмії або індукції СН. Фізичне навантаження (ФН) посилює ефекти, залежні від використання. Тому тестування з ФН використовують для виключення надмірного розширення QRS та виявлення потенціалу виникнення ША [26]. Було запропоновано пробну дозу 250 мг швидкодіючого перорального флекаїніду для визначення початкової дози та уникнення лікування у високоризикових пацієнтів [18]. Схема включає перевірку артеріального тиску та зміни тривалості QRS при піковій концентрації препарату в плазмі через 2 години. Після прийому соталолу та аміодарону збільшення QT понад 60 мс може бути пов'язане з проаритмією типу TdP, і в цьому випадку виправдане припинення прийому або зменшення дози препарату.

ААП – тести для електрофізіологічної оцінки. ААП є важливими інструментами у фармакологічній оцінці ЕФІ властивостей пацієнтів, дозволяючи виявляти та оцінювати різні аномалії серцевої провідності.

ААП класу I. Препарати класу I використовуються для оцінки провідності системи Гіса – Пуркінє. Шляхом інгібування Na^+ каналів ці засоби виявляють латентні дефекти провідності в мережі Гіса – Пуркінє, сприяючи діагностиці блокади ніжок пучка Гіса. Аймалін або флекаїнід застосовуються для виявлення таких станів, як синдром Бругада, шляхом виявлення характерних ЕКГ-патернів. **Аденозин.** Аденозин може бути використаний для оцінки провідності АВ вузла. **Адреналін.** Інфузія адреналіну використовується для оцінки вродженого синдрому подовженого інтервалу QT. Він також застосовується у діагностиці катехоламінергічної поліморфної ШТ.

Ізопреналін, атропін та автономна блокада. Ізопреналін збільшує ЧСС та посилює провідність через АВ вузол та систему Гіса – Пуркінє, що робить його корисним для виявлення латентних аномалій провідності та оцінки схильності до тахіаритмії під час симпатичної стимуляції. **Атропін,** інгібуючи парасимпатичні впливи, прискорює активність СВ та покращує АВ провідність, допомагаючи диференціювати між захворюванням провідної системи та вагомедіаторними затримками провідності в АВ вузлі та функції СВ. **Комбіноване введення β -адреноблокатора та атропіну** забезпечує автономну блокаду, мінімізуючи її впливи на серце. Підхід дозволяє оцінити функцію СВ та властивості АВ провідності без автономного втручання.

Проаритмія. Проаритмією називають парадоксальне погіршення або новий розвиток аритмії, спричинених ААП або іншими препаратами, що впливають на електрофізіологію серця. Два знакові дослідження ААП – CAST та SWORD – продемонстрували підвищену смертність у пацієнтів після ІМ,

ймовірно, через проаритмічні ефекти досліджуваних ААП [28, 33]. Потенціал проаритмічних ефектів притаманний усім ААП [37] і може проявлятися як патологічна брадиаритмія (синусова брадикардія, порушення АВ провідності) або як тахіаритмії (поліморфна ШТ типу TdP, або безперервна мономорфна ШТ). Дослідження виявили чіткі фактори ризику (ФР) виникнення проаритмії: жіноча стать, вік, наявність СЗС, знижена функція нирок (у випадку соталолу), супутня поліпрагмазія [34]. Генетичні фактори можуть впливати на метаболізм ААП, що важливо для препаратів, які виводяться одним шляхом. Це стосується дигоксину, пропafenону, соталолу та дофетиліду. Комбінація ААП може суттєво посилити проаритмічні ефекти, хоча ранолозіа зменшує проаритмічні ризики ААП класу III, блокуючи ранні EADs та TdP через інгібування струму INa_p , що робить його безпечнішим доповненням у комбінованій терапії ААП. Він також є помірним інгібітором P-gp, що може погіршити виведення прямих оральних антикоагулянтів (ПОАК).

Ризик та типові форми проаритмії для різних ААП. Синусова брадикардія та зупинка СВ. ААП можуть чинити прямий вплив, пригнічуючи струми пейсмейкера або порушуючи СА провідність, що призводить до брадикардії або зупинки СВ.

Атріовентрикулярна блокада високого ступеня є рідкісним проаритмічним ефектом ААП класів Ic та Ia, і може спостерігатися під час лікування β-блокаторами, верапамілом, дилтіаземом, дигоксином і навіть аміодароном та дронедавроном. Традиційний погляд на те, що ААП є єдиною причиною АВ блокади – і що імплантація КС є непотрібною після прийому препарату – нещодавно був оскаржений. Нові дані показують, що у цих пацієнтів часто не спостерігається доброякісного перебігу після припинення прийому проаритмічного препарату [7].

Тріпотіння передсердь з АВ провідністю 1:1 може виникати через поєднання уповільнених передсердних ритмів та посиленої АВ вузлової провідності. Через швидкі ритми та широку морфологію QRS ці тахікардії можуть бути неправильно класифіковані як шлуночкові за походженням. **Рі-ентрі – аритмії.** Класичним прикладом цього є блокатори Na^+ каналів, що використовуються для лікування пацієнтів з суправентрикулярною тахікардією (СВТ) при синдромі WPW. Виникнення СВТ може спостерігатися при застосуванні таких препаратів, як дигіталіс, верапаміл або β-блокаторів, які уповільнюють провідність в АВ вузлі [25].

Безперервна ШТ [21]. Препарати класу Ic пов'язані з найвищою частотою виникнення цієї проаритмії [14]. Препарати уповільнюють провідність і порушують баланс між рефрактерністю та провідністю в аритмогенній зоні. Виникнення ШТ спостерігається у пацієнтів з дисфункцією ЛШ і характеризується ширококомплексною, «синусоїдною» тахікардією. Безперервна ШТ не може бути припинена стимуляцією або навіть KB.

Піруетна тахікардія (TdP). Torsades de pointes класично описується як паузозалежна, поліморфна ШТ, асоційована з подовженням інтервалу QT та U-хвилями. Механізм цієї аритмії вторинний до подовження реполяризації, що призводить до

активації ранніх постдеполяризацій (EADs), які можуть сприяти тригерній активності. Рі-ентрі, через дисперсію RP шлуночка, є ще одним механізмом TdP. Подовження QT відбувається через блокаду одного з K^+ каналів, що призводить до інгібування основного калієвого струму реполяризації (I_{Kr}) [4].

Препарати, що викликають TdP – ААП класу Ia (хінідин, прокаїнамід та дизопірамід) та ААП класу III (соталол, дофетилід, ібутилід). Ефект соталолу, що уповільнює ЧСС, може посилювати його проаритмічний ефект через зворотну залежність від використання з подовженням ПД під час брадикардії або після пауз. Амідарон та дронедавроном рідко асоціюються з цією формою проаритмії. Більшість епізодів TdP, індукованих амідароном, виникають, коли препарат поєднується з ААП типу Ia [20].

Лікування та ФР піруетної тахікардії. ААП класу Ib та β-блокатори, які скорочують QT, є корисними засобами лікування цього синдрому. Препарати класу Ic мало впливають на реполяризацію і рідко асоціюються з цією формою проаритмії. При застосуванні d,l-соталолу та дофетиліду, подовження QT та вищі дози збільшують ризик TdP. Для d,l-соталолу, уникнення QTc понад 525 мс та доз понад 320 мг зменшить частоту TdP з 5 % до 2 %. Пацієнти з подовженим QT на вихідному рівні повинні уникати ААП, що подовжують тривалість ПД [35]. **Ознаки на ЕКГ, що вказують на ризик TdP:** брадикардія (<60 уд./хв), включаючи нещодавнє відновлення СР після ФП, QTc >500 мс, збільшення QT >60 мс від базового рівня, альтернація зубця T, шлуночкова ектопія та нестійка ШТ, що виникають після паузи.

Синдром Бругада. ААП класу Ic широко використовуються для лікування ФП та інших суправентрикулярних ТА [7, 38]. У клінічній практиці необрані пацієнти, які лікуються пропafenоном або флекаїнідом, можуть демонструвати типовий патерн Бругада типу I з блокадою правої ніжки пучка Гіса (БПНПГ) та елевацією сегмента ST у правих прекардіальних відведеннях за відсутності симптомів, зумовлених синкопе, або сімейного анамнезу раптової серцевої смерті (РСС) чи зупинки серця. У 176 пацієнтів проводились послідовні ЕКГ до та після досягнення концентрацій пропafenону та флекаїніду (>5 періодів напіввиведення), і патерн ЕКГ Бругада був виявлений лише у 2,3 % пацієнтів [5]. Терапія продовжувалася незалежно від впливу препарату на сегмент ST або розвитку БНПГ, і під час подальшого спостереження у жодного пацієнта не виникло ША.

Ці дані свідчать про можливість перегляду специфічності патерну Бругада, індукованого препаратами класу Ic у безсимптомних пацієнтів. Рекомендації ESC щодо ША та РСС [38] чітко зазначають, що синдром Бругада діагностується у пацієнтів без інших захворювань серця та спонтанним патерном I, індукований препаратом, слід вважати менш специфічним, оскільки його можна спостерігати у 2–4 % здорових осіб без спонтанного патерну типу I. На думку експертної групи Рекомендацій ESC, індукований патерн Бругада типу I вимагає інших клінічних ознак, таких як шлуночкові ТА, аритмічне синкопе або відповідний сімейний анамнез для встановлення діагнозу синдрому Бругада [42]. Незважаючи на сприятливий

прогноз у цих випадках, рекомендується припинити прийом препарату, і тому важливо планувати контроль ЕКГ після початку прийому пропafenону або флекаїніду, як це вказано у рекомендаціях [40, 38].

Висновки. Зниження уваги до ААП через появу альтернативних методів лікування не применшує їхнього значення. Висока поширеність серцевих аритмій, спільна користь ААП у поєднанні з іншими методами лікування та їхня незамінність у терапії гострих епізодів підкреслюють важливість цих препаратів. У цьому контексті ААП все ще відповідають підходу **ABC**, виконуючи роль належної допоміжної та додаткової терапії в лікуванні серцевих аритмій.

Розуміння механізмів дії ААП є критично важливим для правильного вибору з необхідністю враховувати потенційно небезпечні взаємодії з іншими ліками або станами пацієнта. Цей практичний пропонує огляд знань, необхідних для призначення антиаритмічних засобів – інструментів, які є не тільки корисними, але й несуть потенціал тяжких побічних ефектів. Збереження цього балансу є надзвичайно важливим для оптимізації лікування серцевих аритмій.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

- Jarіnov O. Eлектрокардіографія для сімейного лікаря. / О. Жарінов, В. Куць. – К., 2019. – С. 50–51.
- Основи кардіології: Принципи і практика (2-е издание) / под ред. проф. Клива Розендорффа. – Львів : Медицина світу, 2007. – 1064 с.
- Allessie M. A. Atrial re-entry / Allessie M. A., Bonke F. I., Kirhhof C. J. Cardiac Electrophysiology, Nextbook / M. Rosen, M. Janse, AL Wit [eds.]. Mount Kisco. – NY: Futura Publishing Company INC, 1990. – P. 555–571.
- Antzelevitch C. Cellular mechanisms underlying the long QT syndrome / C. Antzelevitch, W. Shimizu // Curr Opin Cardiol. – 2002. – No. 17. – P. 43–51. DOI: 10.1097/00001573-200201000-00007.
- Beldner S. Flecainide and propafenone induced ST-segment elevation in patients with atrial fibrillation: clue to specificity of Brugada-type electrocardiographic changes / S. Beldner, D. Lin, F. E. Marchlinski // Am J Cardiol. – 2004. – No. 94. – P. 1184–1185. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.06.070.
- 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.
- 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 (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.
- 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.
- Issa Z. Clinical Arrhythmology and Electrophysiology: A comparison to Brounwald's Heart Disease / Z. Issa, J. Miller, D. Zipes, Saunders, 2012. – 744 p.
- 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.
- Grandi E. Antiarrhythmic mechanisms of beta blocker therapy / E. Grandi, C. M. Ripplinger // Pharmacol Res. – 2019. – No. 146. – P. 104274. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104274.
- 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.
- 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.
- Inefficacy and proarrhythmic effects of flecainide and encainide for sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation / J. M. Herre, C. Titus, M. Oeff [et al.] // Ann Intern Med. – 1990. – No. 113. – P. 671–676. DOI: 10.7326/0003-4819-113-9-671.
- Enhanced Late Na and Ca Currents as Effective Antiarrhythmic Drug Targets / H. S. Karagueuzian, A. Pezhouman, M. Angelini, R. Olcese // Front Pharmacol. – 2017. – No. 8. – P. 36. DOI: 10.3389/fphar.2017.00036.
- Kv1.5 blockers preferentially inhibit TASK-1 channels: TASK-1 as a target against atrial fibrillation and obstructive sleep apnea? / A. K. Kipper, S. Rinne, C. Rolfes [et al.] // Pflugers Arch. – Eur J Physiol. – 2015. – No. 467. – P. 1081–1090. DOI: 10.1007/s00424-014-1665-1.
- Landstrom A. P. Calcium Signaling and Cardiac Arrhythmias / A. P. Landstrom, D. Dobrev, X. H. T. Wehrens // Circ Res. – 2017. – No. 120. – P. 1969–1993. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310083.
- Flecainide How and When: A Practical Guide in Supraventricular Arrhythmias / C. Lavalle, M. Magnocavallo, M. Straito [et al.] // J Clin Med. – 2021. – No. 10. – P. 1456. DOI: 10.3390/jcm10071456.
- Modernized Classification of Cardiac Antiarrhythmic Drugs / M. Lei, L. Wu, D. A. Terrar, CL-H. Huang // Circulation. – 2018. – No. 138. – P. 1879–1896. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033155.
- Li M. Drug-Induced QT Prolongation And Torsades de Pointes / M. Li, L. G. Ramos // P T. – 2017. – No. 42. – P. 179–180.
- Naccarelli G. V. Proarrhythmia / G. V. Naccarelli, D. L. Wolbrette, J. S. Luck // Med Clin North Am. – 2001. – 85. – P. 503–526, xii. DOI: 10.1016/s0025-7125(05)70324-2.
- Nattel S. Antiarrhythmic drug classifications. A critical appraisal of their history, present status, and clinical relevance / S. Nattel // Drugs. – 1991. – No. 41. – P. 672–701. DOI: 10.2165/00003495-199141050-00002.
- Nattel S. The molecular and ionic specificity of antiarrhythmic drug actions / S. Nattel // J Cardiovasc Electrophysiol. – 1999. – No. 10. – P. 272–282. DOI: 10.1111/j.1540-8167.1999.tb00673.x.
- Molecular Basis of Atrial Fibrillation Pathophysiology and Therapy: A Translational Perspective / S. Nattel, J. Heijman, L Zhou., D. Dobrev // Circ Res. – 2020. – No. 127. – P. 51–72. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316363.
- Management of patients with drug-induced atrioventricular block / D. Osmonov, I. Erdinler, K. S. Ozcan [et al.] // Pacivg Clin Electrophysiol. – 2012. – No. 35. – P. 804–810. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2012.03410.x.
- Amplification of flecainide-induced ventricular conduction slowing by exercise. A potentially significant clinical consequence of use-dependent sodium channel blockade / S. Ranger, M. Talajic, M. Lemery [et al.] // Circulation. – 1989. – No. 79. – P. 1000–1006. DOI: 10.1161/01.cir.79.5.1000.
- Olmsted A [HARMONY Investigation et al.]. 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.
- 25 years of basic and translational science in EP Europace: novel insights into arrhythmia mechanisms and therapeutic strategies / C. A. Remme, J. Heijman, A. M. Gomez [et al.] // Europace. – 2023. – No. 25. – P. euvad210. DOI: 10.1093/europace/euad210.
- 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.0b013e3181bfaddd.
- Upstream therapies for the 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/europace/eur002.
- Upstream therapies for the 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/europace/eur023.
- Arrhythmia Recurrence and Rhythm Control Strategies After Catheter Ablation of Newly Diagnosed Atrial Fibrillation (ARRC-AF Study) / S. Saksena, J. Ken-Opurum, D. S. McKindley [et al.] // JACC Clin Electrophysiol. – 2025. – S2405-4500X(24)01027-2. DOI: 10.1016/j.jacep.2024.11.020.
- Evaluation of electrophysiology 100 years after Einthoven: translational and computational innovations in rhythm control of atrial fibrillation / E. Schuijt, D. Scherr, G. Plank [et al.] // Europace. – 2024. – No. 27. – P. euae304. DOI: 10.1093/europace/evae304.
- Shantsila E., Watson T., Lip G.Y.H. 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/europace/eum169.

35. Schwartz P. J. Predicting the Unpredictable: Drug-Induced QT Prolongation and Torsades de Pointes / P. J. Schwartz, R. L. Woosley // *J Am Coll Cardiol.* – 2016. – No. 67. – P. 1639–1650. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.12.063.
36. Treatment of torsade de pointes with magnesium sulfate / D. Tzivoni, S. Banai, C. Schuger [et al.] // *Circulation.* – 1988. – No. 77. – P. 392–397. DOI: 10.1161/01.CIR.77.2.392.
37. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation / L. Valenbois, E. Audureau, A. Taceda [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2019. – No. 9. – P. CD005049. DOI:10.1002/14651858.CD005049.pub5.
38. 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.
39. 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.
40. Yap Y.G., Behr E.R., Camm A.J. Drug-induced Brugada syndrome / Y. G. Yap, E. R. Behr, A. J. Camm // *Europace.* – 2009. – No. 11. – P. 989–994. DOI: 10.1093/europace/eup114
41. 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.
42. 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

Features of pharmacotherapy for cardiac arrhythmias

H. M. Solovyan, T. V. Mikhalieva, 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). 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